**Revmatologie**

**166. REVMATOIDNÍ ARTRITIDA A JUVENILNÍ IDIOPATICKÁ ARTRITIDA**

**REVMATIODNÍ ARTRITIDA**

* nejčastější zánětlivé revmatické onemocnění
* bolest, ztráta funkce, deformity kloubů - snížení funkční schopnosti až invalidita
* snížení kvality života, zkrácení života o 5-10 let
	+ přežití u vysoce rozvinutých forem je stejné jako u Hodgkinova lymfomu nebo u aterosklerotického postižení tří tepen
* vývoj kloubních erozí během prvních dvou let onemocnění
* začíná jako lokální kloubní onemocnění - postupně přechází v systémové onemocnění
* postižení: ženy : muži 2-3:1; prevalence 1%, incidence 50:100 000
* **klinická definice:** symetrická polyartritida postihující predilekčně drobné klouby ruky a radiokarpální kloub, s prodlouženou ztuhlostí, postihující častěji ženy, s manifestací mezi 30-40 rokem života
	+ věkový limit rozšířen na 20-40 let - typicky onemocnění mladého až středního věku, stařecké kloubní deformity jsou pokročilým stadiem choroby
	+ postižení 5 a více kloubů
	+ známky aktivní artritidy - otok, palpační bolestivost nad kloubní štěrbinou, kloubní výpotek
	+ postižení 3 typických kloubních linií - postižení aspoň jedné z nich je podmínkou diagnózy
* **patologicko-anatomicky:** perzistující synovitida s místní destrukcí chrupavky, kostními erozemi a různým stupněm mimokloubních změn
	+ synovitida - účast cytokinů a RF - atrakce polymorfonukleárů, lymfocytů, proliferace buněk - postupná progrese onemocnění
	+ zbytnělá synovialis = **pannus** - nese agresivní vlastnosti, zodpovědný za destrukci kloubů
		- chemicky - produkce metaloproteáz
		- aktivace osteoklastů
		- přerůstá přes chrupavky, destruuje kloub
		- bohatě vaskularizovaná, infiltrovaná zánětlivými buňkami
* **etiologie:** interakce neznámého antigenu s narušeným imunitním systémem
	+ účast vrozených nebo získaných genetických odchylek
		- predispozice HLA DR4 a HLA DR1 (u 70-90%)
	+ dysfunkce na více úrovních
* **těhotenství a RA:**
	+ v těhotenství aktivita ustupuje, někdy dochází až ke spontánním remisím - lze vysadit MTX a další imunosupresivní léčbu a kontrolovat onemocnění pouze kortikoidy
	+ imunosupresiva se nesnesou s těhotenstvím ani s kojením - zejména MTX
* **klinický obraz**
	+ začíná pozvolna, v řádu měsíců - ranní ztuhlost a bolestivost kloubů, hlavně kloubů ruky
	+ někdy nespecifické příznaky - lymfadenopatie, úbytek na váze, únava, slabost, teplota
	+ cyklický progresivní průběh s remisemi
	+ **kloubní poškození**
		- ulnární deviace ruky, subluxace metakarpofalangeálních kloubů, metatarsofalangeálních kloubů, atrofie interoseálních svalů, deformity prstů
		- synovitida v oblasti zápěstí - sy. karpálního tunelu, útlak a ruptura šlach, volární subluxace zápěstí
		- lokty - deficit extenze
		- **revmatické uzlíky** - na dorsální straně kloubů ruky a dorzální hraně předloktí (místa vystavená tlaku)
			* široce přisedlé, nepohyblivé, nebolestivé, různých rozměrů
			* lze excidovat - jasná struktura, diagnostické
			* i ve vnitřních orgánech - plíce, srdce
			* etiologie - fokální vaskulitida malých cév?
		- DK - halux valgus, pes transversoplanus, postižení střední části nohy (hlezno, klouby os naviculare)
			* obtížně přístupné obstřikům - jediným trvalým řešením je artrodéza
			* často postižen kolenní kloub, hlavně u onemocnění začínajících v pozdějším věku
		- atlanto-axiální disociace - selektivní postižení skloubení C1 - C2
			* bolesti, parestezie, závratě, komprese míchy, možnost náhlého úmrtí
			* terapie: fixace obou obratlů ke kalvě
			* zobrazení na bočném RTG snímku - peridentální interval (pannus odtlačuje dens axis)
		- temporomandibulární kloub - bolesti při žvýkání
		- nepostihuje páteř, vynechává DIP
	+ **extraartikulární postižení** - zejména u vysoké aktivity nemoci
		- nejzávažnější vaskulitida drobných arterií a arteriol - palpovatelná purpura, infarkty nehtového lůžka, polyarteritis nodosa, livedo retikularis
		- plíce - výpotek, revmatické uzly (na RTG podobné metastázám), intersticiální plicní fibróza
		- srdce - perikarditida (většinou asymptomatická), zvýšené riziko ICHS
		- oko - suchá keratokonjunktivitida (pálení, řezání v očích), vzácně skleritida a episkleritida
		- neurologické symptomy - parestezie, poruchy citlivosti, úžinové syndromy (útlak zesílenou synovií)
		- osteoporóza - nejdřív periartikulární, později difuzní (chronický zánět, omezení hybnosti, kortikoidy)
		- sekundární amyloidóza s postižením ledvin a nefrotickým syndromem
		- hematologie - anémie, trombocytóza
			* Feltyho syndrom - RA, splenomegalie, neutropenie
* **diagnostická kritéria** - přítomnost aspoň 4 ze:
	+ ranní ztuhlost delší než 1 hodina
	+ artritida 3 a více kloubních oblastí
	+ artritida v oblasti drobných kloubů ruky - PIP, MCP, RC (všechny kloubní příznaky musí trvat aspoň 6 týdnů)
	+ symetrická artritida
	+ revmatické uzly
	+ sérové revmatiodní faktory - detekce ELISA, latexový fixační test; při potvrzení - séropozitivní RA
	+ rentgenové změny
* **laboratorně**
	+ revmatiodní faktor - protilátky všech tříd proti Fc fragmentu IgG - nejsou diagnostické
		- pozitivní titr 1:160
	+ nový marker **anti-CCP** - protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu
		- součást hmoty kosti a chrupavky
		- záměna arginin-citrulin - aktivace B-lymfocytů - tvorba protilátek
		- význam: u časných forem predikce vývoje RA v budoucnosti, u pozdních forem predikce vývoje závažné RA
		- poměrně specifické
	+ zvýšení zánětlivých parametrů - CRP, FW - korelace s aktivitou nemoci
	+ anémie chronických chorob, trombocytóza
	+ punkce synoviální tekutiny - zkalená, slámově žlutá, snížená viskozita
* **dělení na stadia podle RTG obrazu**
	+ **stadium I** - žádné destruktivní změny, periartikulární osteoporóza
	+ **stadium II** - mírné destruktivní změny, nejsou deformity; atrofie mimokloubních tkání, svalů, revmatické uzly
	+ **stadium III**  - deformity, destrukce chrupavky a kosti
	+ **stadium IV** - kostní nebo fibrózní ankylóza
* hodnocení aktivity, odpověď na léčbu - **DAS 28** - disease activity score, vyšetření 28 kloubů
	+ počet oteklých kloubů
	+ počet bolestivých kloubů
	+ sedimentace (mm/h)
	+ globální hodnocení zdravotního stavu pacienta pomocí vizuální analogové škály
* **dif. dg.:** SLE, reaktivní artritida, psoriatická artritida, virové infekce, osteoartróza drobných kloubů rukou (u starších nemocných), revmatická polymyalgie, paraneoplastický projev
* **prognóza** - horší při vysoké hladině protilátek a zánětlivých ukazatelů, velkém množství postižených kloubů, časné imobilitě

**TERAPIE**

* cíle: úleva od bolesti, potlačení zánětu, zabránit vzniku kloubních destrukcí a deformit, zachování funkce kloubu
* remise u 20-40% pacientů
* **farmakoterapie**
	+ **NSA** - analgetika, antiflogistika; nemají efekt na progresi, pouze symptomatická léčba
		- podávat krátkodobě
		- NÚ: GIT vředy, alergie, poškození jater a ledvin, po koxibech KVS příhody
	+ **DMARDs** = chorobu modifikující léčiva
		- sulfasalazin, metotrexát, Leflunomid
		- standardem je MTX - vždy při zahájení léčby; 10-25 mg 1x týdně
			* subkutánní forma - Metojet - při intoleranci
			* NÚ: nauzea, hepatotoxicita, stomatitida, alopecie, útlum kostní dřeně
		- azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin - při extraartikulárních projevech (pouze na fibrózu a vaskulitidy)
		- vývoj kloubních destrukcí podstatně neovlivní
		- účinek nastupuje 8-12 týdnů po začátku užívání
	+ **kortikoidy** - prednison (5-10mg denně - nízké dávky), methylprednisolon (Medrol)
		- rychlý nástup protizánětlivého účinku
		- jsou schopny zpomalit kloubní destrukci, pokud jsou podány v raných stadiích onemocnění
		- postupné snižování dávek, do čtyř let se vysazují
		- pulsní terapie u plicní fibrózy a vaskulitid - methylprednisolon i.v. 1g 3x denně
		- NÚ: obezita, diabates, hyperlipidémie, osteoporóza, katarakta, aseptická nekróza hlavice kyčelního kloubu
		- kombinace s inhibitory protonové pumpy - prevence vředové choroby
	+ **biologická léčba**
		- anticytokinová léčba - hlavně proti TNF-α (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol); ve vývoji anti IL-1, IL-6 a IL-17
			* rychlý nástup účinku - dny až týdny
			* NÚ: reakce v místě vpichu, aktivace infekcí (před podáním vyloučit TBC)
			* **tocilizumab** - ab proti receptoru IL-6; u nedostatečné odpovědi na MTX a TNFabs
		- inhibice prezentace antigenu - **abatacept** - blok kostimulačního signálu pro aktivaci T-lymfocytů - i.v. forma, tolerance dobrá
		- anti CD 20 - potlačení aktivity B lymfocytů - rituximab (Mabthera)
	+ typický začátek terapie: MTX + kortikoid + NSA - podle guidelines
		- při negativních prognostických ukazatelích přidávám biologickou léčbu
		- při remisi pomalu detrahuji terapii - začátek od glukokortikoidů, postupně i imunosupresi
		- neúčinnost biologické léčby - výměna za jiný anti-TNF nebo léky s jiným mechanismem
		- cílem je dosažení remise během 3-6 měsíců
	+ **intraartikulární léčba** - depotní kortikoidy, radioaktivní ytrium - radiační synovektomie
* **nefarmakologická léčba**
	+ rehabilitace, fyzikální terapie
	+ akutní stavy - imobilizace dlahou (prevence deformit)
	+ **chirurgická terapie** - artroskopická synovektomie, totální kloubní náhrady, korekce deformit drobných kloubů, artrodéza (kotníky, zápěstí)

**JUVENILNÍ IDIOPATICKÁ ARTRITIDA**

* **definice:** skupina onemocnění projevující se chronickou synovitidou jednoho nebo více kloubů u dětí mladších než 16 let
* prevalence 1:1000, nejčastější onemocnění vedoucí k pohybovému onemocnění dětí
* **klinický obraz:**
	+ podle průběhu 7 klinických podtypů - systémová forma, oligoartikulární typ, polyartikulární typ séropozitivní a séronegativní, juvenilní psoriatická artritida, juvenilní forma asociovaná s entezitidou, nediferencovaná artritida
	+ **systémová forma = Stillova choroba**
		- jakýkoliv věk
		- systémové projevy - horečka, vyrážka lososové barvy, myalgie, artralgie, bolest v krku, bolest břicha, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie
		- proteiny akutní fáze, leukocytóza, anémie, trombocytopenie, zvýšená hladina ferritinu
		- artritida s odstupem - až měsíce
	+ **oligoartikulární typ** - nejčastější forma, dívky předškolního věku
		- typicky postižen kolenní kloub - ranní ztuhlost, otok, bolest
		- pozitivita ANA - riziko uveitidy a komplikací (katarakta, galukom, slepota)
	+ **polyartikulární forma**
		- séropozitivní - vzácná, podobná RA, u dívek po 10 letech věku
		- séronegativní - chlapci i dívky, velké klouby; mírný průběh
	+ **juvenilní psoriatická artritida**
		- velké i malé klouby, SI skloubení, DIP klouby, daktylitida (párkovitý otok prstu)
		- často psoriáza v RA
		- kožní postižení může vzniknout s odstupem až několika let
	+ **juvenilní artritida asociovaná s entezitidou** - chlapci školního věku
		- klouby DK, entezitida (fascie, úpon šlachy na kost - Achillova šlacha, plantární fascie, patella) - bolesti paty, bolesti a otok kolenního kloubu
		- u poloviny pozitivita HLA B27 - asociace s poškozením páteře
* **dg** - klinické příznaky, laboratorní vyšetření, RTG - eroze kloubů,
* **terapie:** jako u dospělých; základem MTX, často využívány nitrokloubní formy
* **dif. dg.:** traumata, nádorové onemocnění (osteosarkom, akutní leukemie), septická artritida, artritidy u virových onemocnění (příušnice, plané neštovice, zarděnky), reaktivní artritida, borrelióza, SLE
* prognóza: špatná u systémových forem a séropozitivních polyartikulárních

