

ČESKÁ REVMATOLOGIE

ROČNÍK 14/2006 - SUPPLEMENTUM 1

VEDOUcí REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.
Revmatologický ústav, Praha

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
Revmatologický ústav, Praha

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc.
Revmatologický ústav, Praha

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.
Ústav imunologie, 2. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Interní klinika VLA JEP ÚVN, Praha

Prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc.
Revmatologický ústav, Praha

Prof. MUDr. Ivo Hána, DrSc.
Imunologické pracoviště IKEM, Praha

Doc. MUDr. Jozef Hoza, CSc.
Klinika dětí a dorostového lékařství, 1. LF UK,
Praha

Doc. MUDr. Jaroslav Hrba, CSc.
Revmatologický ústav, Praha

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK, Hradec Králové

Doc. MUDr. Jozef Lukáč, CSc.
Národní ústav reumatických chorôb,
Piešťany

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.
Národní ústav reumatických chorôb,
Piešťany

Prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.
Kožní klinika, 1. LF UK, Praha

Doc. MUDr. Helena Tauchmannová, CSc.
Národní ústav reumatických chorôb,
Piešťany

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Interní klinika, 1. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc.
Arthrocentrum, Praha

Doc. MUDr. Pavel Vavřík, CSc.
I. ortopedická klinika LF UK, Praha

Doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc.
tajemník redakce
Revmatologický ústav, Praha

ČESKÁ REVMATOLOGIE, SUPPLEMENTUM 1, 2006

OBSAH

21. září 2006		PEDIATRICKÁ REVMATOLOGIE	
NEUROLOGICKÉ PROJEVY REVMAICKÝCH CHOROB		Abstrakta vyžádaných přednášek	35
Abstrakta vyžádaných přednášek	4	Abstrakta přednášek	39
Abstrakta přednášek	9		
METABOLICKÉ ARTROPATIE		23. září 2006	
Abstrakta vyžádaných přednášek	10	SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES	
Abstrakta přednášek	15	Abstrakta vyžádaných přednášek	40
		Abstrakta přednášek	45
22. září 2006		REVMATOLOGIE VE VYŠŠÍM VĚKU	
PATOGENETICKÉ ASPEKTY SYSTÉMOVÝCH ONEMOCNĚNÍ POJIVA		Abstrakta vyžádaných přednášek	46
Abstrakta vyžádaných přednášek	15	Abstrakta přednášek	49
Abstrakta přednášek	20		
POKROKY FARMAKOTERAPIE		20. září - 23. září 2006	
Abstrakta přednášek	21	Abstrakta přednášek v satelitních symposiích	
		firmy Actelion Pharmaceuticals	51
INFEKČNÍ KOMPLIKACE BIOLOGICKÉ LÉČBY		firmy Sanofi-Aventis	52
Abstrakta vyžádaných přednášek	21	firmy TEVA Pharmaceuticals	52
Abstrakta přednášek	26	firmy Boehringer Ingelheim	53
		firmy Pfizer	54
22. září 2006		firmy Janssen Cilag	54
PROBLEMATIKA HODNOCENÍ AKTIVITY FUNKČNÍHO POSTIŽENÍ A TRVALÉHO POŠKOZENÍ U ZÁNĚTLIVÝCH REVMAICKÝCH ONEMOCNĚNÍ		21. září 2006	
Abstrakta vyžádaných přednášek	26	Abstrakta přednášek v sekci středně zdravotnických pracovníků	
Abstrakta přednášek	29	55
REVMATOCHIRURGIE		Abstrakta nástěnkových sdělení	
Abstrakta vyžádaných přednášek	30	58
Abstrakta přednášek	33		

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

ČESKÁ REVMATOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor prof. MUDr. J. Vencovský, DrSc., zástupce vedoucího redaktora prof. MUDr. K. Pavelka, DrSc.

Odpovědná redaktorka RNDr. M. Forejtová.

Tiskne: Tiskárna Prager - LD, s. r. o., Kováků 9, 150 00 Praha 5. Rozšiřuje: V ČR – Nakladatelství Olympia, a. s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s. r. o., V Štíhlách 1311/3, P. O. Box 2, 142 01 Praha 4, v SR Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja, Vajnorská 137, P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3, tel.: 00421/244 458 821, 00421/244 442 773, 00421/244 458 816, fax: 00421/244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 4x ročně. Předplatné na rok 336 Kč (472 Sk), jednotlivé číslo 84 Kč (118 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz. Informace o podmínkách inzerce poskytují a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 252-3, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz.

Registrační značka MK ČR E 901.

Rukopisy zasílejte na adresu: prof. MUDr. J. Vencovský, DrSc., Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2.

Rukopis byl dán do výroby 11. 8. 2006

Zaslané příspěvky se nevracejí, jsou archivovány v ČLS JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem, ať již mechanickým, nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí NT Servis s. r. o., U Kněžské louky 53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-43, fax: 284 820 965 e-mail: ntservis@ntservis.cz, www.ntservis.cz

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

Po delší době opět dostáváte do ruky supplementum našeho časopisu. Tentokrát přináší souhrny sdělení, která budou prezentována během 50. výročního sjezdu českých a slovenských revmatologů ve Zlíně. Studium těchto abstraktů Vám umožní lepší orientaci v programu a výběr mezi jednotlivými přednáškami. To se stává totiž aktuální, protože v podstatě poprvé budou některé sekce odborného programu probíhat simultánně a nastává tak nutnost volby, dobře nám známá z velkých kongresů. Souhrny vyžádaných přednášek jsou publikovány ve formě rozšířených abstrakt. Tato forma snad usnadní pochopení textu a zlepší orientaci v někdy i velmi rychle probíhající přednášce. Doufám, že psaný text napomůže i k živější diskusi po přednáškách.

Děkuji všem autorům, kteří dodali text abstraktů včas, především těch rozšířených, tak aby bylo možné předložit jejich souhrn v den zahájení kongresu. Děkuji také firmě Roche, která vydání supplementa podpořila.

Věřím, že tato publikace supplementa České reumatologie bude vítaným příspěvkem pro naše medicínské znalosti a přinese nám tak větší uspokojení z kongresu.

Jiří Vencovský

SUPPLEMENTUM ČESKÉ REVMATOLOGIE k 50. výročnímu sjezdu českých a slovenských revmatologů

20.–23. září 2006, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

ODBORNÝ PROGRAM SJEZDU

21. září 2006

NEUROLOGICKÉ PROJEVY REVMATICKÝCH CHOROB

Abstrakta vyžádaných přednášek

1. NEUROLOGICKÉ KOMPLIKACE REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

Kalous K., Neurologická ambulance Praha

Neurologické komplikace revmatoidní artritidy jsou známy již od 19. století, kdy Píters a Villard (1) popsali periferní neuropatii u revmatoidní artritidy, Bannatyne (2) popsal kulatobuněčnou infiltraci nervových pochev v perivaskulární oblasti a zesílení intimy cév. Ball (3) popsal přítomnost systémové arteriitidy, která zahrnuje i periferní neuropatii, komplikující revmatoidní artritidu. Neuropatie je považována za důležitou komplikaci revmatoidní artritidy mající i prognostický význam (4). Rozvoj moderní neurologie a nových diagnostických metod v posledních 25 letech vedl k poznání dalších neurologických komplikací jako cerebrální vaskulitida, cervikální myelopatie a jiné.

Revmatoidní artritida je systémové onemocnění s možnými extraartikulárními komplikacemi. Tyto komplikace se objevují u 10–20 % pacientů. Postihují kůži, srdce, plíce, oči a nervový systém. U pacientů s pokročilou revmatoidní artritidou je tak často vícečetné orgánové postižení.

Neurologické komplikace revmatoidní artritidy mohou postihovat centrální nervový systém (CNS), periferní nervový systém, nervosvalové spojení, svaly. Postižení CNS není běžné, může však postihovat jak vlastní mozek, tak mozkové obaly. Je způsobeno vaskulitidou, infiltrací zánětlivými buňkami nebo revmatickými uzlíky. Může probíhat asymptomaticky nebo s příznaky jako změny citlivosti, poruchy hybnosti, epileptickými záchvaty, postižením mozkových nervů. Infiltrace mening může vést k rozvoji normotenzního hydrocefalu z narušené resorpce likvoru s příznaky inkontinence, poruchy chůze, demence. V oblasti kanálu páteřního vyvolává příznaky z komprese nervových struktur.

Postižení míchy v kanálu páteřním myelopatie je u revmatoidní artritidy zapříčiněna kompresí míchy a přichází až u poloviny pacientů (5) nejčastěji je postižení v oblasti krční – cervikální myelopatie. Komprese je způsobena zánětlivým infiltrativním procesem, který postihuje synovii a okolní struktury, panusem nebo posunem v meziobratlových skloubeních. Postižena může být atlantookcipitální, atlantoaxiální nebo subaxiální oblast. Za normální situace je vzdálenost mezi předním obloukem atlasu a dentem méně

než 3 mm a je udržována ligamentum transversum atlantis. Poškození ligamenta vede k přední atlantoaxiální horizontální subluxaci. Ještě větší posun umožní postižení i ligamentum apicis dentis a ligamentum alare. Pokud při flexi hlavy dochází k posunu, krční mícha může být tlačena proti zadnímu oblouku atlasu. Pohyb atlasu dozadu k dens axis vede k zadní atlantoaxiální subluxaci (při poškození dens axis), je mnohem vzácnější a jen zřídka spojena s projevy cervikální myelopatie. Postižením atlantoaxiálních kloubů (articulatio atlantoaxialis lateralis a mediana) dochází k subluxaci C1–C2, která může být přední, zadní, vertikální, laterální nebo kombinovaná. Subaxiální postižení krční páteře je rovněž časté a vzniká ze zánětlivého postižení ligamentum longitudinale, intervertebrálních kloubů a plotének. Cervikální postižení provází obvykle těžkou destruktivní periferní revmatoidní artritidu s tvorbou revmatických uzlíků a vysokým titrem revmatického faktoru.

