**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