**167. ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLARTRITIDA**

* **definice:** systémové zánětlivé revmatické onemocnění klinicky charakterizované chronickými bolestmi v dolních zádech a později celé páteři, jehož podkladem je zánět sakroiliakálních kloubů a dlouhých páteřních ligament (spondylitis)
* **formy:**
	+ **axiální** - postižení pouze páteře
	+ **rhizomelická** - současné postižení kořenových kloubů
	+ **periferní** - současně periferní artritida, nejčastěji asymetrická oligoartritida
* **patogeneze:**
	+ asociace s HLA B27 + další geny
	+ zevní faktory - vliv střevní bakteriální flóry - imunopatologické změny střevní stěny
* **epidemiologie:**
	+ prevalence 0,1-1% - stoupá směrem na sever; v ČR 0,1%, při použití nových kritérií 0,5%
	+ častěji postiženi muži 2-3:1
* **KO:**
	+ **axiální příznaky**
		- sakroiliitida a bolesti v dolních zádech (lumbálně, dorsolumbálně), někdy s vyzařováním do hýždí, v druhé polovině noci (budí) - s ranní ztuhlostí, zlepšuje se po rozcvičení
			* kritéria pro podezření na zánětlivý low back pain: chronická bolest nad 3 měsíce, věk pod 40 let, plíživý začátek, zlepšení s rozcvičením, žádné zlepšení v klidu, bolest v noci
		- postup směrem nahoru - bolesti hrudní a krční páteře
		- bolesti na přední straně hrudi - artritida sternokostálních a sternoklavikulárních kloubů
		- artritida kyčelních a ramenních kloubů
		- typický obraz: postupné zvětšování a fixace hrudní kyfózy
	+ **periferní artritida** - oligoartritida nesymetrická, přechodná, migratorní, preferenčně DK
		- daktylitida interfalangeálních kloubů, spolu se šlachou - obraz **párkovitého prstu**
		- výjimečně symetrická polyartritida s postižením HK - imituje RA
		- entezopatie
	+ **mimokloubní projevy**
		- akutní přední uveitida - u 40%; bolest, zarudnutí oka, zhoršení vizu, zvýšené slzení, fotofobie, mióza; při opakovaných postižení synechie, katarakta, degenerace makuly
		- kardiální komplikace - aortitida, ao insuficience, převodní poruchy, perikarditida
		- GIT - léze při ulcerózní kolitidě nebo Crohnově chorobě, mikroskopické zánětlivé změny
		- vzácně postižení plic - fibróza, ztluštění pleury
		- renální - sekundární AA amyloidóza, IgA nefropatie, intersticiální nefropatie po NSA
		- osteoporóza obratlových těl - u mladých mužů, rychlá progrese, hlavně krční a bederní páteř; fraktury s neurologickými komplikacemi
* **stadia** - podle lokalizace postižení páteře
	+ stadium 1 - unilaterální postižení SI kloubů
	+ stadium 2 - bilaterální postižení SI kloubů
	+ stadium 3 - postižení LS páteře
	+ stadium 4 - postižení Th páteře
	+ stadium 5 - postižení krční páteře
* **vyšetření:**
	+ sakroiliakální klouby - Mennelův manévr
	+ rozvíjení páteře ve 3 rovinách - Schoberův test (aspoň 5 cm), vzdálenost okciput a stěna (fléche - max 2 cm), expanze hrudníku (min 5 cm)
	+ RTG
		- sakroiliitida - bilaterálně, symetricky, kostní eroze, nepravidelné zúžení kostní štěrbiny, osteoskleróza, v pokročilých stadiích ankylóza
		- spondylitis anterior - eroze přední části obratlů, čtvercový tvar
		- syndesmofyty - osifikace ligament, spojení obratlů
		- další změny páteře - eroze apofyzeálních kloubů, spondylodiscitida, atlantoaxiální subluxace, osteoporóza
	+ MRI - časné změny na SI kloubech
	+ laboratoř - CRP, u těžkých stavů mírná normochromní normocytární anémie, HLA B27 pozitivita, zánětlivý kloubní výpotek (buněk nad 2000), moč - vyloučení proteinurie a amyloidózy
	+ hodnocení aktivity
* **diagnóza - newyorská kritéria**
	+ **klinická**
		- bolest v dolních zádech a ztuhlost delší než 3 měsíce, která se zlepšuje s rozcvičením a nezlepšuje v klidu
		- omezená hybnost bederní páteře v sagitální a frontální rovině
		- omezená expanze hrudníku
	+ **rentgenová**
		- sakroiliitida 2. stupně bilaterálně nebo stupně 3-4 unilaterálně
	+ **splnění:** RTG kritérium + 1 klinické nebo HLA B27 pozitivita s 2 klinickými - časné formy
* **terapie:**
	+ celoživotní cvičení, rehabilitace, lázeňská léčba, fyzikální léčba
	+ **farmakoterapie**
		- **NSA** - rychle nastupují, dlouhodobě účinná - efekt u 70-80 % pacientů
			* indometacin, fenylbutazon meloxikam, celecoxib
			* dostatečný protizánětlivý efekt, užívání dlouhodobě pravidelně
		- přechodně slabá i silná opioidní analgetika
		- DMARDs - pouze sulfasalazin u forem s periferní artritidou, ostatní neúčinné
		- kortikoidy intraartikulárně nebo do šlachy při entezopatii, celkově ne
		- TNF blokující léky - infliximab, etanercept, adalimumab
			* monoterapie bez metotrexátu
			* nástup během 2-4 týdnů - ústup příznaků i lab. markerů
			* vliv na axiální, kloubní i mimokloubní příznaky
			* I: selhání dosavadní léčby, přetrvávající vysoká aktivita procesu, CRP nad 10 mg/l, žádné KI léčby
	+ **chirurgie** - náhrady kyčelních kloubů, korekční osteotomie při deformitách hrudní páteře, stabilizace páteře při osteoporotických frakturách
* **prognóza:** invalidizace pacienta, riziko vzniku aterosklerózy; horší prognóza v nižším věku a při postižení periferních kloubů

**168. reaktivní artritida a psoriatická artritida**

**REAKTIVNÍ ARTRITIDA**

* **definice:** akutní aseptická artritida, která se vyvine v časovém odstupu od infekce na jiném místě organismu (nejčastěji GIT nebo urogenitální trakt)
	+ trias reaktivní artritida - konjunktivitida - uretritida = **Reiterův syndrom**
* **epidemiologie:** 10-30:100 000, přesné údaje neznámé
	+ mladší jedinci 20-40 let; po GIT infekci u obou pohlaví stejně, u URO častěji u mužů
* vznik typicky 2-4 týdny po proběhlé infekci, teoreticky cca do 3 měsíců
* **patogeneze:** interakce HLA B27 a určitými bakteriemi - vazba bakteriálních peptidů na HLA B27 - stimulace CD8+ T-lymfocytů
* **etiologie:** GIT - *Shigella, Campylobacter, Yersinia, Salmonella*; sexuálně přenosné infekce urogenitálního traktu - *Chlamydia trachomatis,* možná *Neisseria gonorhoeae*, u dětí možná streptokoky
* **KO:** iniciální infekce
	+ **muskoloskeletární příznaky** - spondylartritida v časové asociaci s infekcí
		- akutní artritida - monoartritida kolenního kloubu, asymetrická oligoartritida DK; od mírné po závažnou
		- entezitida paty - Achillova šlacha, plantární fasciitida
		- chronické formy - eroze a deformity kloubů, hlavně metatarsofalangeálních, daktylitidy nohou
		- bolesti v zádech - sakroiliitida
	+ **kožní a slizniční příznaky**
		- keratoderma blenorrhagica - plosky nohou, ruce; palmoplantární pustulóza
		- psoriasiformní léze - neodlišitelné od psoriázy
		- erytema nodosum - po infekci yersiniemi
		- v akutní fázi léze na glans penis - balanitis circinata
	+ **urogenitální příznaky** - sterilní uretritida, prostatitida, cystitida - pouze mírné
	+ **GIT příznaky** - akutní infekční enteritida nebo kolitida; většinou pouze občasné bolesti břicha nebo průjmy
		- endoskopicky - změny na sliznici připomínající ulcerózní kolitidu
	+ **oční příznaky** - unilaterální nebo bilaterální konjunktivitida, akutní přední uveitida; tendence k relapsům
		- začervenání, slzení, fotofobie, zhoršení vizu
	+ **systémové příznaky** - teploty, únavnost, malátnost, hubnutí, mírná proteinurie a hematurie, vzácně zánět aortální chlopně
* **diagnóza:**
	+ průkaz artritidy + další specifické příznaky + časová asociace s infekcí
	+ anamnéza - dysurie, GIT obtíže, sexuální infekce u partnera, nový partner
	+ laboratorní průkaz infekce - stěr z uretry nebo z cervixu, PCR na chlamydie/průkaz protilátek (IgA, IgM, IgG); střevní infekce - kultivace ze stolice, sérologie
	+ reaktanty akutní fáze, průkaz HLA B27
* **předběžná kritéria:**
	+ **hlavní**
		- artritida se 2 z následujících: asymetrická, monoartritida/oligoartritida, postiženy převážně DK
		- předcházející infekce s 1 nebo 2 z následujících: enteritis (průjem nejméně 1 den, 3 dny až 6 týdnů před artritidou), uretritida (dysurie aspoň 1 den, 3 dny až 6 týdnů před artritidou)
	+ **malá kritéria**
		- evidence o vyvolávající infekci - pozitivní ligázová reakce na chlamydii, pozitivní kultivace stolice, evidence o perzistující synoviální infekci (imunohistologie nebo PCR na chlamydie)
		- vylučující kritéria - ostatní příčiny artritidy
	+ definice reaktivní artritidy: obě velká + relevantní malé, velké kritérium + 1 a více malých
* **terapie:** při potvrzení chlamydií přeléčení azitromycinem
	+ artritida - NSA, při výrazných obtížích 20-40 mg prednisonu, při monoartritidě intraartikulárně
	+ sulfasalazin - urychluje remisi
* prognóza dobrá, možnost přechodu do chronicity, vzniku sakroiliitidy nebo ankylozující spondylitidy

**PSORIATICKÁ ARTRITIDA**

* **definice:** artritida při psoriáze při negativitě revmatoidních faktorů
* patogeneze neznámá, asociace s geny HLA - Cw6 (psoriáza), HLA B27, MICA; vlivy vnějších faktorů - stres, infekce trauma - aktivace T-lymfocytů
* prevalence od 0,04-0,1%, rovnoměrně muži-ženy, věk 30-55 let
	+ artritida u 5-15% pacientů s psoriázou, většinou nejprve psoriáza, artritida je jako první projev vzácná
* **KO:**
	+ 5 základních subtypů:
		- dominující poškození DIP kloubů
		- nesymetrická oligoartritida - nejčastější verze, hlavně na DK
		- arthritis mutilans - destrukce kloubů, dezorganizace, subluxace - teleskopický prst
		- pseudorevmatoidní - na začátku vzácně, poměrně často je finálním výsledkem
		- spondylitida - u HLA B27; sakroiliitida, spondylitida
	+ charakteristické postižení DIP
	+ daktylitida - paprskovité postižení prstu, DIP, PIP, tendosynovitida flexoru - obraz párkovitého prstu
	+ entezitida
	+ mimoskeletální projevy - psoriáza (typicky současné vzplanutí kožního a kloubního syndromu), asociace mezi postižením nehtů a artritidou (80-100%)
	+ oční, střevní, kardiální příznaky
* **laboratorní vyšetření:**
	+ zvýšení zánětlivých parametrů, hypergamaglobulinémie, hypalbuminémie, anémie chronických chorob, u 20% hyperurikémie
* **zobrazovací metody:**
	+ RTG - postižení DIP, asymetrické postižení, destruktivní změny (kloubní eroze, osteolytické změny distálních falang), proliferativní změny (periostózy kolem falang, kostní ankylóza)
		- sakroiliitida - asymetrická
		- syndesmofyty obratlů - nesymetrické, hrubší než u Bechtěreva
		- paravertebrální osifikace
* **terapie:** různá podle převládajícího projevu
	+ **periferní artritida** - MTX, sulfasalazin, cyklosporin, leflunomid
		- ne glukokortikoidy celkově - exacerbace kožních projevů po vysazení, jen do kloubu
		- leflunomid zpomaluje RTG progresi
		- inhibitory TNF α - rychlé působení, odpověď cca u 70% léčených bez odpovědi na konvenční léčbu, vliv na artritidu, spondylitidu, psoriázu, entezitidu i daktylitidu
		- při současném postižení kůže MTX, leflunomid, cyklosporin A
	+ **axiální postižení** - TNF blokující léky; při neúčinnosti NSA
	+ **entezitida a daktylitida** - anti-TNF jediné účinné
	+ symptomaticky NSA a analgetika
* prognóza vzhledem ke stabilitě kloubů, deformitám a spol. středně závažná; negativní faktor: přetrvávající polyartritida

**169. SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTEMATODES**

* **definice:** systémové autoimunitní onemocnění, při kterém dochází k tvorbě autoprotilátek a imunitně navozenému poškození různých orgánů
* **etiologie:** genetická predispozice + zevní faktory (viry, superantigeny, UV záření) + hormonální faktory
* **patofyziologie:** polyklonální aktivace B-buněk, nespecifické zvýšení tvorby protilátek; pokles počtu a aktivity T‑lymfocytů
	+ dysregulace imunitního systému - syntéza autoprotilátek, produkce a ukládání imunokomplexů, imunopatologické reakce - výsledkem poškození orgánů (klouby, kůže, srdce, plíce, ledviny, nervový systém)
* **epidemiologie:** vzácná, prevalence 20-30:100 000
	+ častěji ženy (5-10:1), mladší věk (2.-3. dekáda), fertilní věk - vliv estrogenů
* **KO:** variabilní
	+ nespecifické příznaky - únava, subfebrilie, bolesti kloubů, svalů, bolesti hlavy
	+ typicky probíhá v cyklu exacerbací a remisí
	+ začátek akutní, perakutní, pozvolný
	+ **kůže** - postižena v 80% případů
		- motýlovitý exantém zhoršující se při oslunění; vynechává nasolabiální rýhy
		- subakutní papulózní exantém na obličeji, šíji a horní části trupu
		- chronický diskoidní lupus na osvětlených částech - hypopigmentace, atrofie a jizvení kůže
		- fotosenzitivita
		- nespecifické změny - livedo reticularis, Raynaudův syndrom, vaskulitida, teleangiektázie, alopecie, panikulitida, urtikarie
		- postižení sliznic - nebolestivé ulcerace v dutině ústní
	+ **kloubní postižení** - monoartritida, polyartritida, oligoartritida, akutní i chronická
		- kloubní deformity (ruční klouby) a instability (kolenní klouby) - Jaccoudova artropatie
	+ **svalové postižení** - myositida, svalová slabost
	+ **lupusová nefritida** - u poloviny nemocných
		- projevy: proteinurie (nad 0,5 g/24 hod), hematurie, válce v moči, pokles renálních funkcí - nefrotický syndrom a nefritický syndrom
		- různé typy glomerulonefritid - klasifikace:
			* I - minimální mesangiální LN
			* II - mesangiálně proliferativní LN
			* III - fokální proliferativní LN
			* IV - difuzní segmentální nebo globální proliferativní GN
			* V - membranózní LN
			* VI - pokročilá sklerotizující LN
	+ **plíce**
		- pleuritida u 30-60%, odpovídá na protizánětlivou a imunosupresivní terapii
		- akutní lupusová pneumonitida - kašel, dušnost, horečky, alveolární hemoragie - obvykle letální průběh
		- fibrotizující intersticiální proces
		- primární plicní hypertenze
	+ **srdce** - časté, není hemodynamicky závažné - perikarditida, myokarditida, lupusová endokarditida (Libman-Sacksova verukózní endokarditida)
	+ **GIT** - bolesti břicha s nechutenstvím a zvracením, acites, mezenteriální vaskulitida, lupusová enteritida, pankreatitida, autoimunitní hepatitida
	+ **nervový systém** - u 60-80% pacientů
		- 19 typů neuropsychických onemocnění - porucha kognitivních funkcí, organická psychóza, porucha afektivity, stavy zmatenosti
		- bolesti hlavy, CMP, epileptiformní křeče, chorea
		- periferní nervy - demyelinizace, motorická a senzitivní polyneuropatie, Guillian-Baré
	+ **hyperkoagulační porucha** - sekundární antifosfolipidový syndrom - protilátky proti koagulačním faktorům, které obsahují fosfolipidy
		- riziko TEN - arteriální i venózní trombózy, plicní embolie
		- u fertilních žen opakované potraty a předčasné porody
		- katastrofický antifosfolipidový syndrom - mnohočetné trombotizace drobných cév a multiorgánové selhání
	+ **akcelerovaná ateroskleróza** - vyšší úmrtnost na koronární syndromy
* **vyšetření:**
	+ **laboratoř** - středně zvýšená až vysoká sedimentace erytrocytů; normální nebo lehce zvýšené CRP (zvýšení - souběžná infekce), leukocytopenie/lymfopenie, anémie (hemolytická), trombocytopenie
		- pozitivita protilátek proti všem druhům krvinek
		- ledviny - proteinurie, hematurie, hyalinní nebo buněčné válce v sedimentu
		- hypergamaglobulninémie - autoprotilátky **antinukleární** (u většiny nemocných, ale nejsou specifické), **anti-dsDNA** - specifické, proti antigenu Sm, anti-Ro, anti-La (extrahovatelné nukleární antigeny), protilátky proti histonům
		- neuropsychiatrie - proti - ribozomálnímu P-proteinu
		- antifosfolipidové protilátky - antikardiolipin, lupusové antikoagulans, protilátky proti β2-mikroglobulinu
		- anížení komplementu (C1, C3, C4), protilátky proti C1q
* dif. dg. složitá, neexistuje specifický potvrzovací test
* **klasifikační kritéria** - 4 současně nebo v průběhu sledování lékařem
	+ motýlovitý erytém v obličeji
	+ diskoidní exantém
	+ fotosenzitivita
	+ ulcerace v dutině ústní
	+ artritida
	+ serozitida - pleuritida, perikarditida
	+ renální poškození - proteinurie nad 0,5 g/24 hod, buněčné válce v moči
	+ neurologické postižení - křeče, psychóza
	+ hematologické poruchy - hemolytická anémie, leukopenie, lymfocytopenie, trombocytopenie
	+ imunologické abnormality - všechny možné protilátky
	+ antinukleární protilátky
* **terapie:** spolupráce revmatologa a dalších specialistů podle orgánového postižení
	+ omezit expozici slunečnímu záření, infekcím a fyzickou zátěž
	+ lehčí stupeň - kortikoidy, antimalarika
	+ viscerální postižení - střední a vyšší dávky kortikoidů, imunosupresiva (azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin A, mykofenolát)
	+ artritida a kožní postižení - MTX
	+ biologická léčba ve fázi klinického zkoušení
	+ při antifosfolipidovém sy. antikoagulační léčba na INR 2-3, po TEN na INR 3-4; případně s ASA
	+ NÚ: osteoporóza, gastropatie, steroidní diabetes, hypertenze, infekční komplikace a psychické změny u glukokortikoidů, imunosupresiva - hepatotoxicita, hematotoxicita, nefrotoxicita, onkogenicita
* **negativní prognostické faktory:** orgánové postižení, snížení clearance, plicní hyperetnze, přítomnost antinukleárních protilátek, nízký komplement, postižení mozku (CMP)