Hlavními příznaky cervikální myelopatie jsou bolesti hlavy, dány postižením horních cervikálních kořenů, dále parestézie končetin, jumping legs a slabost hlavně horních končetin. Tyto příznaky mohou být zaměněny za periferní neuropatii nebo kompresi nervových kořenů. S progresí postižení přibývají další příznaky jako spastická kvadruparéza, epizodické ztráty vědomí, závratě. Přítomnost Babinského reflexu u pacientů s revmatoidní artritidou je důležitý příznak cervikální myelopatie. Zhoršující se slabost horních končetin, okcipitální bolest hlavy, nauzea a inkontinence jsou klinické známky rozvinuté míšní komprese, která může skončit i náhlou smrtí.

Úžinové kompresivní neuropatie

Jsou způsobeny útlakem periferních nervů v anatomicky predilekčních místech jako v oblasti karpálního tunelu a v sulcus nervi ulnaris v lokti na paži, či v tarzálním tunelu na dolní končetině. Prevalence syndromu karpálního tunelu je v běžné populaci 220 na 100 000, u pacientů s revmatoidní artritidou je dvakrát větší (6). Příznaky kompresivních neuropatií jsou dány postižením příslušného často smíšeného periferního nervu tj. parestézie, bolesti, senzitivní i motorický výpad v inervační zóně poškozeného nervu. Klinicky bývá pozitivní Tinelův příznak poklep na nerv v místě poškození vyvolá bolest v distribuční zóně nervu.

Periferní neuropatie

Přicházejí asi u 10 % pacientů s revmatoidní artritidou nejčastěji pod obrazem distální senzomotorické neuropatie. Podkladem této polyneuropatie je imunitně navozená vaskulitida (7, 8).

Myopatie a myastenický syndrom

U pacientů s revmatoidní artritidou se často vyvine svalová slabost a atrofie. Je často připisována atrofii z inaktivity při omezené hybnosti bolestivých kloubů.

Biopsické vyšetrenie svalů však téměř u 25 % pacientů nachází intersticiální zánětlivé buňky (8), arteriitida malých arterií je nalezena u 8 % (9), perivaskulární infiltráty u 14 % (10). Přesný mechanismus myopatie spojené s revmatoidní artritidou však zůstává nejasný. Myopatické postižení může být také způsobeno chronickou medikací zvláště kortikoidy. Kortikoidy způsobují pomalou progredující proximální myopatii. Léky ze skupiny DMARDs (disease-modifying antirevmatic drugs) hlavně D penicillamin mohou navodit myastenii gravis indukci imunitní reakce proti acetylcholinovému receptoru (11).

Diagnostika neurologických komplikací revmatoidní artritidy je založena na klinickém neurologickém vyšetření, rtg vyšetření, CT, NMR vyšetření, elektrofyziologických vyšetřeních (EMG, evokované potenciály-motorické, somatosenzorické), vyšetření mozkomíšního moku.

Literatura

1. **Piters GJ, Villard L.** Des nervites peripheriques: chez les tuberculeux. *Rev Med* 1886; 6:193.
2. **Bannatyne GA.** Rheumatoid arthritis: its pathology, morbid anatomy, and treatment. 2nd ed. Bristol: John Wright and Sons, 1898: 72.
3. **Ball J.** Rheumatoid arthritis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis* 1954; 13: 277.
4. **Ferguson RH, Slocumb CH.** Peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1961; 11: 251.
5. **Bouchaud-Chabot A, Liote F.** Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. A review. *Joint Bone Spine* 2002; 69 (2): 141–54.
6. **de Krom MC, Knipschild PG, Kester AQD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F.** Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 373–6.
7. **Bonn DL, McDuffie FC, Dyck PJ.** Immunopathologic study of sural nerves in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 135–43.
8. **Puechal X, Said G, Hilliquin P, et al.** Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis: a clinicopathologic and prognostic study in thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1618–29.
9. **Sokoloff L, Wilens SL, Bunim JJ.** Arthritis of striated muscle in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1951; 27: 157–61.
10. **Voskuyl AE, van Duinen SG, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM.** The diagnostic value of perivascular infiltrates in muscle biopsy specimens for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 114–7.
11. **Heraud A, Dromer C, Fatout E, et al.** Penicillamine-induced myasthenia gravis with urinary incontinence in patient with rheumatoid arthritis. *Rev Rheumatol Mal Osteoartic* 1994; 61: 54–5.

2. NEUROLOGICKÉ PREJAVY REUMATICKÝCH OCHORENÍ

Lisý Ľ, Neurologická klinika FNŠP Bratislava

Začiatkové klinické prejavy reumatických ochorení sa často prekrývajú nielen navzájom, ale tiež aj so širokým spektrom nereumatických porúch. Nervový systém je jedným z hlavných cieľových orgánov väčšiny reumatických ochorení. Jeho postihnutie môže byť tiež prvým prejavom týchto ochorení. Takto sa

stáva neurológ prvým odborným lekárom, ktorý rieši stav pacienta. V súčasnosti je málo známa presná patogenéza jednotlivých neurologických manifestácií reumatických ochorení. Navyše, diagnostiku týchto ochorení komplikuje to, že rôzne patogenetické mechanizmy sa tu môžu prejavovať podobným klinickým obrazom a naopak, podobné patogenetické mechanizmy môžu viesť k vzniku rôznych klinických neurologických príznakov.

Neurologické manifestácie reumatických ochorení sa môžu prejavovať v postihnutí centrálného ako aj periférneho nervového systému a svalov (tab. 1–4). Na druhej strane, je potrebné si uvedomiť, že liečba reumatických ochorení často môže zapríčiniť sekundárne neuropsychiatrické komplikácie. Napríklad, liečba steroidmi môže spôsobiť psychózu, prípadne myopatiu; Cyklosporin A tras a senzitivnú neuropatiu a podobne.

Prehľad reumatických ochorení s postihnutím centrálného nervového systému je uvedený v tabuľke 1. K základným metódam používaným k diagnostike týchto prejavov možno okrem laboratórnych imunologických testov zaradiť kranialnú tomografiu magnetickou rezonanciou, extra- a transkranialnú Dopplerovu sonografiu a vyšetrenie mozgomiechového moku. Pri podozrení na cerebrálnu vaskulitídu sa k potvrdeniu diagnózy môže vykonať angiografia mozgových ciev a v odôvodnených prípadoch aj stereotaktická biopsia mozgu.

Postihnutie periférnych nervov je jedným s prvých prejavov systémových vaskulítid. Hlavným príznakom tu býva pomerne rýchle sa objavujúca bolesť ako dôsledok ischémie v oblasti vasa nervorum. Postihnuté bývajú tak senzitivne ako aj motorické nervové vlákna. Okrem typickej symetrickej maximálne distálne vyjadrenej polyneuropatie sa tu možno stretnúť s obrazom tzv. mononeuritis multiplex a s plexopatiou. Elektromyografické vyšetrenie pomáha bližšie kvantifikovať stupeň lézie periférnych nervových vlákien ako aj poukázať na charakter ich postihnutia (axonálny alebo demyelinizačný). U periférnych neuropatií vaskulitického pôvodu ide predilekčne o axonálny typ postihnutia s nálezom normálnej rýchlosti vedenia vzruchu periférnym nervom.

Zápalové postihnutia svalov (myozitídy) sa nachádzajú na pomedzí medzi reumatológiou a neurológiou. Dermatomyozitída, polymyozitída a myozitída s inklúznymi telieskami (IBM) majú vo výskyte približne tretinové zastúpenie. Najčastejšie sa vyskytuje sporadická forma IBM spolu so symptomatickými myozitídami pri kolagenózach, sarkoidóze a vaskulitídach. Diferenciálne diagnosticky je potrebné zvažovať postihnutie svalov pri endokrinných a infekčných ochoreniach (vírusy, borrelie, parazity). Dermatomyozitída sa v prvom rade odlišuje od polymyozitídy zmenami na koži (periorbitálny edém s červeno-lividným zafarbením). U oboch ochorení sa v priebehu týždňov až mesiacov objavuje slabosť proximálnych svalov horných a dolných končatín. Táto sa postupne rozšíri na šijové a bulbárne svaly (hlava poklesáva do predu, objavujú sa poruchy prehltávania, reč dostáva nazálny prízvuk). Očné svaly nebý-

vajú postihnuté. Myalgie sú často neprítomné. Okrem zvýšenej unaviteľnosti ochorenie sa prejavuje tiež stratou hmotnosti, artralgiami a Raynaudovým syndrómom. Postihnutá môže byť aj svalovina srdca (A-V blokáda, tachyarytmia, myokarditída). Pneumologické príznaky môžu byť prejavom oslabenia respiračných svalov alebo dôsledkom intersticiálneho ochorenia pľúc. Hladina kreatinkinázy a myoglobínu v sére je zvýšená. Vyšetrenie protilátok špecificky spojených s myozitídou ako aj asociovaných s myozitídou spolu elektromyografickým a bioptickým vyšetrením potvrdí diagnózu zápalového postihnutia svalov. U dospelých osôb nad 40 rokov s dermatomyozitídou je zvýšené riziko asociovaného postihnutia neoplazmou. Polymyozitída ako aj dermatomyozitída sú autoimunitné ochorenia. Pri polymyozitíde ide o primárne postihnutie svalových vlákien CD8 T bunkami, zatiaľ čo pri dermatomyozitíde sa uplatňuje protilátková autoimunita spolu komplementovým systémom, ktoré vedú k zápalovému postihnutiu ciev vo svaloch a koži.

Sporadická ako aj hereditárna forma IBM sú najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia svalov u osôb starších viac ako 50 rokov. Charakteristicky sa tu vyskytuje oslabenie a atrofia m. quadriceps femoris, flexorov prehlťavania. Hladina kreatinkinázy môže byť normálna, prípadne mierne zvýšená. Elektromyograficky sa zistia myopatické zmeny vo svale. Pri svalovej biopsii je prítomný charakteristický nález potvrdzujúci toto ochorenia. Vo svalových vláknach sa nachádzajú inklúzne telieska s obsahom amyloidu a tubulárnych filament. Prítomný je endomyozinálne lokalizovaný zápal s inváziou mononukleárných buniek spolu s vakolizáciou svalových buniek. Patogenéza ochorenia nie je presne známa.