**170. SYSTÉMOVÁ SKLERODERMIE, POLYMYOSITIDA, DERMATOMYOSITIDA**

**SYSTÉMOVÁ SKLERODERMIE**

* **definice**: generalizovaná onemocnění pojiva postihující fibrózou kůži a vnitřní orgány
* prevalence asi 25:100 000, 3x častěji u žen
* **patogeneze** - postižení cév, poškození mikrocirkulace, zánětlivé změny v orgánech - konečná fibróza
* etiologie neznámá
* **klasifikace:**
	+ **difuzní kožní SSc** - časné orgánové postižení, progresivní průběh
	+ **limitovaná kožní SSc** - dlouhotrvající závažný Raynaudův fenomén, mírné kožní příznaky, méně závažné viscerální postižení, kůže distálně od loktů a obličej
	+ **sclerodermia sine scleroderma** - bez kožních projevů kromě obličeje, cévní a orgánové změny, autoprotilátky
	+ **překryvný syndrom** - současně s SLE, RA nebo polymyositidou
	+ **nediferencované onemocnění pojivové tkáně** - Raynaudův fenomén, klinické nebo laboratorní nálezy SSC
* **KO:**
	+ Raynaudův fenomén, únava, myalgie, artralgie, krepitace šlach při pohybu
	+ kůže prosáklá edémem - postupné tuhnutí, atrofizace, sklerotizace, retrakce
		- deformita drápovité ruky
		- maskovitý obličej, periorální radiální rýhy, mikrostomie, zobákovitý nos
		- ulcerace na bříšcích a dorsech prstů (krysí kousnutí)
	+ akroosteolýza - ztráta měkkých tkání, resorpce kostí distálních falang
	+ kalcinóza, teleangiektázie, postižení esofagu
	+ **plicní postižení** - intersticiální plicní postižení, plicní hypertenze - zpočátku asymptomatické, dušnost, suchý kašel
	+ **GIT** - abnormality motility žaludku, jícnu - regurgitace, pyróza, erozivní esofagitida, striktury, střeva - až malabsorpční syndrom, hubnutí, průjmy, křeče
	+ renální postižení - prognosticky nepříznivý faktor, nejtěžší verze - sklerodermická hypertenzní renální krize
	+ **srdce** - poruchy vedení vzruchu (AV blok), perikarditida, myokarditida
	+ artralgie, syndrom karpálního tunelu, méně často artritidy, ranní ztuhlost
	+ atrofie a svalová slabost, často se překrývá s myositidou
* **vyšetření:**
	+ laboratoř - anémie, trombocytopenie, cirkulující imunokomplexy, mírně zvýšená akutní fáze
	+ antinukleární protilátky, jadérková imunofluorescence: anti-Scl-70 a anticentromerové protilátky
	+ zobrazovací metody: HRCT, RTG - obraz plicní fibrózy; polykací akt - porucha peristaltiky jícnu; RTG - resorpce kostí ruky, kalcinóza
* **diagnóza:**
	+ **hlavní kritérium** - ztuhnutí kůže v proximální lokalizaci
	+ **vedlejší** - průkaz ischemizace prstů, sklerodaktylie, plicní fibróza
	+ dcSSc - kůže trupu, obličeje, distálních a proximálních končetin
	+ lcSSc - distální část končetin, obličej, krk
	+ CREST syndrom - varianta lcSSc - kalcinóza, Raynaudův fenomén, esofageální postižení, sklerodaktylie, teleangiektázie
* **terapie:** nelze zastavit progresi a fibrotizační procesy, pouze symptomatická terapie
	+ akutní formy - kortikoidy a MTX (edematózní stavy)
	+ intersticiální procesy - cyklofosfamid, kortikoidy
	+ renální krize - ACE-I
	+ Raynaudův fenomén - blokátory vápníkového kanálu, pentoxyfyllin

**POLYMYOSITIDA A DERMATOMYOSITIDA**

* systémové choroby s převažujícím postižením příčně pruhovaného svalstva
* charakteristicky symetrická proximální svalová slabost, biopticky prokazatelné poškození svalu, zvýšené hodnoty svalových enzymů a myoglobinu, multifokální myopatické EMG příznaky
* kožní změny
* **etiologie:** neznámá, pravděpodobně autoimunitní - Ab proti jaderným a cytoplazmatickým antigenům, infiltrace svalů leukocyty
	+ cca 20% asociováno s maligními onemocněními
* **KO:**
	+ febrilie, Raynaudův fenomén, kloubní ztuhlost, artritida v předchorobí
	+ **svalová slabost** - symetricky, proximální svalové skupiny končetin, trupu, krku - atrofie
		- náhrada svalů vazivem a tukovou tkání
		- vývoj kontraktur
		- obtíže při chůzi do schodů, vstávání ze sedu, dřep; kolébavá chůze problémy s denními činnostmi (zvedání předmětů, oblékání, česání)
		- poruchy polykání, riziko aspirace, chrapot, nasolalie
	+ **kůže** - hlavně u dermatomyositidy
		- otok horních víček, červenofialové zbarvení kůže (heliotropní exantém), Gottronovy známky - tmavě červený až fialový nesvědící vystouplý exantém na extenzorové straně ruky a nad drobnými klouby
		- hyperémie a teleangiektázie kolem nehtových lůžek
		- exantém i na čele, tvářích, hrudníku (tvar V), na zádech, loktech a vnitřních kotnících
		- "ruka mechanika" - zhrubění, praskání a olupování kůže na bříšku palce a na II. a III prstu radiálně
	+ **dysfagie** - u 15%, horší prognóza
	+ **plicní postižení** - intersticiální plicní fibróza, aspirační pneumonie, respirační insuficience
	+ **srdce** - na EKG levý přední hemiblok, BPRT, síňokomorové blokády, změny připomínající IM, různé arytmie
	+ kalcifikace, artritida, artralgie
* **vyšetření:**
	+ **laboratoř** - zvýšení CK, kreatinkinázy, LDH, AST, méně ALT - v průběhu aktivního onemocnění, vzestup myoglobinu
		- ab - anticytoplazmatické nebo antinukleární
		- normální sedimentace a reaktanty akutní fáze
	+ **ostatní**
		- EMG - myogenní postižení
		- biopsie - zánětlivý infiltrát, atrofie svalových vláken, T-lymfocyty
		- MRI - rozsah postižení
* **diagnostická kritéria:**
	+ převážně nebo výlučně proximální symetrická svalová slabost, progrese týdny až měsíce, možné myalgie
	+ bioptický průkaz nekrózy svalových vláken, mononukleární zánětlivý infiltrát
	+ zvýšení CK, myoglobinu nebo myopatické aldolázy
	+ multifokální myopatické změny na EMG
	+ diagnóza jistá při všech kritériích, pravděpodobná u
* **terapie:**
	+ pohyb - klid u aktivních fází, v remisi rehabilitace k obnovení svalové síly + rozcvičování k prevenci kontraktur
	+ farmakoterapie
		- prednison - mg/kg/den- týdnů, postupně snižovat; pulsní podání při dysfagii
		- imunosuprese - MTX, azathioprin, cyklosporin, prokázaný efekt imunoglobulinů
		- cyklofosfamid - rezistentní případy nebo rozvoj vaskulitidy
* **prognóza:** u včas léčených pacientů často dlouhodobá remise, u malignit horší

**171. SJÖGRENŮV SYNDROM**

* sicca syndrom
* **definice:** skupina pomalu progredujících autoimunitních onemocnění postihujících exokrinní žlázy
* častější u žen (9:1), začátek mezi 15-65 lety
* **podle příčiny:**
	+ primární - Sjögrenova nemoc
	+ sekundární - při SLE, RA, polymyositidě, systémové sklerodermii
* podíl destrukce žláz T-lymfocyty a produkce protilátek B-lymfocyty
* etiologie neznámá
	+ vliv virů - CMV, HIV, HCV, EBV + HLA B8, DR3, DR4
	+ faktory prostředí, hormonální, psychické, asociace s maligními lymfomy
* **KO:**
	+ **oční symptomy** - keratokonjunktivits sicca (redukce volné složky slz), suchost, pocit cizího tělesa (písek v očích), dráždivost, fotofobie, svědění, únava, pocit filmu v zorném poli
	+ **GIT** - xerostomie, zvětšení slinných žláz, dysfagie, gastritis s achlorhydrií, pankreatopatie; zvýšená kazivost zubů
	+ **ORL** - suchost v nose, epistaxe, rhinopharyngitis
	+ **DCD** - obraz chronické bronchitis, dráždivý kašel
	+ **UGS** - dyspareunie, gynekologické záněty
	+ **kožní** - xeroderma, pruritus, ekzém, hyperpigmentace
	+ **extraglandulární projevy** - celkové příznaky, neerozivní nedeformující artritida, Raynaudův fenomén, periferní neuropatie, autoimunitní tyreoiditida, hepatomegalie, lymfadenopatie, lymfom, kožní vaskulitida, intersticiální pneumonitida
* **vyšetření:**
	+ laboratoř - vyšší FW, normální CRP, anémie, leukopenie, trombocytopenie, hypergamaglobulinémie,
	+ pozitivita RF, ANA, ENA, SSA (Ro), SSB (La), AMA
	+ pomocná vyšetření
		- keratokonjunktivitis - Schirmerův test, barvení bengálskou červení
		- sialometrie, sialografie, biopsie slinných žláz - lymfocytární infiltráty, scintigrafie slinných žláz
	+ kritéria: oční symptomy (Schirmerův test, barvení, potřeba umělých slz), symptomy sucha v ústech + snížená produkce slin, pozitivní biopsie malé slinné žlázy, autoprotilátky proti SSA (Ro) a SSB (La)
* **dif. dg.:** infekční parotitidy, myeloproliferativní onemocnění, sarkoidóza, DM II, Waldenströmova makroglobulinémie
* **terapie:**
	+ glandulární projevy - symptomatická - oční kapky a gely, žvýkačky a časté pití, lubrikační gely, zvlhčující mléka a lotia, pilokarpin na zvýšení slinění
	+ extraglandulární projevy - MTX, cyklofosfamid + prednison

**172. DNAVÁ ARTRITIDA**

* **dna** = zánětlivá reakce na krystaly natrium urátu přítomné ve tkáních
* **klinické projevy:**
	+ rekurentní ataky dnavé artritidy
	+ tvorba tofů v pojivové tkáni
	+ urátová nefrolitiáza
	+ nefropatie
* celosvětově se vyskytující nemoc, geografické rozdíly
* **etiologie** - genetické vlivy (vrozené enzymatické defekty, porucha exkrece kyseliny močové); vlivy prostředí (dieta, toxiny, léky)
	+ zvýšená tvorba, zvýšený příjem nebo snížená exkrece
* **patogeneze:** hyperurikémie - krystalizace natrium urátu ve tkáních - krystaly fagocytovány neutrofily - zánětlivá reakce
* **epidemiologie**
	+ nemoc mužů středního věku - 40-50 let, u žen až nad 60 let; poměr muži:ženy 2-7:1
	+ prevalence muži 5-28:1000, ženy 1-6:1000; incidence 1-3:1000/rok (celkem 0,5-1%)
	+ hyperurikémie se vyskytuje cca u 15% populace
* **klasifikace:**
	+ **primární dna**
		- idiopatická nadprodukce purinů/kyseliny močové - onemocnění - deficit HGPRT, APRT, G-6-D; zvýšená aktivita PPRT
		- deficit HGPRT (hypoxantin-guanin fosforybosyltransferázy) = **Lesh-Nyhanův syndrom** - onemocnění dětského věku; mentální retardace + hyperurikémie + dnavé záchvaty + urátová nefropatie, úmrtí v období puberty
		- idiopatická porucha exkrece kyseliny močové
	+ **sekundární dna**
		- nadprodukce purinů/kyseliny močové - lymfoproliferativní a myeloproliferativní onemocnění, solidní tumory, hemolytické anémie, psoriáza, obezita, hemoglobinopatie, některé glykogenózy; léky a toxiny - abusus alkoholu, zvýšený příjem purinů, cytotoxické léky
		- snížená exkrece kyseliny močové - chronická nefropatie, hyperparatyreóza, hypotyreóza, sarkoidóza, dehydratace, acidóza, chronická otrava olovem; léky a dieta - thiazidová a kličková diuretika, cyklosporin, salicyláty, pyrazinamid, ethambutol, levodopa, abusus alkoholu
* častá asociace s hypertenzí (60%) a dyslipidemií (80%), někdy s diabetem - RF pro ICHS
* **klinický obraz:**
	+ **asymptomatická hyperurikémie** - limit: muži 420 μmol/l, ženy 360 μmol/l
		- čím vyšší hladiny, tím větší riziko rozvoje dny
	+ **akutní dnavý záchvat** - artritida
		- **akutní dnavá monoartritida** - první projev dnavé artritidy v 80-90%
			* **klinicky:** náhlý vznik bolesti (hlavně v noci), otok, zarudnutí, zvýšená teplota, kůže nad kloubem lesklá, celkové příznaky
			* lokalizace: I. MTP kloub (podagra), koleno, kotník, tarsus; vzácně zápěstí nebo klouby rukou
			* při opakovaných záchvatech stoupá riziko polyartritidy
		- **polyartikulární dnavá artritida** - jako první ataka v 10-20%
			* **klinicky:** nevýrazné známky zánětu, postižení symetrické i asymetrické
			* lokalizace: zápěstí, drobné klouby rukou
		- RF pro vznik dnavého záchvatu: alkohol, dietní chyba (příjem purinů - maso, slazené nápoje), hladovění, trauma, operace, akutní onemocnění, hospitalizace, léky modifikující hladinu KM
	+ **interkritická dna** - období bez záchvatu, variabilní délka
		- do 10 let od první ataky se záchvat zopakuje u 95% pacientů
	+ **chronická tofózní dna** - po 3-12 letech neléčeného onemocnění
		- depozita natrium urátu v pojivových tkáních + polyartikulární, migrující artritida
		- vznik tofů:
			* muži + špatná compliance, alkohol, diuretika
			* starší ženy + diuretika, artróza rukou, renální insuficience
			* transplantovaní nemocní + cytostatika, diuretika
			* myeloproliferativní onemocnění, enzymové defekty
		- tofy na ušním boltci, okolo drobných kloubů rukou, I. MTP kloub, předloktí, bursa olecrani; vzácně víčka, srdeční chlopně, jazyk, páteř
		- chronický zánět prokládaný akutními exacerbacemi
		- synovitida, destrukce, deformity a deformace kloubů
* **extraartikulární postižení - renální**
	+ akutní urátová nefropatie - cytostatika u nádorových onemocnění
	+ chronická urátová nefropatie - chronická tofózní dna, enzymové poruchy
	+ nefrolitiáza - až u 40% pacientů
* **asociovaná onemocnění:** hypertenze, obezita, Dm nebo porušená glukózová tolerance, hyperlipoproteinémie (TAG), ICHS a IM
* **diagnostika**
	+ **laboratorně**
		- zvýšené zánětlivé ukazatele - FW, CRP
		- hyperurikémie (až u 20% záchvatů normourikémie!)
	+ **vyšetření synoviální tekutiny** - zánětlivý kloubní výpotek, negativní mikrobiologické vyšetření
	+ jasný důkaz: **průkaz krystalů** natrium urátu polarizačním mikroskopem - dvojlomný krystal
	+ **rentgenové vyšetření**
		- cystické léze - "vyražené", kalcifikace tofů, marginální eroze, zúžení kloubní štěrbiny; vzácně osteolýza, deformity a subluxace
* **podezření na dnavou artritidu:**
	+ akutní monoartritida
	+ kloubní potíže + urolitiáza
	+ kloubní potíže + aspoň 2 nálezy: diabetes mellitus 2. typu, hypertenzní nemoc, předčasná ateroskleróza, hyperlipidemie, nadváha
	+ podezřelý RTG nález - kostní eroze, tofy - oválná projasnění
	+ nejasná artropatie s opakovaně zvýšenou hladinou KM
* **klasifikační kritéria**
	+ průkaz krystalů natrium urátu
	+ kritéria (aspoň 6) - maximum zánětu první den, více než 1 ataka, monoartikulární artritida, zarudnutí kůže nad kloubem, bolest a zduření I. MTP, jednostranné postižení I. MTP, jednostranné postižení tarsálního kloubu, podezření na přítomnost tofu, hyperurikémie, asymetrický otok kloubu, subkortikální cysty na noze v RTG obraze, negativní kultivace ve výpotku
* v dif. dg. důležitá pseudodna - podobné projevy; příčinou ukládání krystalů pyrofosfátu, postihuje častěji kolenní kloub (koleno, kyčle, loket, ramena)
	+ formy sporadická a familiární
	+ probíhá jako pseudodna nebo pod obrazem revmatoidní artritidy
	+ dg.: krystaly - slabě dvojlomné, ve vazivových chrupavkách (menisky, disky)
	+ terapie: symptomatická

**TERAPIE**

* **terapie akutního dnavého záchvatu**
	+ **nefarmakologická** - klidový režim, lokální fyzikální léčba (chlad)
	+ **farmakologická** - NSA, kolchicin, kortikoidy (intraartikulárně)
		- **NSA** - diclofenac, indometacin, velké dávky ibuprofenu, sulindac
			* NÚ: GIT toxicita, hepatopatie, nefropatie, retence tekutin, dysfunkce CNS
			* COX-2 inhibitory - u vředové choroby GIT; zhoršují KVS riziko
		- **kolchicin** - při KI NSA, podává se do ústupu příznaků nebo do objevení NÚ
			* NÚ: GIT (průjmy), neuropatie, renální selhání, myopatie, myelosuprese
			* interakce: hypolipidemika, cyklosporin
		- **kortikoidy** - intraartikulárně methylprednisolon, při polyartikulární formě prednison p.o. na 7-10 dní
	+ při dnavém záchvatu nikdy nezahajovat léčbu na snížení urikémie ani neměnit léčbu stávající
* **profylaxe dalších dnavých záchvatů** - cíl: hladina kyseliny močové pod 360 mmol/l
	+ **nefarmakologická** - abstinence, dietní opatření, redukce tělesné hmotnosti
	+ **farmakologická**
		- **inhibitory xantinoxidázy** - allopurinol
			* I: přes 3 ataky artritidy za rok, artritida + hyperurikémie nad 540 μmol/l, chronická tofózní dna, komplikace dny, nefropatie a litiáza
			* KI: akutní dnavý záchvat, renální insuficience, riziko lékových interakcí (většina imunosupresiv - riziko myelosuprese, ampicilin - exantémy)
			* NÚ: rash, trombopenie, leukopenie, hypersenzitivita (eosinofilie, horečka, rush, hepatopatie, selhání ledvin)
			* **febuxostat** - selektivní inhibitor xantin oxidázy, při intoleranci allopurinolu nebo jeho neúčinnosti; vhodný u pacientů s urátovými depozity
		- **urikosurika** - probenecid, benzbromaron, sulfinpyrazon
		- **urikázy** - v ČR nejsou registrovány
			* I: problém s vylučováním KM
			* KI: renální insuficience, dehydratace
		- **NSA, kolchicin** - profylaxe dnavých záchvatů při zahájení dlouhodobé terapie
		- další
			* **fenofibrát** - dna + hyperlipidémie
			* **losartan** - dna + hypertenze

**173. OSTEOARTRÓZA A SPONDYLARTRÓZA**

**OSTEOARTRÓZA**

* **definice:** degenerativní kloubní onemocnění postihující kloubní chrupavky
	+ heterogenní skupina stavů vedoucí ke kloubní symptomatologii spojená s poruchou integrity chrupavky a následně se změnami navazující subchondrální kosti
* **dělení podle etiologie:**
	+ **primární** - častější, příčina neznámá
		- lokalizovaná - gonartróza, koxartróza, artróza ručních kloubů
		- generalizovaná - postihuje aspoň 3 kloubní skupiny
		- speciální forma - erozivní - centrální eroze kloubů
	+ **sekundární** - po předchozím poškození kloubů patologickým procesem
		- úraz, dysplazie a jiné vrozené vady, metabolická a zánětlivá onemocnění
	+ etiologie neznámá - vlivy genetické, metabolické, nadměrné zatížení kloubů
* degenerativní změny chrupavky, reaktivní změny ostatních kloubních struktur (synovie a synoviální tekutina, menisky, vazy, subchondrální kost) - finální stadium: porucha funkce kloubu
	+ změny uspořádání kolagenu, zvýšená degradace chrupavky, snížení tvorby proteoglykanů, ukládání krystalů
	+ změny v syntéze cytokinů
* incidence a prevalence roste s věkem - nad 75 let postiženo 90% populace
* nejčastěji gonartróza, po ní koxartróza
* **KO:**
	+ bolest - hlavní příznak - artikulární (synovitida, zvýšení tlaku v kloubu, mechanické překážky), kostní - mikrofraktury, měkké tkáně (entezopatie, svalový hypertonus)
	+ **gonartróza** - startovací bolest, bolest při chůzi do schodů a po nerovném terénu, ztuhlost po delší inaktivitě; v pokročilých stadiích omezení pohybového rozsahu, blokády menisku
		- kloub bledý, teplota normální nebo mírně zvýšená, často otok (měkké tkáně, zmnožení synoviální tekutiny), Bakerova cysta ve fossa poplitea
		- bolestivost na pohmat, hmatné osteofyty
		- varózní deformity
	+ **koxartróza** - námahová a startovací bolest v třísle, propagace laterálně, ztuhlost, kulhání, omezení hybnosti (hlavně vnitřní rotace)
	+ **OA rukou** - DIP a PIP, kořenové klouby palce rukou (rizartróza)
		- epizody bolesti a otoků střídající se s remisemi
		- deformace kloubů osteofyty, artrotické ztluštění distálních kloubů - Heberdenovy uzly, proximálních kloubů - Bouchardovy uzly; osové deformity prstů
		- zhoršení úchopu
	+ drásoty, lupání, praskání, přeskakování
* **diagnóza:**
	+ klinické projevy + typický RTG nález, biochemie a další obvykle normální
	+ synoviální tekutina - světle žlutá, leukocyty do 2000/mm3
	+ RTG - asymetrické zúžení kloubní štěrbiny (kolena mediálně), osteofyty, zhuštění subchondrální kosti, pseudocysty
* **stadia podle Kellgrena-Lawrence**
	+ **stadium I** - malé osteofyty
	+ **stadium II** - minimální změny, osteofyty, zúžená kloubní štěrbina
	+ **stadium III** - výrazné zúžení kloubní štěrbiny, mnohočetné osteofyty, subchondrální skleróza, tvorba cyst, počínající deformity
	+ **stadium IV** - vymizení kloubní štěrbiny, velké osteofyty se sklerózou a cystami, pokročilé deformity
* **terapie:**
	+ nefarmakologická - úprava pohybového režimu (fyzické šetření u aktivního procesu, eliminace nadměrné zátěže), fyzikální léčba - teplo a chlad, ortézy, berle
	+ analgetika (paracetamol), NSA - symptomaticky - celkově i lokálně, COX-2 inhibitory
	+ pomalu působící symptomatické léky (SYSADOA) - protizánětlivé, stimulace syntézy chrupavky
		- glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, kys. hyaluronová (injekčně)
		- nástup pomalý, efekt až 2 měsíce
	+ při zánětu v kloubu aplikace kortikoidů intraartikulárně
	+ chirurgické postupy - artroskopická laváž, débridement, ošetření menisků, odstranění osteofytů; totální náhrada kloubu
	+ nové metody - transplantace chondrocytů, kmenové buňky

**SPONDYLARTRÓZA A SPONDYLÓZA**

* **spondylartróza** - artrotické změny na páteři, postihuje intervertebrální klouby; **spondylóza** - postižení obratlových těl a meziobratlových plotének
* spondylartróza navazuje na vznik spondylózy - při nestabilním disku dochází k přetížení intervertebrálních kloubů a jejich degenerativním změnám
* **spondylóza** - degenerativní proces intervertebrálních prostorů - snížení disků, osteofyty na okrajích obratlových těl (spojení - přemostění prostor)
	+ degenreace disku = diskopatie - ztráta tekutiny, snížení elasticity, narušení kolagenní sítě, snížení disku
	+ obtíže v postiženém úseku páteře, ranní ztuhlost, omezení pohybu, snížení
* herniace disku při oslabení anulus fibrosus - výhřez nucleus pulposus
	+ výhřez typicky horizontálně - kořenová symptomatologie
	+ vertikální výhřez do sousedního obratlového těla - **Schmorlovy uzly**

**174. MIMOKLOUBNÍ REVMATISMUS**

* **definice:** bolestivá muskuloskeletární onemocnění postihující periartikulární struktury
	+ onemocnění postihuje tkáně a struktury v okolí kloubů
	+ výsledek - bolest, otok, případně zánět
* postižené struktury: šlachy, šlachové pochvy, úpony šlach a vazů, bursy, kloubní pouzdra, podkožní a tukové vazivo, svaly, fascie, nervy
* **etiologie:**
	+ opakovaná mikrotraumata a traumata
		- repetitive strain injury (pracovní zařazení)
		- koordinace pohybů
		- nesprávná ergometrie
		- kloubní atypie vedoucí k asymetrickému zatížení končetin - artritida, asymetrie končetin
	+ hypomobilita a hypermobilita
	+ komorbidity (DM)
	+ poruchy cévního zásobení (redukce vaskularizace) a porucha inervace
	+ neznámá
	+ přenesená bolest
* **dělení STR:** lokální, regionální, generalizovaný