Myozitídy je potrebné často odlišiť od degeneratívnych myopatií, ako aj ochorení typu polymyalgia rheumatica, myofasciálnych syndrémov, fibromyalgie a sekundárnej myopatie pri chronickom podávaní kortikosteroidov. Steroidmi spôsobená myopatia sa prejavuje subakútne sa vyvíjajúcou symetricky lokalizovanou slabosťou proximálnych svalov končatín s viac vyjadreným postihnutím dolných končatín s charakteristickou atrofiou svalov stehna. Hladina kreatinkinázy v sére je normálna. Elektromyografický nález môže byť tiež normálny, prípadne vykazovať nešpecifické myopatické zmeny. Pri svalovej biopsii sa môže zistiť taktiež buď normálny nález, alebo nešpecifická atrofia svalových vlákien typu II. Presný patomechanizmus postihnutia svalov nie je známy.

Prehľad jednotlivých reumatických ochorení s neurologickými prejavmi

Reumatoidná artritída

Príčinou extraartikulárnych manifestácií reumatoidnej artritídy (RA) je arteritída malých koncových artérií. U niektorých osôb s RA dochádza takto tiež k postihnutiu CNS a periférnych nervov. Pri RA – vaskulitíde je výskyt extraartikulárneho postihnutia častý a manifestuje sa zvlášť polyneuropatiou. Deformačné zmeny na kĺboch sa môžu prejavovať kompresnými syndrómami a spôsobujú myelopatiu, radikulopatie a ďalšie rôzne periférne neuropatie (atlan-

to-axiálna luxácia, cervikálna myelopatia, syndróm karpálneho a tarzálneho kanála a ďalšie).

Ankylozujúca spondylitída

Do popredia pred priamym orgánovým postihnutím nervového systému sa tu dostáva postupne sa zhoršujúca pohyblivosť chrbtice. Ochorenie môže sa prejavovať sekundárnym poškodením nervového systému pri vyvíjajúcej sa stenóze spinálneho kanála. Napríklad, vznikom obrazu pseudobazilárnej impresie, prípadne aj hernií intervertebrálnych diskov. Takto môže dochádzať k lézii miechy a k radikulárnym syndrómom.

Systémový lupus erytematoses (SLE)

U SLE sa prejavy postihnutia nervového systému vyskytujú približne u 50 % pacientov (u retrospektívnych a prospektívnych štúdií 18–68 % (4)). Klinický obraz neurologických prejavov SLE je rôznorodý. Vyskytujú sa príznaky postihnutia tak centrálného ako aj periférneho nervového systému. Viacložiskové postihnutie CNS môže robiť diferenciálne diagnostické problémy pri oddiferencovaní sclerosis multiplex. Neuropsychiatrické príznaky sa vyskytujú pomerne často. Približne u 40 % pacientov s SLE sú prítomné tiež prejavy ľahšej myozitídy. Patomechanizmy vedúce k postihnutiu nervového systému pri SLE sú rôznorodé. Okrem vaskulitických zmien sa môžu uplatniť aj ďalšie vaskulárne riziká (renálna hypertenzia pri lupusovej nefritíde, embólie pri endokarditíde, trombóza pri antifosfolipidovom syndróme). Okrem ischemických cievnych mozgových príhod vyskytujú sa tiež krvácania do mozgu (pri trombocytopenii). Prítomnosť antineuronálnych protilátok spôsobuje vznik difúznejšej neuronálnej dysfunkcie prejavujúcej sa zvlášť psychickými poruchami.

Sjögrenov syndróm

Okrem sicca-komplexu sa tu vyskytujú tiež neurologické prejavy s léziou periférnych nervov (vaskulitická polyneuropatia s predilekčným postihnutím senzitívnych nervových vlákien) ako aj svalov (myozitída). Charakteristickou osobitou formou periférnej neuropatie je tu senzitívna ganglionitída prejavujúca sa bolesťou spolu s poruchou polohocitu, čo sa prejavuje neistou – ataktickou chôdzou. Popisované sú tiež poruchy cerebrálnej cirkulácie a výskyt syndrómu transverzálnej myelitídy.

Systémová skleróza

U pacientov so sklerodermiou sa vyskytujú prejavy miernej sprievodnej myozitídy (5–17 %). Pri biopsii svalov sa zisťuje prítomnosť perimyziálnej fibrózy s variabilným výskytom perivaskulárneho infiltrátu s obsahom T-buniek.

Sarkoidóza

Približne u 5 % pacientov so sarkoidózou sú prítomné známky postihnutia CNS v priebehu prvých dvoch rokov od jej začiatku. Často to môže byť prejav prvej manifestácie tohoto ochorenia. Diagnóza sa opiera o typický nález pri rtg vyšetrení hrudníka (zväčšenie lymfatických uzlín v oblasti hýlu pľúc), imunocytochemické vyšetrenie bronchiálnej laváže (CD4/CD8 kvocient lymfocytov je > 3,5), o biopsiu bronchiálnej sliznice (nekazeózný granulóm epiteliálnych buniek) a zvýšenie hladiny angiotenzin konvertujúceho enzýmu (ACE) v sére a likvore. Zvýšenie hladiny ACE sa

považuje za dosť špecifické ako aj senzitivne pre diagnostiku tohoto ochorenia. Primárna neurosarkoidóza sa prejavuje tvorbou granulómov javiacich sa pri vyšetrení NMR ako nodulárne štrutúry vysycujúce sa gadolíniom. Diagnózu možno definitívne potvrdiť bioptickým vyšetrením mozgových obalov prípadne mozgu. Zriedka môže granulóm viesť k vzniku hydrocefalu a poruchám funkcie hypotalamu a hypofýzy (približne u 10 % pacientov s neurosarkoidózou). Približne u 50 % týchto pacientov sa vyskytuje lézia n. facialis. U chronickej sarkoidózy býva občas prítomná tiež polyneuropatia a nebolestivá granulomatózna polymyozitída s predilekčným postihnutím proximálnych svalov končatín. Zriedka sa vyskytuje myelopatia.

Morbus Bechcet

Ide o ochorenie s prejavmi systémovej vaskulitídy s najčastejším jeho výskytom v Turecku, Iráne a Japonsku. K charakteristickým príznakom ochorenia patria opakujúce sa orálne ulcerácie a uveitída. Postihnutie nervového systému sa zisťuje od 5 do 10 %. Prejavuje sa aseptickou meningitídou, encefalitídou a trombózou intrakraniálnych vén a sinusov. Najčastejším príznakom je bolesť hlavy. Zriedka sa vyskytuje tiež periférna neuropatia.

Systémové vaskulitídy

Vaskulitídy postihujúce nervový systém predstavujú skupinu ochorení s podobným histologickým nálezom (zápal a nekróza ciev).

Panarteritis nodosa

K hlavným príznakom tohoto ochorenia patrí okrem mezenterických infarktov periférna neuropatia v dôsledku zápalového postihnutia vasa nervorum. Polyneuropatia sa manifestuje na dolných končatinách a je prítomná u polovice až dvoch tretín pacientov. Prejavuje sa pomerne náhle dostavujúcou sa bolesťou, poruchou citlivosti v oblasti jednotlivých periférnych nervov. Postupne sa vyvinie do klinického obrazu mononeuritis multiplex s prejavmi postihnutia viacerých periférnych nervov. Postihnutie CNS je zriedkavejšie a môže sa prejavovať tak difúznou encefalopatiou (poruchy správania, kognitívne poruchy a iné ďalšie psychiatrické príznaky) ako aj ložiskovými neurologickými príznakmi. Môžu sa tu vyskytovať a cievne mozgové príhody lakunárneho charakteru na podklade prítomnej mikroangiopatie. Ochorenie môže byť spojené kryoglobulinémiou. Ochorenie môže byť spojené kryoglobulinémiou. U nej samotnej sa vyskytuje obraz mononeuritis multiplex až u 50 % pacientov. K potvrdeniu diagnózy panarteritis nodosa sa doporučuje vykonať kombinovanú biopsiu svalu a nervu. Pri histologickom vyšetrení sú prítomné perivaskulárne zápalové infiltráty s fibrinoidnou nekrotickou cievnej stenou.

Churgov-Straussov syndróm

Pri tu prítomnej alergickej angitíde a granulomatóze sa okrem typických pneumologických príznakov vyskytuje postihnutie tiež periférnych nervov a to predilekčne typu mononeuritis multiplex (65 – 75 %). Toto postihnutie sa stalo preto súčasťou charakteristického triasu Churgovho-Straussovho syndrómu (1. mononeuritis multiplex, 2. astma, 3. eozinofília). Charakter postihnutia periférnych nervov možno bližšie určiť kombinovaným bioptickým vyšetrením

nervu a svalu. K zriedkavejšie sa vyskytujúcim prejavom postihnutia CNS patria tu lézie kraniálnych nervov (napríklad, ischemická lézia optického nervu, neuralgia trojklaného nervu), poruchy cerebrálnej cirkulácie, krvácanie, epileptické záchvaty a psychóza.

Wegenerova granulomatóza

U tohoto ochorenia sa polyneuropatia vyskytuje približne u 20 % pacientov. Zriedka sa uvádza výskyt tzv. čistého „Neuro-Wegener“, kde okrem periférnej neuropatie sú prítomné príznaky z poruchy cerebrálnej cirkulácie. Súčasne sa tu môžu vyskytovať lézie kraniálnych nervov ako aj ďalšie útlakové prejavy z pôsobenia granulómu.

Kraniálna arteritída

Arteritis cranialis alebo arteritis temporalis sa môže manifestovať ako naliehavý akútny stav vyžadujúci urýchlenú diagnostiku a liečbu. Neurologické prejavy ochorenia môžu byť rôznorodé: ischémiá CNS, neuropsychiatrické príznaky, myelopatia, neuropatia, bolesť svalov zvlášť v oblasti ramenného a bedrového pletenca, amaurosis fugax až trvalé oslepnutie pri uzávere a. retinae. Obávané neurooftalmické komplikácie sa vyskytujú približne až u 25 % pacientov. V popredí obtiaží sú časté intenzívne bolesti hlavy, zvlášť v temporálnej oblasti. Diagnostika ochorenia sa opiera o anamnézu, prítomnosť zvýšenej sedimentácie červených krviniek (zriedka nemusí byť vyjadrená) a bioptické vyšetrenie a. temporalis. Jej histologickým vyšetrením sa zistí zápalový infiltrát cievnej steny (media) s prítomnosťou obrovských viacjaderných buniek.