**LOKÁLNÍ**

* **bursitidy**
	+ poškození bursy zánětem, degenerativní změny stěn - ruptury, pozánětlivé změny stěny, traumata, komunikace s kloubní dutinou
	+ KO: bolest, omezení hybnosti v dané lokalitě, zánětlivé projevy
	+ nejčastěji rameno (subakromiální), loket, Bakerova cysta - popliteální bursa s kloubní dutinou, trochanterica, prepatelnární, anserina
	+ terapie - lokální: aspirace, laváž, aplikace kortikoidů
	+ **bursitis olecrani** - dnavé tofy, revmatické uzly; výpotek až fibróza
		- terapie: klid, evakuace nebo drenáž, lokálně NSA, při infekční etiologii ATB
* **tendosynovitidy**
	+ příčiny: nejčastěji mikrotraumata, součást obrazu systémových zánětlivých onemocnění
	+ KO: otok, bolest, barevné změny, proteplení, krepitus
	+ dg: klinický obraz, sono
	+ biceps, m. supraspinatus, infrapatelární, Achillova šlacha
	+ **tendosynovitis De Quervain** - šlacha m. abductor pollicis longus + m. extensor pollicis brevis
		- mikrotraumata - SMS, střihači látek
		- nejčastěji ženy 4. - 5. dekády
		- KO: bolest a krepitace nad radiálním maleolem, palpační bolest fossa Tabatieri
		- terapie: NSA lokálně, ortéza, kortikoidy lokálně, chirurgické uvolnění
* **entezopatie**
	+ primární - př. calcar calcanei, sekundární - u systémových zánětlivých onemocnění
	+ bolest v přechodu úponu na periost
	+ vlivy: exogenní - porucha harmonie pohybových řetězců - svaly v chronickém hypertonu, endogenní predispozice - hypermobilita, mikrotraumata, anatomicky - rameno, krční páteř, tvar kondylu, ischemizace úponu, metabolické
	+ změny struktury úponu, degenerace, fibrotizace, kalcifikace
	+ **radiální epicondylitis** - tenisový loket
		- KO: bolest i klidová, akcentace úchopem (příznak židle), palpační bolest při úponu extenzoru, vyšší napětí extenzoru, omezené pružení lokte laterálním směrem
		- léčba: PIR na hypertonické svaly, rehabilitace, taping a epikondylární pásky, NSA lokálně i celkově, kortikoidy lokálně (pozor na ruptury), akupunktura, kryoterapie, laser, RTG ozáření
	+ obě epikondylitidy, velký trochanter, Achillova šlacha, plantární aponeuróza
* **úžinové syndromy** - vznik při průchodu nervu tuhými anatomickými strukturami, které mohou způsobit útlak - edém nervu, hemodynamické poruchy, útlak vasa nervorum
	+ predispozice: atypický průběh nervů, hypertrofie svalů, metabolické vlivy
	+ sy. canalis carpi, sy. útlaku n. ulnaris, meralgia paresthetica, sy. komprese n. peronei, sy. tarsálního tunelu, Mortonova neuralgie
	+ **sy. canalis carpi** - útlak n. medianus hypertrofickým lig. carpi transversum
		- predispozice - DM a další endokrinopatie, mikrotraumata (sbíječka), revmatická onemocnění, familiární výskyt
		- KO: bolesti 1. a 2. prstu, někdy i 3. prst, možná propagace na paži, maximum bolesti v noci, porucha čití 1.-3. prstu, motorický deficit
		- bolestivá palpace nad ligamentem (Tinel)
		- potvrzení dg: EMG
		- terapie: imobilizace, rehabilitace, NSA, antiedematózní terapie, laser, hyasové iontoforéza, obstřik kortikoidy, případně chirurgická revize
	+ **sy. komprese n. ulnaris** = kubitální úžinový syndrom
		- kongenitální anomálie, traumata
		- KO: hypestezie distální 1/3 předloktí, obraz drápovité ruky
		- dg: EMG
		- terapie: antiedematózní, vitamin B, chirurgická
	+ **TOS** - komprese jednoho z neurovaskulárních komplexů, které procházení horní hrudní aperturou
		- KO: parestezie, motorický deficit, neohrabanost ruky, vazomotorické poruchy
		- diagnostické manévry:
			* Adsonův hyperabdukční manévr - nádech, vytažení krku, otočení hlavy do strany - stupňování příznaků, tep na a. radialis mizí
			* neurovaskulární komprese mezi klavikulou a 1. žebrem - flexe v lokti, ramena dozadu a dolů, ruka proti odporu - mizí tep, stoupají příznaky
			* komprese mezi m. pectoralis minor a processus coraciodeus - elevace končetin, flexe v loktech, končetiny laterálně
		- terapie: rehabilitace, posilování, extrakce krčního žebra
	+ **meralgia paresthetica** - útlak n. cutaneus femoris lat. - obézní jedinci s venter pendulum
		- parestezie s propagací pod koleno, palčivé; hypestezie v inervované oblasti
		- flexe kyčle mírní obtíže, stoj a chůze akcentují
	+ **sy. m. piriformis** - při spondylolistéze nebo výhřezu ploténky L4/5
		- KO: tuhost hýždí, bolestivý sval v sedě, parestezie, dyspareunie, bolest při palpaci, pozitivita Lassegue
	+ **Mortonova metatarsalgie** - léze interdigitálního nervu, mezi III. a IV. prstem
	+ **Tietzův syndrom** - bolestivý otok jednoho nebo více kostochondrálních spojení
		- terapie NSA, teplo, infiltrace kortikoidem

**REGIONÁLNÍ BOLESTIVÝ SYNDROM MĚKKÝCH TKÁNÍ**

* **myofasciální bolestivý syndrom** - svaly trupu (LBP, Cp) a končetin
* myofasciální bolest, vychází z hyperiritabilní části svalu
* klidová bolest, zvyšuje se při zvýšení aktivity svalu - omezení pohybu, způsobuje snížení síly
* **low back pain** - akutní, omezení pohyblivosti, spasmy
	+ většinou do 3 měsíců regreduje, v 5% přechází do chronicity
* **bolesti krční páteře** - klasický obraz blokády krční páteře
	+ trapézy, levátory, vystřelování bolesti do čelisti
	+ souvislost s postojem, whiplash injury (poranění kostních struktur, vazů, nervových kořenů)
* **bolesti ramenního kloubu = syndrom bolestivého ramene** (periarthritis humeroscapularis)
	+ bolest periartikulárních struktur vedoucí k omezení hybnosti kloubu - úpony svalů (šlachy rotátorů a dlouhé hlavy bicepsu), subdeltoidální a subakromiální burza, kloubní pouzdro
	+ etiologie: opakovaná mikrotraumata, dráždění pleury (IM, tumory), krční páteř, cévní spasmy
	+ zánět kloubního pouzdra s fibrózními změnami a retrakcí - zmrzlé rameno
	+ KO: bolest s omezením aktivní hybnosti, později i omezení pasivní hybnosti kloubu
	+ laboratorně v normě
	+ RTG - beze změn, později poróza hlavice humeru, vápenatá depozita v burzách, kalcifikace úponů
	+ terapie: analgetika + NSA, rehabilitace pro zachování funkce kloubu
* **přenesená bolest** - z viscerální oblasti, měkkých tkání
* **komplexní regionální bolestivý syndrom, reflexní sympatická dystrofie, Sudeckova algodystrofie - I. a II. typ**
* bolestivé stavy, které vznikají většinou jako následek úrazu (i po zánětech, IM, CMP...)
* regionální bolest, maximum distálně od místa prvního poškození
* klinicky přesahují očekávaný průběh, často progresivní charakter, mohou vést k trvalému poškození
* **KO:**
	+ bolest - horší s pohybem, iradiace do celé končetiny
	+ objektivně končetina teplejší, edém, erytém až cyanóza - postupně bledne, otok ustupuje, nastupují trofické změny, prsty v semiflekčním postavení
* tři klinická stadia:
	+ akutní - zvýšené prokrvení, teplota, edém - snížená činnost sympatiku
	+ dystrofické stadium - zvýšená činnost sympatiku - bledost, snížené prokrvení a teplota, zvětšení edému
	+ atrofické stadium - ireverzibilní postižení všech tkání, změna konfigurace kloubů
* vyšetření - laboratorní v normě, na RTG v pozdních stadiích skvrnitá osteoporóza Sudeckova typu
* **terapie:** bezbolestná rehabilitace
	+ analgetika - od neopioidních až po silné opiáty - podle intenzity bolesti
	+ vazodilatancia, anxiolytika, antiporotická léčba

**GENERALIZOVANÝ MIMOKLOUBNÍ REVMATISMUS**

* zahrnuje i syndrom polymyalgia rheumatica
* **fibromyalgie**
* chronický nezánětlivý muskuloskeletární syndrom s difuzní bolestí, ztuhlostí a body zvýšené citlivosti na tlak, která nemá příčinu v synovitidě/myositidě
* ženy mezi 40-70 lety
* etiologie neznámá - sekundární hyperalgézie
* samostatně nebo asociovaná s jiným revmatickým onemocněním
* **KO:**
	+ generalizovaná chronická muskluloskeletární bolest a ztuhlost - maximum ráno a večer po fyzické zátěži
		- intenzita kolísá během roku, závislá na počasí (chlad, vlhko)
	+ chronická únava a vyčerpání, špatný spánek, dysforie, závratě, poruchy paměti, úzkost, deprese, bolesti hlavy
	+ bolestivé body
* **vyšetření:**
	+ laboratoř a RTG nález normální, neurologický nález normální, někdy anomálie v psychiatrickém vyšetření
* **diagnostická kritéria:**
	+ anamnéza plošné bolesti trvající aspoň 3 měsíce
		- bolest v levé nebo pravé polovině těla, bolest nad pasem a pod pasem
		- axiální bolest - šíje, přední plocha hrudníku, úroveň hrudní nebo bederní páteře
	+ tlaková bolest v 11 z 18 daných bodů
		- párové body: záhlaví (úpon m. suboccipitalis), zepředu na úrovni C4-C7 páteře, m trapezius uprostřed horního okraje, supraspinatus nad okrajem lopatky, úpon druhého žebra na sternum, laterální epikondyl, gluteální bod na zevním horním kvadrantu hýždě, velký trochanter, za vrcholem prominence trochanteru, koleno v mediálním tukovém polštáři
* považována za součást chronického únavového syndromu
* **terapie:** psychoterapie, rehabilitace, relaxační metody, strečink
	+ léky - TCA, analgetika, lokálně NSA

**175. INFEKČNÍ ARTRITIDY**

* infekční bakteriální artritida - těžké zánětlivé postižení kloubu, i přes léčbu má vysokou mortalitu
	+ charakteristicky monoartritida s přítomností infekčního organismu v synoviální tekutině
	+ základní dělení na negokokovou a gonokokovou
* **negonokoková artritida:**
	+ **KO:** náhle vzniklý otok kloubu, silná bolest, proteplení a zarudnutí nad kloubem, omezení hybnosti; typicky monoartritida, hlavně kolene
		- horečka, celkové nespecifické projevy
	+ infekce přestupuje hematogenně, z okolních tkání, při traumatu, punkci kloubu nebo chirurgickém výkonu na koleni
	+ RF: imunosuprese, vysoký věk, systémové revmatické onemocnění, DM
	+ **dg:** klinický obraz + mikroorganismus v kloubní tekutině
		- aspirace synoviální tekutiny - zakalená, hnisavá, leukocyty nad 100 000 v 1 μl
		- kultivace: stretptokoky, stafylokoky; u 1/2 pozitivita hemokultury
		- vysoká sedimentace
		- zobrazovací metody neprůkazné, někdy eroze kloubních struktur
	+ **terapie:** ATB empiricky hned při podezření, úprava po kultivaci - 2 týdny i.v., 6 týdnů per os
		- pravidelná aspirace výpotku, někdy chirurgický zákrok
		- analgetika + rehabilitace
	+ dif. dg: dna, lymská borelióza, reaktivní artritida
* **gonokoková artritida**
	+ vzácně
	+ hlavní odlišnosti: sexuálně aktivní jedinci, migrující polyartritida, tendosynovitidy, makulózní vyrážka, hemoragické papuly
	+ **dg:** kultivace gonokoků z urogenitálního systému, DNA v synoviální tekutině
	+ **terapie:** peniciliny, cefalosporiny
* **tuberkulózní artritida**
	+ u 1% pacientů s TBC, představuje cca 10% mimoplicních projevů
	+ obraz spondylitidy, periferní artritida, tendosynovitida, osteomyelitida
	+ rizikoví pacienti: imunosuprese
	+ diseminovaná primární TBC nebo aktivace latentní infekce
	+ **KO:** tuberkulózní spondylitida - páteř hrudní a bederní - bolest zhoršující se při pohybu, i klidová nebo noční - následně kyfotizace, kořenové dráždění, psoatický absces
		- periferní klouby - granulomatózní monoartritida, na nosných kloubech
		- otok, bolest, vyvíjí se roky
		- Poncetova nemoc - symetrická artritida
	+ **laboratoř** - akutní fáze, mírná leukocytóza, anémie
	+ **RTG** - periartrikulární osteopenie, eroze kosti, zúžení kostní štěrbiny
	+ **dg:** kultivační průkaz
	+ **terapie:** antituberkulotika

**ARTRITIDY ASOCIOVANÉ S INFEKCÍ**

* nepřímé působení bakterií na kloub, synoviální tekutina je sterilní

**Lymská borelióza**

* infekce *Borrelia burgdorferi*
* incidence 60:100 000 za rok
* **KO:**
	+ časné stadium lokalizované infekce - erythema migrans - zarudnutí s centrálním výbledem; třísla, stehna, axily
	+ časné stadium diseminované infekce - mnohočetné erytema migrans; migrující bolesti svalů, šlach, kloubů a kostí
		- migrující mono/oligoartritida velkých kloubů
		- postižení srdce (AV blok, myokarditida), nervů (meningitida, neuritida)
	+ pozdní stadium perzistentní infekce - lymská artritida, chronická atrofizující akrodermatitida, neuropatické bolesti
		- monoartritida kolenního kloubu
		- úponové bolesti, únavový syndrom, fibromyalgie
* **dg:** klinický obraz + ELISA - po 2-4 týdnech pozitivita IgM, po 6-8 týdnech IgG
	+ PCR průkaz v synoviální tekutině
	+ kloubní výpotek - zánětlivý, s polymorfonukleáry
* **terapie:** ATB - erythema migrans doxycyklin per os nebo amoxicilin 14 dnů
	+ časná diseminace - 21 dní terapie
	+ artritida - ATB na 28 dní
	+ při neúspěchu ceftriaxon i.v. 2-4 týdny
	+ analgetika, NSA
	+ při perzistentní artritidě synovektomie a postup jako u RA

**Akutní revmatická horečka**

* **definice:** akutní horečnaté onemocnění s projevy migrující polyartritidy a karditidy
	+ opožděná komplikace tonsilitidy - hemolytický streptokok skupiny A
* děti 5-14 let; ve vyspělých zemích vzácně
* **KO:** dva týdny po faryngitidě horečky 39°C a polyartritida
	+ polyartritida migrující (v řádu hodin), silná bolest, otok, zvýšená teplota kloubu - kotníky, kolena
		- trvá 1-2 týdny
		- reaguje na salicyláty nebo NSA
		- bez deformit, pouze vzácně - Jaccaudova artropatie - u opakovaných atak
	+ karditida
	+ kožní manifestace - erytema marginatum - prchavá, nesvědivá, světle růžová makulózní vyrážka s centrálním výbledem; pohyblivé podkožní uzlíky
	+ neurologie - Sydenhamova chorea (tanec svatého Víta) - hlava, jazyk, horní končetiny
* **vyšetření:**
	+ laboratoř - zvýšené zánětlivé parametry, anémie, mírná leukocytóza
		- průkaz: vyšetření ASLO
	+ echo
* **diagnostická Jonesova kritéria** - průkaz ASLO a dva hlavní příznaky nebo jeden hlavní a dva malé
	+ hlavní příznaky: karditida, polyartritida, chorea, erytema marginatum, podkožní noduly
	+ malé příznaky: horečka, artralgie, elevace reaktantů akutní fáze, prodloužený PR interval na EKG
* **dif. dg**.: juvenilní idiopatická artritida, reaktivní artritida, SLE, subakutní bakteriální endokarditida
* **terapie:** klid na lůžku a artritidy a srdečního selhání
	+ ATB - penicilin per os 10 dnů nebo i.m., při alergii erytromycin
	+ salicyláty, glukokortikoidy u závažné karditidy
	+ terapie srdeční insuficience a chorey (valproát, karbamazepin)
	+ profylaxe další ataky - Pendepon nebo penicilin per os, na 5 let nebo do 21 let

**176. OSTEOPORÓZA**

* **definice:** metabolické onemocnění skeletu charakterizované úbytkem normálně mineralizované kostní tkáně a poruchou její mikroarchitektury, které mají za následek snížení mechanické odolnosti a zvýšené riziko zlomenin
* klinická definice: snížení kostní denzity v bederní páteři nebo proximálním femuru o více než 2,5 pod průměr zdravých osob při vyloučení jiného kostního onemocnění jako příčiny tohoto nálezu
* časté, cca 6-7% obyvatel - vyšší věk, častěji ženy
* **KO:** nízkotraumatické zlomeniny - po 55 letech u žen a po 65 letech u mužů
	+ kompresivní zlomeniny obratlů, zlomeniny distálního předloktí a proximálního femuru (s trvalou invalidizací a komplikacemi)
	+ kyfotizace páteře, dýchací obtíže
	+ asymptomatická, nebolí - zjištění náhodně nebo u cíleného vyšetření rizikových osob
	+ při kompresi obratlů - akutně prudká bolest v zádech, chronicky - tahavé bolesti neurčitého charakteru, zhoršují se při zátěži a při stání
* **patogeneze:**
	+ dlouhodobá převaha resorpce nad novotvorbou kostí - úbytek kostní hmoty
		- zvýšení resorpce nebo snížení tvorby
	+ vliv rychlosti odbourávání - i fyziologicky; u osteoporózy akcelerace
	+ základem maximum kostní hmoty - dosaženo okolo 25 let
	+ narušení mikrostruktury kosti
* **etiologie:**
	+ **primární**
		- involuční osteoporóza - akcelerace fyziologických změn (I. typ - postmenopauzální, II. typ - senilní)
			* postmeopauzální - deficit estrogenů po 50. roce; fraktury obratlů; hlavní úbytek 8-10 let po menopauze, potom se stabilizuje
			* senilní - po 70. roce, nedostatek vápníku a vit. D - sek. hyperparatyreóza
		- idiopatická osteoporóza - juvenilní osteoporóza, idiopatická osteoporóza mladých dospělých
	+ **sekundární** - důsledek základního onemocnění, které vede k úbytku kosti
		- endokrinní - Cushingův syndrom, hypogonadismus, tyreotoxikóza, primární hyperparatyreóza, DM 1.
		- GIT - malabsorpční syndromy, chronické jaterní choroby, nespecifické střevní záněty
		- ostatní - CHRI, mnohočetný myelom a další malignity, dlouhodobá imobilizace, chronická zánětlivá onemocnění (hlavně revmatická)
		- poléková - kortikoidy, supresní léčba hormony štítné žlázy, antikoagulační léčba
* **RF pro zlomeniny** - nízké množství kostní hmoty, anamnéza zlomeniny, věk, osteoporotické zlomeniny u rodičů, předčasná menopauza, kouření, choroby způsobující sekundární osteoporózu
* **diagnostika:**
	+ podezření: zlomenina u malého úrazu, podezřelá fraktura, screening rizikových osob na denzitometrii
	+ **anamnéza** - prodělané zlomeniny, bolesti v zádech, RF zlomenin
	+ **fv** - tělesná výška (snížení o více než 3 cm), výrazná hrudní kyfóza, příznaky chorob pro sekundární osteoporózu, svalová síla, koordinace, stabilita chůze a stoje (riziko pádů)
	+ **stanovení množství kostní hmoty** - základní diagnostické vyšetření (bone mineral denzity)
		- **kostní denzitometrie**, metoda DXA - dual energy X-ray absorptiometry
			* výsledek v g kostního minerálu na jednotku plochy (g/cm2) nebo T skóre
		- **T skóre** = směrodatná odchylka od BMD průměru mladých osob
		- oblast proximálního femuru a bederní páteře
		- **nálezy:**
			* normální nález: BMD ≥ -1 T skóre; kontrola za 5 let
			* osteopenie - BMD mezi -1 až -2,5 T skóre; kontrola za 2 roky + vyšetření fosfokalciového metabolismu
			* osteoporóza - BMD ≤ -2,5 T skóre
		- **klinická diagnóza:** vyloučení jiných příčin snížení BMD
		- **I:** nízkotraumatická zlomenina v anamnéze, věk nad 65 let, ženy po menopauze mladší 65 let s RF (imobilizace, RA, kouření, předčasná menopauza, opakované pády, BMI pod 19), osoby s rizikem rozvoje sekundární osteoporózy, monitorování terapie osteoporózy
	+ **RTG** - hrudní a bederní páteř - kompresní fraktury obratlů
	+ **laboratoř**
		- normální sérové koncentrace kalcia a fosfátů
		- **kostní markery** - posouzení úrovně kostní remodelace
			* novotvorba - ALP, osteokalcin, propeptidy kolagenu I (PINP)
			* resorpce - telopeptidy kolagenu I (CTX-I), kyselá fosfatáza
	+ kostní biopsie - dif. dg. jiných syndromů
	+ odhad rizika zlomenin - FRAX - věk, pohlaví, kouření, medikace, prodělané zlomeniny, inaktivita, RA
* podezření na jinou etiologii změn skeletu než je osteoporóza: hodnoty kalcia a fosfátů mimo normy, zvýšení ALP nad 1,2x normy při normální hodnotě GMP, markery kostní resorpce nad dvojnásobek horní hranice normy, hodnota TSH mimo normy, paraprotein
* **dif. dg.:** osteomalacie, renální osteodystrofie, primární hyperparatyreóza, mnohočetný myelom, jiné malignity; u fraktur - Pagetova choroba, malignity, osteomyelitida

**TERAPIE**

* cíl: zlepšení množství a kvality kostní hmoty - snížení rizika fraktur
* **nefarmakologická opatření:**
	+ prevence pádů a dalších mechanismů vzniku fraktur - zlepšení kondice a stability, omezení nevhodné zátěže, omezení nevhodných léků (ortostatická hypotenze) a pod.
	+ suplementace vápníkem a vitaminem D - denně 1,5 g vápníku a 800 IU vitaminu D
		- KI: hyperkalcémie, hyperkalciurie
	+ fyzická aktivita
	+ nekouřit
	+ indikována u všech osob
* **farmakoterapie**
	+ osteoanabolická, antikatabolická, smíšený účinek - pouze stroncium ranelát
	+ indikována u pacientů s prokázanou osteoporózou s BMD pod -2,5 T skóre, nebo u pacientů s osteopenií, kteří již prodělali osteoporotickou zlomeninu, případně u rizika fraktury nad 20%
	+ následně co roky denzitometrie, co rok vyšetření kostního a fosfokalciového metabolismu
* **prevence:** dosažení co největšího maximálního množství kostní hmoty a zpomalení následného úbytku ve středním věku
	+ dostatečný příjem vápníku a vitaminu D, přiměřený příjem bílkovin
	+ dostatečná fyzická aktivita
	+ přiměřená tělesná hmotnost
	+ nekuřáctví
	+ včasná diagnostika a léčba příčin sekundární osteoporózy
* **osteoanabolické léky**
* stimulace novotvorby - zvýšení množství kostní hmoty
* pouze u těžších stavů a u osteoporózy se sníženou novotvorbou (steroidy)
* **parathormon**
	+ intermitentní podávání má výrazné osteoanabolické účinky - zvýšení množství kostní hmoty, snížení rizika zlomenin o 50-70%
	+ celý protein nebo aktivní N-terminální fragment, 1x denně s.c.
	+ kombinace s antiresorpční terapií
* **antikatabolické léky**
* tlumí aktivitu osteoklastů, potlačují resorpci kostí - zpomalení úbytku kostí (sekundárně i zpomalení novotvorby)
* snížení rizika zlomenin o 30-60% u lehčích stavů, u těžších stabilizují stav, nejsou ale schopny snížit riziko
* kombinace pravděpodobně nezlepšuje účinnost
* **selektivní modulátory estrogenních receptorů - raloxifen**
	+ agonista v kosti a v játrech, antagonista v reprodukčním systému
	+ účinky: zpomalení kostní resorpce, snížení rizika vzniku ca prsu, zvýšení rizika TEN
	+ základní lék postmenopauzální osteoporózy (pod 60 let) - terapie na 4-5 let
* **bisfosfonáty - alendronát, risedronát, ibandronát**
	+ analoga pyrofosfátu - inhibice kostní resorpce
	+ podání 1x týdně/1x měsíčně, per os nebo parenterálně
	+ I: postmenopauzální osteoporóza (nad 60 let), senilní osteoporóza
	+ NÚ: horní dyspepsie
	+ KI: hypokalcemie, hypovitaminóza D, osteomalacie
* **stroncium ranelát** - tlumí resorpci a stimuluje novotvorbu
	+ lék 2. volby u postmenopauzální osteoporózy při intoleranci raloxifenu a bisfosfonátů
* **kalcitonin** - inhibice osteoklastů, přímé analgetické účinky
	+ I: postmenopauzální osteoporóza s frakturami obratlů s bolestmi nebo při KI běžných léků
* **hormonální substituční terapie estrogeny** -u žen s dělohou vždy doplnit i o gestagen
	+ pouze při předčasné menopauze, chirurgické menopauze nebo hypogonadismu, jinak jsou vhodnější selektivní modulátory
	+ zvýšení rizika: ca prsu a endometria
	+ KI: ca prsu a endometria v anamnéze, onemocnění jater, akutní/recentní TEN neznámého původu
	+ u mužů alternativně substituce androgeny

**177. TERAPIE ZÁNĚTLIVÝCH REVMATICKÝCH ONEMOCNĚNÍ**

* snaha zamezit RTG progresi chorob - dostatečné dávky DMD, nepřerušovat terapii vyjma dlouholetých remisí a těhotenství
	+ na začátku tlumit kortikoidy
	+ při změně aktivity nebo progresi reagovat změnou terapie
* **režimová opatření** - klid na lůžku v akutních stadiích
	+ prevence kontraktur - extenze v kolenou, flexe hlezna, polohování
	+ dlahy jako prevence deformit
* **fyzikální terapie a rehabilitace** - potlačení bolesti, odstranění ztuhlosti, obnovení pohybu, zlepšení funkce a svalové síly
* **léky modifikující průběh onemocnění**
	+ **MTX** - 7,5-25 mg 1x týdně (p.o., někdy i.m. nebo s.c.)
		- účinný, rychlý nástup
		- NÚ: útlum krvetvorby, hepatotoxicita, vyrážky, imunosuprese, nauzea, zvracení
		- u fertilních žen nutná antikoncepce
	+ **sulfasalazin** - aminosalicyláty; 2x 1000 mg denně
		- NÚ: nauzea, vyrážka, leukopenie, hepatotoxicita
	+ **leflunomid** - inhibitor syntézy pyrimidinů
		- NÚ: hypertenze, průjem, hepatopatie, kožní změny, leukopenie
	+ **antimalarika** - chloroquin, hydroxychloroquin
	+ **sloučeniny zlata** - renální poškození a aplastická anémie moc se nepoužívají
	+ **azathioprin** - guaninový analog, málo
		- NÚ: pruritus, vyrážka, anorexie, nauzea, útlum krvetvorby
	+ **cyclophosphamid** - výjimečně, při těžkých stavech s vaskulitidami a orgánovým postižením
		- pulsy - snížení kumulativní dávky
		- NÚ: útlum krvetvorby, infekce, hemoragická cystitida, ca močového měchýře
	+ **cyklosporin** - těžké stavy
		- NÚ: hyperplazie gingivy, hypertrichóza, poškození ledvin, hypertenze
* **glukokortikoidy** - imunosupresivní, protizánětlivé vhodné na utlumení procesu než zaberou chorobu modifikující léky
	+ prednison - 10 mg denně
	+ při vaskulitidách methylprednisolon ve vysokých dávkách pulzně
* **cílená léčba = biologická léčba**
	+ neutralizace účinku TNF-α - samostatně i v kombinaci s MTX
		- **infliximab** - chimerická MAB
		- humánní MAB **adalimumab**
		- solubilní receptor **etanercept**
		- **golimumab, certolizumab** - nové humanizované protilátky
		- NÚ: infekce, aktivace TBC
	+ útlum aktivace T-lymfocytů - **abatacept**
	+ **anakinra** - inhibice IL-1
	+ **rituximab** - anti-CD20, deplece B-lymfocytů
	+ AB proti receptoru IL-6 - **tocilizumab**
* **NSA a analgetika** - analgetický, protizánětlivý, antipyretický a dekontrakční účinek
	+ diclofenac, ibuprofen, naproxen, piroxicam, preferenční COX-2 inhibitor nimesulid
	+ coxiby - celecixib, etercoxib
	+ NÚ: GIT obtíže, vředová choroba gastroduodenální, zvýšená frekvence KVS příhod u COX-2 inhibitorů, útlum krvetvorby, analgetická nefropatie, exantémy, bronchospasmus
* **lokální terapie u RA**
	+ **glukokortikoidy intraartikulárně** - dobrý efekt, při příliš častém podávání může dojít k rozvláknění chrupavky
	+ **radioaktivní ytrium** - radiační synovektomie, nejčastěji do kolenního kloubu
* **chirurgie** - synovektomie, totální náhrady kloubů, artrodézy (hlezno)

**178. SYSTÉMOVÉ VASKULITIDY**

* **definice:** zánětlivé onemocnění cév - destrukce cévní stěny, proliferace a uzávěr
* klinické syndromy důsledkem ischemie tkání zásobovaných postiženými cévami a klinických projevů
* s celkovými příznaky - horečka, anémie, nechutenství, váhový úbytek
* dělení:
	+ **primární** - postižení cévní stěny zánětlivým procesem
	+ **sekundární** - při RA, SLE, dětská DM, SS, SSc atd.
* diagnóza: histologický nález z biopsie nebo zobrazovací metoda
	+ sérologie - přítomnost typických protilátek
* **etiologie:** přímé působení toxického nebo infekčního podnětu na cévní sěnu (rickettsie), antiendoteliální protilátky (arteritidy velkých cév), protilátky proti BM (Goodpasteurův syndrom), ANCA protilátky
* **klasifikace:** podle kalibru cév - nejmenší postižené cévy
	+ **vaskulitidy velkých cév** - obrovskobuněčná (temporální) arteriitida, Takayasuova arteriitida
	+ **vaskulitida středních cév** - polyarteriitis nodosa, Kawasakiho nemoc
	+ **vaskulitida malých cév** - Wegenerova granulomatóza, Churgův-Straussové syndrom, mikroskopická polyarteritida (všechny 3 ANCA asociované), Henochova-Shönleinova purpura, esenciální smíšená kryoglobulinémie, kožní leukoklastická vaskulitida