Záver

Väčšina systémových reumatických ochorení sa prejavuje sprievodnými príznakmi postihnutia nervového systému a svalov. Niektoré z nich môžu byť v popredí klinického obrazu už pri začiatku ochorenia, predovšetkým sú to poruchy cerebrálnej cirkulácie a polyneuropatie. Z uvedeného vyplýva potreba úzkej spolupráce reumatológa a neurológa. Pri tejto úzkej spolupráci môže sa zlepšiť tak včasná diagnostika ako aj liečba tejto závažnej skupiny ochorení.

Literatúra

1. **Appenzeller S, Costallat LTL, Cendes F.** Neurolyupus. Arch Neurol 2006; 63: 458–460.
2. **Dalakas MC, Hohlfeld R.** Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003; 362: 971–982.
3. **DiComite G, Sabbadini MG.** Neurological involvement in rheumatological diseases. Neurol Sci 2005; 26: S9–S14.
4. **Jennekens FGI, Kater L.** The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndroms: a literature investigation. Rheumatology 2002; 41: 605–618.
5. **Reske D, Petereit HF, Weiss WD.** Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system – value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. Acta Neurol Scand 2005; 112: 207–213.
6. **Theodoridou A, Settas L.** Demyelination in rheumatic diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 290–295.

Tab. 1. Reumatologické ochorenia s postihnutím CNS.

Ochorenie	Frekvencia (%)	Nález
Systémový Lupus erythematoses	18–69 %	Viď tabuľku 3
Sarkoidóza	5	Granulomy v mozgovom tkanive Epileptické záchvaty Hydrocefalus Postihnutie mozgových nervov Meningitída
M. Bechcet	5–10	Akútna encefalopatia Ložiskové lézie mozgu Lézie kranialných nervov Meningeálne príznaky
Panarteritis nodosa	24–40	Difúzne postihnutie mozg. kôry Epileptické záchvaty Ložiskové lézie mozgu
Churgov-Straussov sy.	Zriedka	Ložiskové lézie mozgu Epileptické záchvaty Postihnutie kranialných nervov
Wegenerova granulomatóza	Zriedka	Zvýšenie intrakraniálneho tlaku Postihnutie kranialných nervov
Obrovskobunková arteritída Kraniálna arteritída Takayashuova arteritída Izolovaná vaskulitída CNS	10–36 100	Epileptické záchvaty Ložiskové lézie mozgu Postihnutie kranialných nervov Difúzne postihnutie mozg. kôry Ložiskové lézie mozgu Postihnutie kranialných nervov Lézie miechy

Tab. 2. Výskyt polyneuropatie u reumatických ochorení.

Ochorenie	Frekvencia (%)
Reumatická artritída	20
Systémový lupus erythematoses	5–27
Sjögrenov syndróm	10–17 (ganglionitída senz. nerv. vl.)
Systémová skleróza	5
Sarkoidóza	10–40
M. Bechcet	5
Panarteritis nodosa	50–75
Churgov-Straussov syndróm	65–75
Wegenerova granulomatóza	20
Kraniálna arteritída	5–15
Kryoglobulinémia	50
Hypersenzitívna vaskulitída	10

Tab. 3. Prejavy postihnutia CNS pri SLE*.

Syndróm	Frekvencia (%)
Depresia	nevyhodnotená
Úzkosť	nevyhodnotená
Psychóza	0–14
Kognitívna porucha	0–23
Demencia	0–2
Delírium	nevyhodnotená
Epileptický záchvat	17–37
Cievna mozg. príhoda	8–22
Tranzitórny isch. atak	0–10
Pseudotumor cerebri	0–2
Chorea	0–2
Parkinsonov syndróm	nevyhodnotený
Mozočkový syndróm	0–3
Lézia n. opticus	0–2
Myelopatia	0–8
Aseptická meningitída	0–5

*Frekvencia výskytu zistená v piatich prospektívnych a retrospektívnych štúdiách (4)

Tab. 4. Dermatomyozitída, polymyozitída a myozitída s inklúznymi telieskami – prehľad základných klinických a laboratórnych odlišností (2).

Príznaky	Dermatomyozitída	Polymyozitída	Myozitída s inkl. telieskami
Začiatok	V ktoromkoľvek veku	> 18 rokov	> 50 rokov
Mimosvalová manifestácia	áno	áno	áno
Spojenie s maligným ochorením	áno	nie	nie
Elektromyografia	Myopat. zmeny	Myopat. zmeny	Myopat. zmeny
Kreatinkináza	(x 50)	(x50)	Normálna až (x5)
Biopsia	Perifascikulárna atrofia, Perivaskulárny infiltrát (CD4+) so zmoženým komplementu	Zápal, CD8+ T-bunky MHC trieda I	Inklúzne telieska (amyloid, tubulárne filamentá) Invázia CD8+ T-b. vakolizácia sval. buniek

Abstrakta přednášek

3. NEUROPATIE PŘI VASKULITIDÁCH

Kalous K., Neurologická ambulance Praha

Podkladem vzniku neuropatie u vaskulitidy je postižení vasa nervorum vedoucí k ischemickému postižení nervu s následnou axonální degenerací. Distribuce a tíže vaskulitického procesu určuje klinické projevy. Klasické projevy vaskulární neuropatie se projevují akutním nebo subakutním začátkem s postižením jednoho nebo několika nervů – mononeuritis multiplex 10–15 % pacientů. U 25–50 % pacientů je mononeuropatie překryta rozsáhlým asymetrickým postižením jednotlivých nervů. U 20–30 % pacientů má distální symetrickou (rukavicovitou, punčochovitou) distribuci postižení. Klinický syndrom je identický u všech typů vaskulitid.

50 % vaskulitických neuropatií provází kolagenní onemocnění jako polyarteritis nodosa nebo revmatoidní artritida. 10 % je spojeno s jiným systémovým onemocněním nebo procesem jako infekce, malignita, lékové interakce. 40 % neuropatií přichází izolovaně (non systematic vaskulitic neuropaty).

Pro diagnostický postup jsou klíčové otázky:

1. zda jde o typickou mononeuritis multiplex, 2. zda má pacient kolagenní nebo revmatické onemocnění, 3. zda má pacient diabetes mellitus, 4. zda má pacient jiné klinické ukazatele spojené s vaskulitidou (orgánové postižení, chronické infekční onemocnění, malignita).

Z laboratorních vyšetření jsou důležitá sérologická vyš., elektrodiagnostická vyš., biopsie senzitivního nervu.

Elektromyografické vyš. odhalí subklinické léze a prokáže přítomnost postižení více nervů, které unikly klinickému vyšetření.

Hlavní zásady terapeutického ovlivnění: 1. odstranění vyvolávajícího antigenu, 2. nastavení imunosupresivní terapie, 3. vasoaktivní terapie, 4. symptomatická terapie – léčba neuropatické bolesti, ortopedická podpůrná terapie.

Na závěr uváděna kazuistika 23leté pacientky se SLE, u které se akutně rozvinuly příznaky mononeuritis multiplex.

4. NEUROLUPUS – aktuální zkušenosti a názory

Dostál C., Peterová V.¹, Podrazilová L.,

Revmatologický ústav Praha,

¹Radiodiagnostická klinika, MRI, 1. LF UK

a VFN Praha

Je dostatečně známo, že neurologické komplikace jsou součástí systémových autoimunitních revmatických onemocnění, zvl. pak systémového lupus erythematos. Klinické projevy se v zásadě rozdělují na ty, jež jsou patogeneticky důsledkem přímého postižení centrálního (CNS) nebo periferního nervového systému u aktivních forem choroby a lze je označit jako primární (např. akutní cévní mozková příhoda, celkové křeče, lupusová cefalea, akutní psychóza), a potom ty, které jsou sice následky vlastního onemocnění, ale vyplývají většinou z použitého léčení přítomné infekce,

hypertenze či z jiných, obvykle metabolických důvodů, a jež můžeme označit souhrnně jako sekundární (1). Jejich výskyt se udává rozmezím mezi 25–75 % nemocných s SLE. Z patogenetického hlediska ve rovnání s lupusovou nefritidou však není u postižení CNS dostatečně průkazná přítomnost patogenních cirkulujících imunitních komplexů, ale spíše jde o cévní změny mozku za účasti specifických autoprotilátek. Příznaky primárního postižení CNS jsou u této choroby nejen její významnou integrální součástí, ale současně přináší i možnost trvalého poškození či dokonce bezprostředního ohrožení života. Klinická forma však byla už popsána ve 2. polovině 18. století (2). Teprve však v posledních 10 letech se stává neurolypus předmětem soustředěného zkoumání ve světě. To se týká zvláště průkazu specifických autoprotilátek proti mikrotubulárnímu proteinu – 2, který byl zjištěn u těžších stavů neurolypusu podobně jako již dříve popsané autoprotilátky proti ribosomálnímu proteinu P.

Pokud jde o účinné léčení zvl. těžkých forem neurolypusu, není dosud rozhodnuto o jeho standardní formě.

Literatura

1. Appenzeller, et al. Neurolypus. Arch Neurol 2006; March; 63(3): 458–60.
2. Kaposi MA, et al. Neue Beitrage zur Kenntnisse des Lupus erythematosus. Arch Derm Syph 1872; 4: 36–78.