**TAKAYASUOVA ARTERITIDA**

* chronický zánět postihující aortu a její větve
* etiologie neznámá
* častěji u žen (9:1), věk 15-25 let, incidence 1:1 000 000
* **KO:**
	+ systémová fáze - horečky, únava, noční pocení, bolesti svalů a kloubů, váhový úbytek, bolesti v místě postižené arterie
	+ okluzivní fáze - klaudikace HK, bolesti hlavy, závratě při změně polohy, synkopy, parestezie, poruchy zraku (smazané vidění, diplopie, amaurosis) - zlepšuje se při poloze s hlavou dolů
	+ hypertenze, srdeční selhání - dušnost, palpitace
* **vyšetření:**
	+ fv - šelest nad karotidami, subclavií a břišními tepnami; absence pulsací na periferních tepnách HK, hypertenze při zúžení aorty nebo renovaskulární, hypertenzní změny na očním pozadí, krvácení do sítnice, atrofie zrakového nervu
	+ laboratoř - anémie chronických chorob, mírná leukocytóza, negativní autoprotilátky
	+ RTG - rozšíření stínu aorty, nepravidelnost průběhu
	+ CT nebo MRI angiografie, aktivita onemocnění podle PET-CT - segmetnální hladké stenózy, vakovitá a vřetenovitá aneurysmata
* **diagnostická kritéria** - nutno splnit aspoň 3 ze 6
	+ věk při první manifestaci pod 40 let - projevy a nálezy odpovídající dg
	+ klaudikace na končetinách
	+ snížená pulsace na a. brachialis
	+ rozdíl v systolickém tlaku mezi pažemi nad 10 mmHg
	+ šelest nad aortou nebo a. subclavia
	+ abnormální arteriogram - zúžení nebo uzávěr celé aorty, jejích primárních větví nebo velkých tepen končetin bez aterosklerózy, fibromuskulární dysplazie; změny obvykle fokální nebo segmentální
* **prognóza** - variabilní, od spontánní remise po rychlou progresi do cévního uzávěru, neléčená má vysokou mortalitu - AIM, CMP, renální selhání
* **terapie:** kortikosteroidy 1 mg/kg váhy, udržovací dávka 5-10 mg na 1-2 roky, případně cyklofosfamid a azathioprin
	+ uzávěry - perkutánní angioplastika, bypass

**OBROVSKOBUNĚČNÁ (TEMPORÁLNÍ, HORTONOVA) ARTERITIDA**

* **definice:** arteritdia větví karotid ve středním a vyšším věku
* **patogeneze:** role depozit Ig a komplementu
* možné postižení i velkých arterií HK
* **KO:** celkové příznaky (výrazné -s horečkou), cefalea, čelistní klaudikace, oslabení pulsu, zduření spánkových tepen, klaudikace HK, Raynaudův fenomén, artritida, mononeuropatie nebo polyneuropatie, mozkové krvácení, tinnitus, vertigo, hypacusis, skotomy, diplopie, slepota (i náhle vzniklá), dysfagie, klaudikace končetin a rozdíly v měřených tlacích
* **vyšetření:**
	+ fv - viditelné zduření a. temporalis, palpační bolestivost
	+ laboratoř - zvýšené zánětlivé parametry, negativní imunologické vyšetření
	+ histologie cév: granulomatózní zánět s histiocyty a mnohojadernými obrovskými buňkami - absolutní dg
	+ zobrazení - DSA, MRI angio
* **diagnostická kritéria**
	+ věk nad 50 let
	+ nová bolest hlavy - nový začátek, typ nebo lokalizace
	+ abnormalita temporální arterie - palpační citlivost, snížená pulsace karotid bez aterosklerózy
	+ zvýšená sedimentace nad 50 mm/hod
	+ abnormální biopsie arterie - vaskulitida s mononukleární infiltrací a granulomatózním zánětem
* **terapie:** prednison 40-60 mg - detrakce na 5-7,5 mg; při postižení očí vyšší dávky déle; až 2 roky
	+ alternativně MTX, cyklofosfamid, azathioprin

**Polymyalgia rheumatica**

* **definice:** bolest a ztuhlost pletenců pažních a pánevních, samostatně nebo spolu s arteritis temporalis u starších jedinců
* etiopatogeneze neznámá
* **KO:** celkové příznaky - únava, nevolnost, subfebrilie, artralgie a myalgie, ztuhlost pažních pletenců do šíje, hrudní páteře a paží, pánevního pletence do bederní páteře a stehen
* **laboratoř:** vzestup zánětlivých parametrů a komplementu
* **histologie:** sval normální nebo atrofický, případně známky vaskulitidy
* dif. dg.: infekce, osteoartróza, myopatie, fibromyalgie, malignity, sekundárně při SLE, RA a jiných vaskulitidách
* **dg.:** jasná kritéria nejsou, dg per xclusionem
	+ věk nad 50 let, sedimentace nad 40 mm/h, bolest ve správných oblastech trvající přes 1 měsíc, nepřítomnost dalších onemocnění s muskuloskeletárními symptomy, ranní ztuhlost nad 1 hodinu, rychlá odpověď na léčbu prednisonem
* **terapie:** prednison 10-15 mg - detrakce na 5-7,5 mg, nebo azathioprin, cyklofosfamid

**POLYARTERITIS NODOSA**

* **definice:** onemocnění malých a středních arterií, aneurysmata, tromby a infarzace
* vzácná, 5-10:100 000, častěji u mužů, věk 45-65 let
* **patogeneze:** imunitní komplexy, vliv virů hepatitidy A, B, C, HIV, CMV, ANCA protilátky
* **KO:** celkové příznaky, hmatná purpura, ulcerace, livedo reticularis a ischemické změny distálních falang, artralgie, polyatritida, myalgie, periferní neuropatie, proteinurie, hematurie, hypertenze, bolesti břicha, krvácení z GIT, koronární insuficience, intermitentní klaudikace, amoce sítnice, toxická retinopatie
* **vyšetření:**
	+ laboratoř - reaktanty akutní fáze, pokles komplementu, zvýšené CIK; pozitivita HBs-Ag a HCV
	+ histologie:
		- kůže - fibrinoidní přeměna a infiltrace všech vrstev stěny (panarteritida), trombózy, aneurysmata
		- ledviny - GN segmentální a proliferativní
		- arteriografie: zužování lumen do špičky, aneurysmata
* **dg:** aspoň 3 kritéria z 10 nebo jasný průkaz biopsií
	+ váhový úbytek větší než 4 kg
	+ livedo reticularis
	+ bolest nebo citlivost varlat
	+ myalgie, slabost nebo polyneuropatie
	+ mononeuropatie nebo polyneuropatie
	+ diastolický TK nad 90 mmHg
	+ zvýšená urea nad 14 mmol/l nebo kreatinin nad 132 μmol/l bez dehydratace nebo obstrukce
	+ přítomnost HBsAg v séru
	+ abnormality na arteriografii - aneurysmata, uzávěry viscerálních arterií s vyloučením nezánětlivých příčin
	+ biopsie středních nebo malých tepen s nálezem polymorfonulkeárů
* **terapie:** prednison 40-60 mg + cyklofosfamid (pulsy), azathioprin, případně plazmaferéza

**KAWASAKIHO ARTERIITIDA**

* horečnaté onemocnění s postižením kůže, komplikované arteritidou koronárních tepen
* kojenci a děti mladší 5 let
* KO: horečka aspoň 5 dní, bilaterální překrvení spojivek, změny na rtech a v dutině ústní (překrvení rtů a sliznic, jahodový jazyk, krusty na rtech), akutní nehnisavá krční lymfadenitida, polymorfní kožní exantém (může připomínat spalničky, spálu nebo kopřivku), změny na končetinách (zarudnutí plosek a deskvamace), KVS komplikace - myokarditida, dilatace tepen s tvorbou aneurysmat
* etiologie není známá - infekce, antiendotelové protilátky
* terapie: i.v. imunoglobuliny + ASA (nebo jiné antiagregans)

**GRANULOMATÓZA S POLYANGIITIDOU (Wegenerova granulomatóza)**

* **definice:** systémová vaskulitida malých a středních tepen s tvorbou granulomů dýchacího ústrojí a nekrotizující glomerulonefritidou se srpky
* ANCA asociovaná vaskulitida - protilátky proti cytoplazmě neutrofilů
* muži středního věku, pouze u bílé rasy
* **KO:**
	+ granulomy DC - epistaxe, chronická rýma nebo sinusitis, destrukce chrupavek a sedlovitý nos, postižení laryngu, plíce - kašel, bolest na hrudi, hemoptýza
	+ ledviny - mikroskopická hematurie a proteinurie až po selhání ledvin
	+ myalgie, artralgie, oční manifestace - exoftalamus, obstrukce slzného kanálku, periferní neuropatie, střevní ulcerace s krvácením do GIT
* **patogeneze:** hypersenzitivita, imunokomplexy
* **vyšetření:**
	+ laboratoř - reaktanty akutní fáze, anémie, leukocytóza, trombocytopenie, zvýšení sedimentace, erytrocyturie, proteinurie, zvýšené CIT a ANCA
	+ pomocná vyšetření:
		- RTG - motýlovité zastření po krvácení, granulomy s centrálním rozpadem
		- endoskopie GIT - hemoragie až ulcerace
		- histologie - granulomy v dýchacích cestách, nekrózy; ledviny - segmentální nekrotizující glomerulonefritida se srpky, vaskulitida drobných cév
* **klasifikační kritéria** - 2 ze 4
	+ zánět nosní nebo ústní sliznice - nebolestivé vředy, krvavý nebo hnisavý výtok z nosu
	+ RTG nález na hrudníku - uzly, infiltráty, dutiny
	+ močový sediment - mikrohematurie nebo erytrocytární válce
	+ bioptický nález - granulomatózní zánět
* **terapie:** kortikoidy + cyklofosfamid s postupným snižováním dávky, u perakutních forem v pulsech
	+ terapie dlouhodobá (1-2 roky), udržovací - azatioprin, mykofenolát
	+ refrakterní - imunoglobuliny, plazmaferéza; v remisi biseptol

**MIKROSKOPICKÁ POLYANGIITIDA**

* vaskulitida malých cév s fokálně segmentální nekrotizující (pauciimunní) glomerulonefritidou bez tvorby granulomů v dýchacích cestách
* KO: ledviny - mikroskopická hematurie, malá proteinurie, vzácně hypertenze, renální insuficience rychle progredující do terminálního selhání ledvin
	+ další systémy - purpura, myalgie, atralgie, periferní neuropatie, krvácení do GIT
* laboratoř: zvýšená sedimentace a CRP, normocytární normochromní anémie, ANCA pozitivita (70% p - proti myeloperoxidáze, u 30% c - proti proteináze 3)
* terapie: jako Wegenerova granulomatóza, kratší - nemívá relapsy

**SYNDROM CHURGA A STRAUSSOVÉ**

* astma, eosinofilie, vaskulitida a extravaskulární granulomy
* **kritéria:**
	+ astma - anamnéza exspirační dušnosti nebo pískotů
	+ eosinofilie nad 10%
	+ mononeuropatie nebo polyneuropatie (rukavicová nebo punčochová distribuce)
	+ prchavé plicní infiltráty na RTG vyvolané vaskulitidou
	+ postižení vedlejších dutin nosních - bolest, citlivost, RTG změny charakteru zánětu
	+ extravaskulární eosinofilní infiltráty
* KO: prodromy -rýma, sinusitida, astma, polypy; dále eosinofilie a plicní infiltráty; systémová fáze - horečka, váhový úbytek, masivní infiltrace plic, periferní neuropatie, myokarditida až srdeční selhání, erytrocyturie a malá proteinurie
* laboratoř: ANCA p-typ
* terapie: vysoké dávky prednisonu, cyklofosfamid u těžšího průběhu

**HENOCHOVA-SHÖNLEINOVA PURPURA**

* **definice:** purpura, koliky, artralgie a GN v dětském věku
* **etiopatogeneze:** neznámá, interkurentní infekce, potravinové nebo lékové alergie?
* imunokomplexová vaskulitida
* **KO:** urtika na končetinách a trupu - vývoj purpury, periartikulární zduření, kolikovité bolesti, hypertenze, bolesti hlavy
	+ symetrické postižení kloubů - kolena, hlezna, metakarpo a metatarso-falangeální klouby
* **laboratorní nález:** reaktanty, anémie, leukocytóza, hematurie, malá proteinurie, nižší komplement, pozitivita okultního krvácení
* **histologie:**
	+ kůže - leukocytoklastická vaskulitida, polymorfonukleáry perivaskulárně,
	+ ledviny - fokálně segmentální proliferativní GN
* **terapie:** infekce - ATB, renální insuficience - symptomaticky, NSA, krvácení z GIT transfuze, kortikoidy + případně kombinovaná imunosuprese

**HYPOKOMPLEMENTICKÁ URTIKARIÁLNÍ VASKULITIDA**

* **definice:** opakované výsevy kopřivy, postižení plic a GIT
* imunokomplexy vyvolaný proces
* **KO:** urtikariální proužky a papuly zanechávající hyperpigmentace, pruritus, artraglie, artritida, kašel, otoky nohou, bolesti břicha a na hrudi, episkleritida, horečka, angioedém a CMP
* sekundárně - SLE, hepatitida B, po lécích, po oslunění
* laboratorně - imunokomplexy, někdy hypokomplementémie
* **histologie:**
	+ kůže - leukocytoklastická nebo nekrotizující vaskulitida
	+ ledviny - membranoproliferativní GN
* **terapie:** NSA nebo antihistaminika, prednison 15-60 mg, případně azathioprin nebo cyklofosfamid, při postižení ledvin plazmaferéza

**179. PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ IMUNODEFICIENCE**

* **imunodeficience** = porucha imunitního systému - snížená odolnost k infekcím, projevy autoimunitních chorob, alergie, zvýšení incidence nádorových onemocnění
* **dělení:**
	+ **podle postižené složky** - protilátkové, poruchy T-lymfocytů, smíšené, poruchy fagocytů, poruchy komplementu
	+ **podle etiologie** - primární (vrozené) a sekundární
* **KO:**
	+ zvýšená náchylnost k infekcím, recidivy, prolongovaný průběh
		- protilátky - opouzdření mikrobi - pneumokoky, streptokoky
		- buněčný defekt - plísně, viry, oportunní mikrobi
		- fagocyty - stafylokoky, aspergily, kandidy, pseudomonády
		- komplement - pyogenní infekce, hlavně *Neisseria*
	+ postižení dýchacího systému, GIT onemocnění s průjmy, meningitidy, kožní a slizniční infekce, artritidy, osteomyelitidy, pyodermie
	+ alergie, autoimunity, nádory - lymfoproliferace
* **laboratorní vyšetření:**
	+ potvrzení diagnózy - imunologické vyšetření parametrů imunity
	+ KO - základní odchylky v počtu buněk
	+ elektroforéza - chybí γ frakce
	+ humorální imunodeficience - kvantitativní vyšetření imunoglobulinů a jejich frakcí; funkční test - specifické protilátky po očkování
	+ buněčná imunodeficience - rozpočet subpopulací lymfocytů, funkční test - stimulace k dělení po stimulaci antigeny
	+ fagocyty - test baktericidních schopností, produkce ROS
	+ molekulárně diagnostické metody
* **diagnostika:** podezření na základě klinického obrazu, anamnéza, imunologické vyšetření
* **terapie:**
	+ vrozené ID - transplantace kmenových hematopoetických buněk; experimentálně genová terapie
	+ protilátkové deficity - Ig i.v. nebo s.c.
	+ poruchy granulocytů - podávání GM-CSF nebo G-CSF, případně IFN-γ
	+ symptomatická terapie - farmakoterapie i prevence infekčních chorob
	+ imunostimulační a imunomodulační přípravky
	+ sekundární - terapie základního onemocnění
* **prevence:** prenatální diagnostika u zátěže v RA, nešířit HIV, včasné léčení ostatních příčin sekundárních deficitů

**PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE**

* defekt na genové úrovni - většinou manifestace už v dětském věku, v dospělosti se projeví většinou deficity humorální imunity
* **selektivní deficit IgA**
	+ jedna z nejčastějších poruch
	+ klinicky nevýznamná, někdy častější infekce HCD - symptomy kolísají podle věku a prostředí; inhalační alergie, častější výskyt autoimunitních chorob
	+ terapie pouze symptomatická, i.v. Ig kontraindikovány (anafylaxe)
* **Brutonova agamagloblinémie**
	+ X-vázaný defekt Brutonovy tyrosinkinázy - zástava zrání B-lymfocytu - chybí zralé B-lymfocyty a plazmatické buňky
	+ **KO:** bronchitidy a bronchopneumonie, sinusitidy, otitidy, hnisavé konjunktivitidy, pyodermie
		- opakované postižení plic - bronchiektázie, fibrotické změny
		- příznaky po 6 měsících věku, vzácně až později
	+ laboratoř. chybí všechny třídy Ig a B-lymfocyty (CD 20, CD 19)
	+ terapie: substituční podávání Ig, terapie infekcí
	+ komplikace: encefalitidy (echoviry)
* **běžná variabilní imunodeficience (CVID)**
	+ hypogamaglobulinémie s projevem mezi 20-30 roky života
	+ KO: jako Brutonova agamaglobulinémie; často autoimunitní onemocnění - thyreopatie, ITP, atrofická gastritida, perniciózní anémie
		- granulomy
		- lymfoproliferace
	+ **Goodův syndrom** - hypogamaglobulnémie + thymom
	+ laboratoř. snížení IgG a IgA, IgM může být normální, normální množství B-lymfocytů, někdy dysfunkce T-lymfocytů
* **poruchy komplementu**
	+ vzácně, často zcela asymptomatické, častější pyogenní infekce
	+ **deficit složek C1, C2, C3, C4** - projevy imunokomplexových chorob připomínající SLE
		- terapie jako SLE, častější infekce
	+ **deficit inhibitoru C1 složky komplementu - hereditární angioedém**
		- AD dědičnost
		- po poraněních (menstruace, zubařský zákrok, infekce) aktivace celé komplementové kaskády - výsledek anafylaktoidně a prozánětlivě působících C3a a C5a - otoky podkoží a sliznic
		- KO: otoky, bledý otok kůže, dechové obtíže, bolest břicha se zvracením a průjmy bez reakce na podání antihistaminik nebo kalcia
		- terapie: podání C1 INH koncentrátu nebo plazmy; dlouhodobě - syntetický androgen danazol - stimulace tvorby C1 INH v játrech
		- získaná forma s protilátkami - imunosuprese
* **poruchy fagocytózy**
	+ nedostatečná koncentrace nebo funkce fagocytů
	+ **agranulocytózy** - většinou sekundární; cyklická neutropenie - terapie G-CSF
	+ **chronická granulomatóza** - defekt syntézy ROS (AR/X-vázaná)
		- infekce: stafylokoky, *Serratia, E. coli*, pseudomonády, plísně
		- KO: od kojeneckého věku hnisavá ložiska na kůži, abscesy, granulomy v orgánech, hnisavé lymfadenitidy
		- terapie: antibiotická a chirurgická léčba ložisek, profylakticky co-trimoxazol a itraconazol, při infekci IFN-γ
* **deficity T-lymfocytů - SCID** - jediná možná terapie transplantace kmenových buněk
	+ další verze: chronická mukokutánní kandidóza

**SEKUNDÁRNÍ IMUNODEFICIENCE**

* **příčiny:**
	+ choroby buněk imunitního systému - lymfoproliferace, lymfocytotropní infekce
	+ metabolické a další celkové choroby - DM, selhání ledvin, malnutrice, intoxikace, polytraumata, nádory
	+ postižení kostní dřeně - léky, ozáření, infiltrace nádorovými bb.
	+ odstranění lymfatických orgánů - splenektomie, thymektomie
* **protilátkové deficity**
	+ **ztráta imunoglobulinů** - ledviny (nefrotický syndrom - ztráta IgG), GIT - exsudativní enteropatie (Menetierova choroba), střevní lymfangiektázie - všechny třídy Ig; malabsorpce - celiakální sprue, Crohn, ulcerózní kolitida
	+ **porucha tvorby** - lymfoproliferativní onemocnění
	+ léky - soli zlata, hydantoiny
* **granulocytopenie**
	+ aplastická anémie, pancytopenie, terapie cytostatiky, myelotoxické léky, toxické postižení kostní dřeně
* **splenektomie**
	+ buněčná i protilátková složka - větší problém po splenektomii z hematologické indikace
	+ komplikované pneumokokové infekce - meningitida, sepse, případně i meningokoky a hemofily - očkování
	+ u dětí dlouhodobě preventivně penicilin
* další stavy s imunosupresí: virové infekce (spalničky, EBV), stres, metabolický rozvrat organismu, nutriční deficity, traumata, chirurgické zákroky, léky - cytostatika a imunosupresiva
* **HIV infekce** - napadení TH CD 4+ lymfocytů, makrofágů a dalších buněk
	+ stadia: akutní retrovirový syndrom - latence - generalizovaná lymfadenopatie (průjmy, hubnutí, noční pocení, kandidóza, vlasatá leukoplakie) - rozvinutý AIDS (oportunní infekce - pneumokoky, CMV encefalitida a retinitida, nádorová onemocnění, encefalopatie)
	+ terapie HAART - kombinace inhibitoru reverzní transkriptázy a proteázy + terapie infekcí podle etiologie

**180. ALERGICKÁ ONEMOCNĚNÍ; LÉKOVÉ ALERGIE**

* **alergie** = skupina onemocnění, při kterých opakovaná expozice neškodným antigenům zevního prostředí navozuje ve tkáních a orgánech zánětlivou odpověď, která vede k poruchám jejich struktury a funkce
	+ klinický projev reakce přecitlivělosti
* **hypersenzitivita** - nepřiměřená imunologická odpověď na alergen (neškodný antigen přítomný v nízkém množství)
* **atopie** - predispozice k alergickým reakcím I. typu - tvorba nadměrného množství IgE
* **anafylaxe** - soubor náhle vzniklých závažných příznaků na několika orgánových systémech
	+ typicky respirační systém, KVS, GIT, kůže
	+ příčina: masivní uvolnění mediátorů z mastocytů a bazofilů po opakované expozici alergenu
	+ přes IgE
* **anafylaktoidní reakce** - stejná jako anafylaktická reakce; neuplatňuje se imunitní proces, uvolnění mediátorů probíhá jiným způsobem
* **alergen** - jakýkoliv antigen schopný vyvolat alergickou odpověď
	+ většinou proteiny nebo glykoproteiny - vyvolávají protilátkovou odpověď
	+ malé molekuly (kovy) vyvolávají odpověď buněčnou
	+ podle mechanismu působení: inhalační (konjunktivitida, rinitida, astma - pyly, prach, roztoči), potravinové - působí přes GIT (kožní, GIT příznaky, i anafylaxe), hmyzí jedy - bodnutí, kontaktní alergeny
* **fáze alergické reakce:**
	+ **senzibilizace** - seznámení organismu s alergenem, inaparentní
		- namnožení lymfocytů - umožnění reakce při dalším kontaktu
	+ **reakce** - u I. typu téměř okamžitě, u IV. typu za 1-2 dny po kontaktu s alergenem
		- * časná fáze - do 30 minut, uvolnění mediátorů - příznaky těsně po expozici; inhibována antihistaminiky
			* pozdní fáze - 4-6 hodin po expozici, alergický zánět s účastí eosinofilů a bazofilů, zodpovědná za přechod do chronicity při opakované expozici alergenu; inhibovatelná glukokortikoidy
		- u IV. typu za 1-2 dny po kontaktu s alergenem, typicky kontaktní dermatitida
* genetické vlivy, hygienická hypotéza vzniku alergií - nedostatečná expozice antigenům vede k patologickému rozvoji Th2 reaktivity
* **KO:**
	+ kůže - atopická dermatitida, kopřivka, angioedém, kontaktní dermatitida, kožní vaskulitida
	+ respirační systém - konjunktivitida, rinitida, astma, chronická alergická alveolitida
	+ GIT - eosinofilní esofagitida/gastroenteritida, koliky, průjem, zvracení
		- orální alergický syndrom - svědění na patře, otok rtů a jazyka
* **diagnóza:**
	+ anamnéza - výskyt atopie v rodině, minulé projevy alergií, vazba obtíží na roční období/počasí/požité potraviny
	+ **kožní testy** - vazba IgE proti konkrétnímu alergenu na mastocyty v kůži
		- přítomnost IgE - degranulace - edém - kožní pupen, zarudnutí, pruritus
		- prick test - kapky alergenového extraktu v alkoholu, vpich do kůže přes kapku bez krvácení
		- intradermální test - vpich do kůže do vytvoření pupenu o velikosti 3 mm
		- negativní kontrola - čistý roztok, pozitivní kontrola - čistý histamin
		- 11 dnů po posledním antihistaminiku, při uklidnění projevů
	+ laboratorní vyšetření: eosinofilie, zvýšená koncentrace celkového IgE, specifické IgE proti konkrétnímu alergenu
* **terapie:**
	+ omezení styku s alergenem
	+ **specifická alergenová imunoterapie** - pravidelné podávání dávek alergenového extraktu, na který je pacient přecitlivělý
		- I: inhalační alergeny
		- KI: léčba BB, systémová onemocnění, pacient s KI podání adrenalinu, špatně kompenzované astma, těžká atopická dermatitida
		- lepší účinnost u mladých osob, horší účinky u polyvalentních alergií
		- NÚ: lokální, systémové - počátek anafylaxe - rinitida, pruritus, kopřivka, edémy, svědění v krku a na patře
	+ **farmakoterapie:**
		- antihistaminika H1 - první a druhá generace, per os
		- glukokortikoidy - lokálně, systémově pouze u těžkých stavů (astma, urtikárie, Quinckeho edém)
		- kromony - stabilizátory membrány žírných buněk (kromoglykát, nedocromil)

**LÉKOVÉ ALERGIE**

* imunopatologická reakce po podání léku
* cca 6-10% nežádoucích účinků
* největší riziko při i.m. podání
* uplatnění všech 4 typů reakcí:
	+ **I. typ = IgE zprostředkovaná přecitlivělost**
		- betalaktamy, inzulin, ACTH, sérové bílkoviny, myorelaxancia, barbituráty, opiáty, chinin, latex, etylenoxid
		- reakce anafylaktického typu
		- KO: anafylaxe, anafylaktoidní reakce (horší u atopiků a po i.v. podání léku); erytém, edém, urtika, bronchokonstrikce, celková nevolnost, bledost, palmární erytém, průjem, zvracení
		- šok - tachykardie, hypotenze, nitkovitý puls, ztráta vědomí
	+ **II. typ = cytotoxická reakce**
		- hemolytické anémie, trombocytopenie, leukopenie
		- cefalosporiny a peniciliny ve vysokých dávkách - hemolytické anémie (vazba Ab-lék na erytrocytu), rifampicin - fixace IK na buňky a aktivace komplementu, autoimunita - α-methyldopa
	+ **III. typ = imunokomplexová reakce**
		- penicilin, streptomycin, cefalosporiny, hydantoiny, cizorodé bílkoviny
		- opožděné exantémy, někdy vaskulitidy, sérová nemoc - urtika, erytém, febrilie, artralgie, adenopatie, zvracení, průjem, hypotenze, oligurie, vzácně hematurie
	+ **IV. typ** **= pozdní přecitlivělost**
		- kontaktní dermatitidy
		- sulfonamidy, peniciliny, procain, protamin, chlorpromazin
* fotosenzibilizace - sulfonamidy, hydrochlorthiazid, chinolony, některá PAD
* uvolnění histaminu bez imunologického podkladu - opiáty, protamin, želatina, myorelaxancia, jodový kontrast
* **diagnóza:**
	+ kožní testy - reakce časného typu
	+ specifické IgE, IgG, IgM, Coombsův test
	+ epikutánní testy na reakci pozdního typu
	+ experimentálně uvolnění histaminu a jiných mediátorů, test aktivace bazofilů
* **RF:** věk 20-50 let, ženy, chemické vlastnosti léku, způsob podání (i.v., vysoké dávky, opakované podávání), kombinace léků, základní choroba
* **terapie:**
	+ premedikace kortikoidy a antihistaminiky
	+ použití méně rizikových přípravků
* **léky vyvolaný hypersenzitivní syndrom**
	+ multiorgánová reakce, 2-4 týdny po nasazení terapie
	+ léky: aromatická antikonvulziva, sulfonamidy, některé tetracykliny, allopurinol
	+ **KO:** horečka, exantém, lymfadenopatie
		- exantém: makuly, erytém, indurace, rozvoj exfoliativní dermatitidy
		- hematologické změny - eosinofilie a atypická lymfocytóza
		- hepatitida, pneumonitida, renální selhání, myalgie, artralgie
* **Stevens-Johnsonův syndrom a syndrom toxické epidermální nekrolýzy**
	+ těžké postižení sliznic s bulózní dermatitidou (pod 10% a nad 30%)
	+ léky: sulfonamidy, NSA, antikonvulziva, betalaktamy
* **reakce na jodové kontrastní látky**
	+ cca u 3% aplikací
	+ hlavně benigní reakce - hypotenze, erytém
	+ pseudoalergická reakce, pravděpodobně podíl hyperosmolarity (u hyperosmolárních KL bolest při podání, pocity horka, pálení, poškození endotelu, trombózy a tromboflebitidy)
	+ **prevence:** použití nízkoosmolárních KL a premedikace - prednison + bisulepin, případně hodinu před podáním salbutamol
	+ pozor na kontrastovou nefropatii
* **systémová anafylaxe**
	+ masivní degranulace s uvolněním histaminu, syntéza leukotrienů a prostaglandinů
	+ přemostění dvou IgE alergenem
	+ **KO:**
		- generalizovaná urtika, angioedém (obličej, rty, jazyk, hrtan)
		- bronchospasmus a hypotenze, porucha vědomí
		- nauzea, zvracení, koliky, průjem
	+ dg obtížná - na RTG hyperinflace plic a atelektázy z bronchospasmů, na EKG arytmie
	+ **terapie:** adrenalin i.m. nebo s.c. - bronchodilatace, omezení další degranulace, brání vazodilataci (0,5-1 mg)
		- i.v. antihistaminika
		- hydrokortizon 100-200 mg i.v.
		- KPR, doplnění plazmatického volumu