5. NEUROLOGICKÉ PROJEVY V RÁMCI ATAK TROMBOTICKÉ TROMBOCYTOPENICKÉ PURPURY U NEMOCNÝCH SE SYSTÉMOVÝM LUPUS ERYTHEMATODES – POPIS TŘÍ KAZUISTIK

Fojtík Z., Kořístek Z., Červínek L., Navrátil M., Interní hematologická klinika, FN Brno Bohunice

Úvod: Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je syndrom, který lze řadit k trombocytopeniím ze zvýšeného obratu destiček na periférii, patří k MAHA onemocněním (mikroangiopatické hemolytické syndromy). U těchto stavů se kombinuje MAHA spolu s trombocytopenií a klinickou symptomatologií teplot, nefrologických nálezů a neurologických příznaků, které mají měnlivý charakter a jsou spojeny s poruchou perfuze mozku. V rámci neurologických projevů lze pozorovat významné změny mentálního stavu (organický mentální syndrom), parézy, cephaleu s afázií a fokální abnormality způsobené celkovými či lokálními ischemiemi v oblasti CNS. Patofyziologicky jsou stavy podmíněny pozměněnou strukturou von Willebrandova faktoru (vWF), který vykazuje zastoupení velkých multimerů. Tyto vznikají v důsledku nedostatku vWF metaloproteinázové aktivity, která není schopna štěpit velké multimerní komplexy. Léčba spočívá v podání čerstvé mražené plazmy nebo výměny plazmy pomocí plazmaferézy.

Výsledky: Autory jsou popisovány ataky trombotické trombocytopenické purpury (TTP) u 3 nemocných sledovaných pro SLE. U všech byly v úvodu pozorovány neurologické příznaky, a sice změny mentálního stavu jako organický mentální syndrom, u 2 tranzitorní

fokální abnormality, 1 měla cepheleu s afazií. Všechny měly laboratorně náhle vznikající pokles v počtu trombocytů a hemoglobinu, byly pozorovány schistocyty v krevním nátěru a nefrologická symptomatologie. TTP byla u dvou nemocných stabilizována pomocí výměnných plazmaferéz 80 ml/kg hmotnosti, u jedné stav probíhal fulminantně s rozvojem multiorganového selhávání a následně s exitem. Rozvoj atak s neurologickými projevy od stanovení diagnózy SLE byl rovněž rozdílný, dvě nemocné byly sledovány více než 5 let, jedna 2 roky.

Závěr: TTP je onemocnění, které se může vyskytovat jako sekundární syndrom u systémových onemocnění pojiva. V případě vzniku MAHA spolu s trombocytopenií a klinickou symptomatologií neurologických příznaků je potřeba na toto onemocnění myslet, protože nepoznané a neadekvátně léčené může často končit smrtelně.

6. SWEETŮV SYNDROM S NEEROZIVNÍ POLYARTRITIDOU A SMÍŠENOU PARAPARÉZOU DOLNÍCH KONČETIN

Tomš J.¹, Bradna P.¹, Soukup T.¹, Podhola M.², Hrnčíř Zb.¹, ¹2. interní klinika, ²Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod: Akutní febrilní neutrofilní dermatóza neboli Sweetův syndrom (SwS) je vzácné onemocnění charakterizované těmito projevy: horečka, neutrofilie a bolestivé začervenalé kožní léze. Po léčbě glukokortikoidy dochází k velmi rychlému ústupu obtíží a příznaků nemoci.

Popis případu: 70letá pacientka byla vyšetřena a sledována spádovým revmatologem pro horečku se symetrickou artritidou drobných ručních kloubů. Tyto obtíže vymizely během 2 měsíců při terapii NSAID. Za 6 měsíců byla pacientka přijata k hospitalizaci na revmatologické oddělení pro akutní febrilní stav, neerozivní polyartritidu (drobné ruční klouby a TC skloubení bilaterálně) a výsev bolestivého erytematózního papulózního exantému (difúzně na obou dolních končetinách). Pacientka udávala sníženou pohyblivost a citlivost v oblasti dolních končetin, neurolog potvrdil smíšenou paraparézu. Magnetická rezonance mozku a míchy neobjasnila příčinu paraparézy. Laboratorní markery zánětu byly zvýšené (FW 80 mm/h, CRP 27 mg/l), nebyla ovšem přítomna leukocytóza. Při histologickém vyšetření vzorku z kožní léze byl patrný typický obraz SwS: neutrofilní infiltrát s predominancí v horní části dermis. Po stanovení diagnózy jsme ihned podali léčbu parenterální glukokortikoidy (methylprednisolon 125 mg 5 dní po sobě) s následným přechodem na perorální kortikoterapii. Vzhledem k časné recidivě kožních lézí jsme aplikovali parenterální „velké pulzy“ methylprednisolonu (1000 mg obden, celkem 4krát). Tato terapie vedla k vymizení kožního postižení, artritidy a postupné kompletní regresi neurologické symptomatologie.

Závěr: Autoři prezentují případ vzácného onemocnění, Sweetova syndromu, který se atypicky projevil polyartritidou (dlouhodobě předcházející manifestací kož-

ních příznaků) a smíšenou paraparézu dolních končetin v akutní fázi nemoci.

Povědomí o tomto syndromu je pro revmatology důležité ze 3 důvodů: 1. Třetina pacientů se SwS má myalgie, artralgie nebo artritidu. 2. SwS může být poměrně často asociovaný se systémovými onemocněními pojiva (RA, SLE, MCTD apod.) 3. Diferenciální diagnostika SwS zahrnuje různá onemocnění, s nimiž se revmatolog setkává ve své praxi – vaskulitidy (leukocytoklastická v., polyarteritis nodosa) a reaktivní erytémy (erytéma nodosum).

METABOLICKÉ ARTROPATIE

Abstrakta vyžádaných přednášek

7. NOVÉ POZNATKY O KRYSTALY INDUKOVANÝCH ARTROPATIÍCH

Pavelka K., Revmatologický ústav Praha

Po určité stagnaci se objevil nový zájem o problematiku krystaly indukovaných artritid. Tento zájem je odrazem nových poznatků z patologie a patofyziologie těchto onemocnění, objasňování rizikových faktorů jejich vývoje (1).

Mezi nové experimentální poznatky u dny patří: klonování a funkční vyhodnocení genů a genových produktů, které se zúčastní na zatím vágně popsaném renálním metabolismu u dny, dále pak objasnění dalších mechanismů u receptorově podmíněné buněčné aktivace u krystaly indukované artritidy. Významné je i popsání nové mutace genu pro uromodulin (UMOD), zodpovědné za vznik familiární juvenilní hyperurikémické nefropatie (2).

Zcela nové poznatky byly získány z oblasti hyperurikémie a jejího možného vztahu k hypertenzi, ischemické chorobě srdeční, metabolickému syndromu a chronické nefritidě. Zvýšený výskyt infarktů a kardiovaskulární mortality u dny býval dáván do souvislosti s výskytem tzv. asociovaných onemocnění (obezita, hyperlipidémie, hypertenze, diabetes) a nikoliv hyperurikémii samotné. Novější poznatky svědčí o nezávislém vztahu hyperurikémie a hypertenze, inzulin rezistence a rizikových faktorů metabolického syndromu (3). Byl popsán mechanismus, jakým způsobem vyvolává hyperurikémie vliv epiteliální dysfunkce (4). Jestli uvedené poznatky stačí ke změně terapeutické strategie a doporučení léčit každou byť asymptomatickou hyperurikémií, však není jasné.

Nové poznatky byly získány i na poli epidemiologie dny. Choi ve své databázi zjistil, že zvýšená konzumace masa a potravy z moře (seafood) je asociována se zvýšeným rizikem dny, nezávisle na vlivech tělesné hmotnosti, vyššího věku, hypertenze, spotřeby alkoholu, používání diuretik a chronického onemocnění ledvin (5). Ze stejné databáze dále zjistil, že konzumace alkoholu je silně asociována s rizikem vzniku dny, přičemž konzumace piva znamenala vyšší riziko než whisky (6). Ani mírné pití vína ani konzumace zeleniny bohaté na puriny (luštěniny, boby) nebyla asociována s vyšším rizikem.

Dalším zajímavým poznatkem jsou údaje z některých epidemiologických studií, které ukazují až dvojnásobné zvýšení frekvence dny v letech devadesátých oproti létům sedmdesátým (7). Významným přínosem jsou i Doporučení EULAR pro diagnostiku dny (8).

Podle obecných principů vývoje „Doporučení“ vypracovala pracovní skupina ESCISIT „Doporučení pro dnu“, z nichž první část – diagnóza, je v současné době publikována v časopise EULAR Annals of Rheum. Dis. Při vývoji byla použita kombinace evidence based medicíny a názoru expertů, kteří tzv. Delfskou metodikou formulovali 10 doporučení. Těchto 10 klíčových doporučení zahrnuje diagnostické znaky klinické manifestace, identifikaci krystalů natrium urátu, biochemické testy, rentgenogramy, rizikové faktory a komorbidity. Identifikace krystalů se liší podle klinické manifestace a zkušenosti pozorovatele, ale je s vysokou pravděpodobností pozitivní u symptomatizované dny (LR=567; 95 % CI 35,5–9053). Klasická podagra a přítomnost tofů mají nejvyšší diagnostickou hodnotu pro dnu LR=30,64 (95 % CI 20,51–45,77) a LR=39,95 (21,06–45,8). Hyperurikémie je hlavním rizikovým faktorem pro dnu a může být důležitým diagnostickým markerem, když je definována ve vztahu k normálním hodnotám v populaci (LR=9,74; 7,45–12,72), ačkoliv někteří pacienti mají normální hladiny kyseliny močové v době vyšetření. Rentgen má malé uplatnění v diagnostice, ačkoliv v pozdní fázi u závažné dny rentgenové změny asymetrického otoku (LR=4,13; 2,97–5,74) a subkortikální cysty bez erozí (LR=6,39; 3,00–13,57) mohou být užitečné v diferenciální diagnóze chronické dny. Asociovány s dnou jsou další rizikové faktory (pohlaví, diuretika, strava bohatá na puriny, alkohol, olovo) a komorbidity (kardiovaskulární choroby, hypertenze, diabetes, obezita a chronické selhání ledvin).

V poslední době byly vyvinuty některé nové preparáty k léčbě hyperurikémie. Jde jednak o nový inhibitor xanthinoxidázy febuxostat, jednak různé pegylované urikázy.

Literatura

1. **Ellman M, Becker M.** Crystal-induced arthropathies: recent investigative advances. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 249–255.
2. **Calado J, Gaspar A, Clemente C, et al.** A novel heterozygous missense mutation in the UMOD gene responsible for Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy. *BMC Medical Genetics* 2005; 6: 5 doi: 10.1186/1471-2350-23-50-6-5.
3. **Yoo TW, Jung KCH, Shin HB, a spol.** Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Cric J* 2005; 69: 928–933.
4. **Khosba UM, Zharikov S, Finch JL, et al.** Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Intern* 2005; 67: 1739–1742.
5. **Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al.** Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093–1103.
6. **Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al.** Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1277–1281.
7. **Arromdee E, Michet CH, Crowson CS, et al.** Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol.* 2002; 29: 2403–2406.
8. **Zhang W, Doherty M, Pascual E, a spol.** EULAR evidence based recommendations for gout – Part I.

Diagnosis. Report of task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis* published online 2 Jun 2006 doi: 10.1136/ard.2006.055.251.

8. KLINICKÉ ASPEKTY VYBRANÝCH METABOLICKÝCH ARTROPATIÍ SO ZAMERENIM NA DISH

Žlnay D., Národný ústav reumatických chorôb Piešťany

Pod pojem metabolické artropatie možno zaradiť rozsiahlu heterogénnu skupinu reumatických ochorení, pri ktorých rôzne metabolické ochorenia sú spojené vo väčšom alebo menšom rozsahu s postihnutím lokomočného aparátu. V medzinárodnej Dekerovej klasifikácii reumatických chorôb z roku 1980 je táto skutočnosť zohľadnená v V. skupine, ktorá zahrňuje metabolické a endokrinné choroby spojené s reumatickými stavmi.

Rozvojom poznatkov od 1980 roku sa zistilo, že do tejto skupiny ochorení by patrili ďalšie nozologické jednotky a stavy, ktoré sú podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb a aj podľa Dekerovej klasifikácie zaradované zatiaľ do iných skupín týchto klasifikácií.

Z praktického klinického hľadiska sa pod pojem metabolické artropatie dajú zaradiť 1. jednoznačné metabolické artropatie geneticky viazané alebo získané s jasne definovanými kĺbovými, orgánovými alebo lokomočnými prejavmi a etiologicky poznanými metabolickými poruchami, medzi ktoré možno zaradiť kryštalové artropatie napr. arthritid urica a stavy spojené s poruchou purínového metabolizmu, chondrokalcínózu s poruchou tvorby kalciumpyrofosfat dihydrátu. Ďalej metabolické artropatie spojené s poruchami iných metabolických systémov zvyčajne geneticky viazaných ako sú alkaptonúria a ochronóza s enzymatickou poruchou aktivity homogentizát-1,2-dioxygenázy s klinickými metabolickými prejavmi alkaptonúrie a ukladaním ochronotického pigmentu do spojivového tkaniva s následnou poruchou funkcie a definovanými kĺbovými prejavmi zvyčajne sekundárneho artrotického charakteru s pomerne rýchlou progresivitou. Chondrokalcinóza geneticky viazaná alebo idiopatická sa klinicky prejavuje v strednom až vyššom veku s charakteristickými kĺbnymi a spinálnymi závažnými degeneratívnymi zmenami, ktoré v oblasti kĺbov dolných končatín môžu spôsobovať deformity podobné reumatoidnej artritíde. Do tejto skupiny sa dajú zaradiť i ochorenia s ďalšími geneticky viazanými poruchami ako sú hemochromatóza s poruchou vstrebávania a metabolizmu železa s typickým bronzovým sfarbením kože, menej často sa vyskytujúca familiárna hypofosfatázia s poruchou rastu a deformitami kostí (coxa vara, genua vara, kyfoskolioza). Ďalej homocystinúria s defektom metabolizmu metionínu, podobnými klinickými príznakmi deformít kostí spojených i s príznakmi Marfanovho syndromu, mukopolysacharidozy, Ehlers-Danglosov syndrom, Marfanov sy a ďalšie. V našich podmienkach možno pozorovať profesionálne akvírovanú fluorozu s klinicky a rontgenologicky manifestnými osteoproduktívnymi prejavmi skeletu.

2. Metabolické artropatie podmienené endokrinný-

mi poruchami, medzi ktoré patrí predovšetkým diabetická artropatia často so závažnými klinickými a funkčnými poruchami lokomočného aparátu v podobe cheiroartropatie – scleroderma like syndromu, Dupuytrenovej kontraktúry, adhezívnej periartropatie, Charcotovej osteoartropatie a iných postihnutí. Závažné osteoartrologické prejavy možno pozorovať u poškodenia nadobličiek v zmysle hyperkorticizmu či pri Cushingovom syndrome alebo osteoporóze indukovanej glukokortikoidmi. Závažnú osteoporózu zaznamenávame i pri hypogonadizme následkom nedostatku estrogénov a androgénov. Významné klinické prejavy možno pozorovať u poruchy produkcie hormónov štítnej žľazy a rastového hormónu v zmysle akromegalie.

3. Artrologické prejavy spojené s poruchou metabolizmu lipidov pri primárnej alebo sekundárnej hyperlipoproteinémii pri ktorých je pomerne jasne definovaná metabolická porucha a artrologické prejavy sa pozorujú fakultatívne. V ostatnom čase táto problematika sa dostáva do popredia záujmu nielen reumatológov ale aj verejného zdravotníctva v závislosti na pandemii obezity. Lipidy sú dôležitým zdrojom energie, esenciálnych mastných kyselín a nositeľmi vitamínov rozpustných v tukoch. Ich homeostaza sa udržiava radom metabolických krokov za spoluúčasti sacharidov a bielkovín. Rozdelenie hyperlipoproteinémii, ktoré sa ešte zvyčajne v klinickej praxi používa a sú charakteristické pre určitý chorobný stav možno rozdeliť podľa Fridricksona na 6 typov. Z dnešného pohľadu a poznatkov je už zastaralé, používa sa novšia genetická klasifikácia ktorá hovorí o 1. monogenovej poruche, 2. nedefinovanej monogenovej poruche 3. polygenových alebo sporadických poruchách metabolizmu lipidov. Najlepšie preštudované hyperlipoproteinémie sú familiárne. Patrí sem familiárna hypercholesterolemia typ IIa podľa Fridricksona, klinicky sa manifestuje často v detstve v podobe arcus lipoides cornae, predčastou ateosklerozou s koronárnymi príhodami v 1.–2. dekáde života. Artrologicky šlachovými zhrubnutiami aj v oblasti Achillových šliach (11 %), epizodickou symetrickou polyartritídou s postihnutím veľkých kĺbov (4 %), niekedy s monoartritídou členka (9 %) spojených s občasnou teplotou, s trvaním niekoľko dní, pripomína febris rheumatica. Je spojená často s vysokou FW, niekedy hyperurikémiou bez nálezu kryštálov Na uratu. Synoviálna tekutina je nezápalová bez mikrokryštálov cholesterolu alebo kalciumpyrofosfátu, kazuisticky sú popísané mikrokryštály podobné hydroxyapatitu. Rtg sa pozorujú šlachové zhrubnutia, ojedinele pod xantomami uzurácia priľahlej kosti (1). Malé rozdiely možno pozorovať u homozygotov a heterozygotov. Artrologické prejavy sa pozorovali počas života u 40 % pacientov, pričom 60 % bolo asymptomatických. Familiárna hyperlipoproteinemia IV typ je charakterizovaná hypercholesterolemiou a hypertriacylglycerolemiou, vyskytuje sa zväčša u dospelých v 5. decéniu, zvyčajne sa vyskytuje oligoartikulárne asymetrickým postihnutím veľkých kĺbov, epizodickými recidivujúcimi artritídami (2). Častá je hyperurikemia. Synoviálna tekutina je nezápalová bez mikrokryštálov. Niektorí autori (Palmer) uvádzajú častejší výskyt osteonekrozy hlavy femoru. Pri každej idiopatickej osteonekroze hlavy femoru je potrebné pátrať po hyperlipoproteinemii (3).

Familiárna hyperlipoproteinemia V. typu je zriedkavá a nie dostatočne objasnená. Vyskytuje sa zvyčajne u starších ľudí, typické sú lytické lézie v diafýzach femorov, humerov a lebky – v proc. mastoides, časté sú patologické zlomeniny, diferencialne diagnosticky je potrebné vylúčiť myelóm, kostné nádory, metastázy a Gaucherovu chorobu. Histologicky sa zisťujú penovité histiocyty a granulomatozna reakcia okolo cholesterolových uzlíkov. V tejto súvislosti je potrebné uviesť reumatické syndromy zdužené s liečbou hypolipidemiakami. Ide predovšetkým o myopatiu ktorá sa pozoruje pri liečbe fibrátmi ale i statínmi. Vyskytuje sa u 0,5 % pac. liečených monoterapiou lovastatinom. Manifestuje sa svalovými bolesťami, zriedkavo rabdomyolýzou a zlyhaním obličiek, labotratorne zvýšením CK. Výskyt pri kombinovanej liečbe lovastatinom a gemfibrozilom stúpa na 5 % a pri kombinácii s Cyklosporínom až na 30 %. Následkom narušenia stability membrán svalových buniek (4). EMG nález ani biopsia nezisťuje zápalové poškodenie. V súvislosti s užívaním lovastatinu a klofibratu sa ojedinele popisuje lupus-like syndrom indukovaný liekmi s artritídou, pozitivitou antinukleárných protilátok, leukopeniou a vysokou FW, s ústupom po vynechaní liečby a krátkodobej liečbe prednisonom.

4. Metabolické artropatie s jasne definovaným artrologickým nálezom a intermitentným metabolickým syndrómom s postihnutím viacerých metabolických systémov, ktoré sú pravdepodobne v etiologickej závislosti s nozologickou entitou, kde sa zaraďuje Difúzna idiopatická skeletálna hyperostóza (DISH), osteoporóza a iné.

DISH je ochorenie ktoré sa manifestuje v 5–6 decéniu, zriedkavo i u mladších jedincov. Artrologický nález je definovaný masívnymi osteoproduktívnymi zmenami v oblasti chrbtice a polyentezopatiami s klinicky manifestným obmedzením hybnosti chrbtice, veľmi často entezopatickými bolesťami periférnych kĺbov, niekedy iritačnou artritídou prevažne veľkých kĺbov (5). Fakultatívne sa pozoruje dysfagia a neurologické útlakové syndromy pri masívnych hyperostotických osifikáciách. V 40–70 % prípadov klinický obraz je kombinovaný s metabolickými zmenami, najčastejšie prejavmi diabetes mellitus II. typu, s hyperinzulinemiou a inzulínovou rezistenciou, výraznou obezitou často s manifestnou poruchou lipidového metabolizmu v zmysle hypercholesterolemie, hypertriacelglycerolemie, pri hodnotení podľa Fridricksona zvyčajne II a IV typu. Často, viac ako v 40 % prípadov sa zisťuje porucha purínového metabolizmu s hyperurikémiou, v takmer 20 % prípadov i s prejavmi dnavej artropatie. Poruchy lipidového metabolizmu sú často v spojitosti s hypertenčnou chorobou a následnými kardiovaskulárnymi poškodeniami. (6). Viacerí autori upozorňujú na genetické súvislosti vzniku DISH. Pri našich rozsiahlych rodinných štúdiách sa upozorňuje na autozomálne dominantnú dedičnosť tejto choroby. V tejto súvislosti vzniká sugestívna otázka, či DISH so svojimi typickými spinálnymi prejavmi nie je jedným z ďalších ramien metabolického syndromu X, ktorý je charakterizovaný diabetom II. typu, hyperinzulinemiou, hyperurikémiou, hyperlipoproteinemiou, obezitou, hypertenziou a urýchleným rozvojom aterosklerozy v spoji-

tosti s autozomalne dominantnou dedičnosťou (7). Pokus dávať do súvisu extenzívny kostný rast pri DISH s abnormalitami koncentrácie rastového hormonu a somatomedínov sa u viacerých autorov ako i u nás nepotvrdila na rôznych úrovniach po záťaži kôra – hypotalamus-hypofýza. Spoločným faktorom dávaným do etiopatogenetickej súvislosti vzniku osteoproduktívnych zmien a viacerých metabolických porúch je považovaná hyperinzulinémia, ktorú sme zachytili i v našej štúdií stanovovaním imunoreaktívneho inzulínu (8). Významnú úlohu pri tvorbe kostnej hmoty zohráva celý rad hormonálnych a metabolických procesov. Pri DISH sa predpokladá významná úloha Insulín-like growth faktoru (IGF), ktorý sa produkuje v pečeni ako i v kostných bunkách a jeho regulácia je podmienená rastovým hormónom, nutričnými zmenami a imunitným systémom cestou viacerých cytokínov najmä IL-1 a TNF (9, 10). Vplyv na vznik osifikácii pri DISH zohráva i vitamín A. Niektorí autori pri DISH zisťujú hyperretinolemiu, v našom súbore 56 pacientov sme však nenašli štatisticky významné rozdiely v hladinách retinolu u chorých a kontrolnou skupinou. Retinoidy inhibujú produkciu kolagenázy synoviálnych buniek pri reumatoidnej artritíde, čo by vysvetlovalo pomalší priebeh resp. rekalcifikáciu erózií pri zriedkavej koincidencii RA a DISH. Etapovitá progresia osifikácii pri DISH s dlhými kludovými obdobiami bez progresie môže poukazovať na možné zlepšenie alebo zhoršenie v niektorom z metabolických alebo endokrinných systémov so spustením, alebo príbrzdením celej kaskády dejov zodpovedných za progresiu osifikačných zmien pri DISH. Veľký polymorfizmus metabolických zmien pri DISH s rôznym rozsahom klinických a rontgenologických nálezov evokuje otázku rozdelenia DISH na primárnu, ktorá je charakterizovaná jednoznačným klinickým a metabolickým obrazom s autozomalne dominantnou genetickou podmienenosťou a sekundárnu hyperostoza s rtg nálezom hyperostotických osifikácii bez metabolického syndromu, alebo s neúplnými metabolickými zmenami bez genetickej podmienenosti.

Literatúra

1. **Khachaturian AK.** Migratory polyarthritis in familiar hypercholesterolemia (type II hyperlipoproteinemia). *Arthritis Rheum* 1968;11: 385–393.
2. **Goldman JA, et al.** Musculoskeletal disorders associated with type IV hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1972; 449–452.
3. **Palmer AK, et al.** Osteonecrosis of the femoral head in a family with hyperlipoproteinemia. *Clin Orthop Rel Res* 1981; 66–171.
4. **Tobert JA, et al.** Clinical experiences with lovastatin. *Am J Cardiol* 1990;65: 23F–26F.
5. **Rotes-Querol J.** Clinical manifestation of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Br J Rheumatol* 1996; (35): 1193–1194.
6. **Mader R, et al.** Morbidity and mortality of hospitalized patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Rheumatology International* 2006; 26: 132–136.
7. **Vezyroglou G, et al.** A metabolic syndrome in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. A controlled study. *J Rheumatol* 1996; 23: 672–676.
8. **Troillet N, Gerster JC.** Forestier disease and metabolism disorders. A prospective controlled study of 25 cases. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60: 274–279.
9. **Denko CHW, Malemud CHJ.** Body mass index and blood glucose: correlations with serum insulin, growth hormone, and insulin-like growth factor-1 levels in patients with idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Rheumatol Int* 2006; 26: 292–297.
10. **Pavelková A, Pavelka K.** Difúzní idiopatická skeletální hyperostoza a souvislost s metabolickými parametry. *Vnitř Lék* 2006; 52: 477–480.

9. GENETIKA ALKAPTONÚRIE

Bošák V., Národný ústav reumatických chorôb Piešťany

Alkaptonúria (AKU, MIM 203 500) je dedičné ochorenie spôsobené defektom enzýmu oxidáza kyseliny homogentizovej (HGO), v dôsledku čoho sa kyselina homogentizová hromadí v organizme a vylučuje močom. Jej polymér, modro-čierny ochronotický pigment, sa ukladá v chrupavke a spojivovom tkanive, najmä v koži, vnútorných orgánoch, očiach a ušiach (ochronóza). Z klinického hľadiska je najzávažnejšie postihnutie kĺbov, tzv. ochronotická artropatia, ktorá spravidla vedie k invalidite. Je to degeneratívny proces, ktorý primárne postihuje chrbticu, typická je kalcifikácia platničiek, ale aj veľké kĺby (1).

AKU patrí medzi zriedkavé ochorenia. Jej celosvetová prevalencia sa odhaduje na 1 : 250 000 (2). Má však široké etnické a geografické rozšírenie. Nálezy typickej ochronotickéj spondylózy u egyptských múmií datované približne do roku 1500 p. n. l. svedčia o jej výskyte už v dávnej minulosti (3). Pre Slovensko je charakteristický celosvetovo najvyšší výskyt AKU. Skrining v novorodeneckej populácii odhalil incidenciu približne 1 : 19 000. V určitých oblastiach Slovenska je však frekvencia ochorenia 10-násobne vyššia. Ide predovšetkým o oblasti, ktoré sa dlhodobo vyvíjali ako genetické izoláty s výrazným stupňom endogamie – Kysuce, Orava, okolie Trenčína, Horehronie (4).

Z genetického hľadiska patrí AKU medzi monogénne choroby autozomalne recesívne dedičné. Gén, ktorého mutácia vyvoláva ochorenie, teda gén pre enzým HGO sa nachádza na dlhom ramienku chromozómu číslo 3 – 3q21-23 (2, 5, 6). Dĺžka kompletnej nukleotidovej sekvencie génu HGO je 54 363 bp (bázových párov). Tvorí ho 14 exónov (kódujúce oblasti) a 13 intrónov (nekódujúce oblasti). Kódujúca oblasť tvorí len 3 % (1715 bp) z celkovej veľkosti génu. Gén kóduje 445 aminokyselín enzýmu (proteínu) HGO (6). Exprimuje sa tkanivovo špecificky najmä v obličkách a pečeni (7). Pri AKU sa zistila značná alelová heterogenita mutácií. V súbore 100 pacientov pochádzajúcich z viacerých krajín sveta sa vyskytlo viac ako 40 rôznych mutácií v géne HGO, ktoré spôsobujú AKU (3, 9, 10). Najčastejšia mutácia v Európe, ktorá tvorí asi 20 % všetkých mutácií je M368V (zámena metionínu za valín v pozícii 368).

AKU, vzhľadom na svoj častý výskyt v slovenskej populácii, je dlhodobo predmetom výskumu. Jej štúdiu sa na Slovensku venovali 4 pracoviská – Národný ústav reumatických chorôb Piešťany, Ústav klinickej genetiky LF UK v Martine, Inštitút molekulovej fyziológie a genetiky SAV Bratislava a PF UK Bratislava.

Z historického hľadiska sú významné tieto roky:

- r. 1947 – popísaný prvý prípad AKU a ochronózy v slovenskej populácii (11)
- r. 1956 – na Slovensku vychádza prvá monografia o AKU v svetovej literatúre (12)
- r. 1950–1960 – v slovenskej populácii (4 milióny obyvateľov) sa zachytilo 182 prípadov AKU. Pacienti pochádzali z 28 rodín. Bola to najväčšia zostava chorých vo svetovom meradle (13)
- r. 1966 – Hüttl a spol. popísali inklúzie ochronotického pigmentu v cytoplazme buniek synoviálnej tekutiny (14)
- r. 1974–1984 – v slovenskej populácii sa realizovali rozsiahle populačné štúdie, výsledky ktorých sú zhrnuté v druhej monografii o AKU (4)
- r. 1993–1994 – gén pre AKU sa lokalizuje na 3. chromozóm človeka. Na tomto objave sa podieľali aj slovenskí autori (2)
- r. 1994–2000 – molekulová charakterizácia mutácií v géne HGO v slovenskej populácii

Na štúdiu mutácií v géne HGO u slovenských pacientov s AKU sa podieľal aj tím pracovníkov z NÚRCH Piešťany. Väčšina analýz z oblasti molekulovej genetiky sa realizovala na Ústave molekulovej fyziológie a genetiky SAV v Bratislave, na PF UK Bratislava a na Oddelení patológie Fundación Jimenez Diaz Madrid v Španielsku. Výsledky genetickej analýzy v slovenskej populácii možno zhrnúť (15–18):

- Pôvodný súbor 17 pacientov s AKU, spolu 32 AKU-chromozómov sa postupne doplnil a rozšíril na 25 pacientov, spolu 45 AKU-chromozómov, ktorí pochádzali z 21 slovenských rodín.
- Princíp metodických postupov – po izolácii DNA sa amplifikovali jednotlivé exóny génu HGO metódou PCR. Na skríning mutácií v exónoch sa použila metóda SSCP (single strand conformation polymorphism). Pri definovaní mutácií sa vzorky DNA sekvenovali pomocou systému firmy Perkin-Elmer. Prítomnosť niektorých mutácií sa overovala štiepením restriktívnymi enzýmami.
- V súbore 25 pacientov s AKU sa metódou SSCP a následným sekvenovaním zistila prítomnosť 10 rôznych mutácií v géne HGO zodpovedných za vznik AKU.
- Päť mutácií je spôsobených jednonukleotidovými substitúciami, ktoré vedú k zámene jednej aminokyseliny v reťazci proteínu HGO a tým k zmene jeho štruktúry, ktorá môže spôsobiť zníženie alebo úplnú stratu enzymatickej aktivity (S47L – frekvencia 2,2 %, G161R – 24 %, P230S – 4,4 %, G270R – 13 %, V300G – 2,2 %).
- Tri mutácie predstavujú zmeny spôsobené deléciou alebo inzerciou jedného nukleotidu, ktoré vedú k posunu čítacieho rámca pri prepise mRNA a následnému skráteniu proteínu. Takto vzniká nefunkčný proteín HGO (R58fs – 2,2 %, G152fs – 26 %, P370fs – 13 %).
- Dve mutácie sú zostrihové, spôsobené substitúciou nukleotidov akceptorového a donorového miesta intrónu. Takéto zmeny ovplyvňujú správny zostrih primárneho mRNA transkriptu, čo vedie k vzniku nefunkčného proteínu (IVS1-1G→A – 6,5 %, IVS5+1G→A – 6,5 %).
- Mutácie V300G, P230S, R58fs, IVS1-1G→A predsta-

vujú len malé percento všetkých mutácií zistených na Slovensku. Sú rozšírené v Európe a na Slovensko sa pravdepodobne dostali v dôsledku migrácie.

- Mutácie G270R, G161R, G152fs, P370fs, S47L, IVS5+1G→A, ktoré spolu reprezentujú takmer 80 % všetkých mutácií identifikovaných v slovenskej populácii, sú veľmi staré a majú pravdepodobne slovenský pôvod, konkrétne v oblasti Kysúc. Slovenský pôvod týchto mutácií potvrdzuje aj ich vysoký výskyt v našej populácii. Mutácie vznikali v úsekoch trinukleotidov CCC (resp. GGG) molekuly DNA, ktoré sa považujú za mutačné hot-spot génu HGO (8). Predpokladá sa, že dôvodom ich vysokej heterogenity je práve zvýšená mutačná frekvencia v rámci génu HGO v regióne Kysúc. Častejší výskyt mutácií mohli vyvolať niektoré faktory prostredia, resp. výživy. Následný genetický drift a izolácia zapríčinili zvýšenú frekvenciu týchto mutácií, čo viedlo k častejšiemu výskytu AKU v tejto oblasti. Mutácie sa pravdepodobne neskôr rozšírili z Kysúc aj do ostatných častí Slovenska.

Genetická analýza v slovenských rodinách pacientov s AKU umožnila detekovať 10 rôznych mutácií v géne HGO a tak objasniť molekulárno-genetickú podstatu vzniku AKU. Tieto výsledky sú významným prínosom pre génovú diagnostiku AKU, ktorá znamená definitívnu diagnózu tohoto ochorenia. Umožnia zároveň odhaliť prenášačov (heterozygotov) „chorobnej alely“, čo nebolo doposiaľ možné. Prispeli taktiež k objasneniu príčiny vysokého výskytu AKU na Slovensku. Štúdia je významná aj z medzinárodného hľadiska. Možno ju chápať ako súčasť projektu HUGO (Human Genome Mapping) – mapovanie ľudského genómu. Identifikácia defektných alel génu HGO je zároveň veľkým prísľubom pre rozvoj génovej terapie AKU (19). Génová terapia, ako ideálna liečba, je nádejou pre pacientov s alkaptonúriou, pretože túto chorobu, ktorá spôsobuje častú invaliditu a nemalé utrpenie, doposiaľ nevieme liečiť.

Literatúra

1. **Rovenský J, Urbánek T.** Alkaptonurie a ochronóza. In: *Klinická revmatologie*, Galén, Praha 2003; 509–516.
2. **Janocha S, Wolz W, Sršeň Š, Sršňová K, Montagutelli X, Guénet JL, Grimm T, Kress W, Müller CR.** The human gene for alkaptonuria maps to chromosome 3q. *Genomics* 1994; 19: 5–8.
3. **Beighton P, Berman P, Sršeň Š.** Alkaptonuria. In: *McKusick's heritable disorders of connective tissue*. 5th ed., Mosby, St Louis 1993, 315–334.
4. **Sršeň Š.** Alkaptonúria, Osveta, Martin 1984, 264 s.
5. **Pollak MR, Chou YHW, Cerda JJ, Steinmann B, La Du BN, Seidman JG, Siedman CE.** Homozygoty mapping of the gene for alkaptonuria to chromosome 3q2. *Nature Genetics* 1993; 5: 201–204.
6. **Granadino B, de Bernabé DB, Fernández-Canón JM, Penalva MA, de Córdoba SR.** The human homogentisate 1,2-dioxygenase gene. *Genomics* 1997; 43: 115–122.
7. **La Du BN, Zannoni VG, Laster L, Seegmiller JE.** The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria. *J Biol Chem* 1958; 230: 251–262.
8. **de Bernabé DBV, Jimenez FJ, Aquaron R, Rodríguez de Córdoba S.** Analysis of alkaptonuria mutations and polymorphisms reveals the the CCC sequence motif is

mutational hot spot in the homogentisate 1,2 dioxxygenase gene. *Am J Med Genet* 1999; 64: 1316–1322.

9. **Porfirio B, Chiarelli I, Graziano C, Mannoni A, Morrone A, Zammarchi E, de Bernabé DBV.** Alkaptonuria in Italy. Polymorphic haplotype background, mutational profile and description of four novel mutations in the homogentisate 1,2-dioxxygenase gene. *J Med Genet* 2000; 37: 309–312.
10. **Zatková A, Poláková H, Micutková L, Zvarík M, Bošák V, Feráková E, Matusek J, Ferák V, Kadasi L.** Novel mutations in the homogentisate-1,2-dioxxygenase gene identified in patients with alkaptonuria. *J Med Genet* 2000; 37(7): 539–542.

Další literatura u autora

Abstrakta přednášek

10. APOLIPOPROTEIN E U PACIENTOV S ARTHRITIS URICA

Bošmanský K., Pullmann R.¹, Národný ústav reumatických chorôb Piešťany, ¹Ústav klinickej biochémie JLF UK, Martin

Úvod: dyslipoproteinémia pri dne je významným rizikovým faktorom, ktorý predurčuje ďalšie klinické prejavy ako hypertenzia, nefropatia, ale predovšetkým vývoj predčasnej aterosklerózy.

Metódy: Zo skupiny 800 pacientov s dnou sa vyšetrili hladiny apolipoproteinov u 123 chorých a výsledky sa porovnali s 37 osobami kontrolnej skupiny.

Výsledky: V skupine pacientov s dnou sa zistili frekvencie E lipoproteinov: E2 – 0,12; E3 – 0,776; E4 – 0,094. V kontrolnej skupine boli hodnoty: E2 – 0,09; E3 – 0,079 a E4 – 0,114. Zistil sa vyšší percentuálny podiel fenotypov 4/3 a 4/2, čo sa zhoduje s hypertriacylglycerolémiou. Frekvencia fenotypu E 2/2, ktorý je typický pre tzv. primárnu dysbetalipoproteinémiu, je asi 10-krát vyššia ako v bežnej populácii (kde je jej výskyt okolo 1:1000). Preto, aby sa mohol fenotyp E 2/2 manifestovať ako závažná metabolická porucha, predpokladá sa spoluúčast ešte iného defektu metabolizmu lipoproteinov alebo prítomnosť hormonálnych zmien.

Záver: 1. ak je pre klinickú manifestáciu potrebná okrem fenotypu E 2/2 aj iná príčina, zdá sa, že aj dna alelónne s ňou spojená patrí k týmto príčinám. 2. Pre reumatológa je dôležité vedieť, že pre tento fenotyp sú charakteristické xantómy. 3. Úloha apolipoproteinov E u pacientov s dnou nie je zanedbateľná a uvedené pozorovanie prispieva do mozaiky patogenézy komplikácií dny.

22. září 2006

PATOGENETICKÉ ASPEKTY SYSTÉMOVÝCH ONEMOCNĚNÍ POJIVA

Abstrakta vyžádaných přednášek

12. PATOGENEZE ONEMOCNĚNÍ A VÝZNAM AUTOPROTIILÁTEK U ZÁNĚTLIVÝCH SVALOVÝCH MYOPATIÍ

Vencovský J., Revmatologický ústav Praha

Myozitidy jsou charakterizovány proximální svalovou slabostí a zánětlivými změnami v příčně pruhovaném svalstvu. Nejčastější jsou dermatomyositida (DM), polymyositida (PM) a sporadická myositida s inklusními tělísky (IBM) (1). Přestože neznáme příčinu těchto onemocnění podařilo se v poslední době do značné míry definovat probíhající patologické procesy. Současná hypotéza je taková, že PM a DM vznikají následkem imunitně zprostředkovaného poškození, které vznikne u geneticky vnímavého jedince jako odpověď na zevní podnět. Důkazy pro imunitní mechanismy jsou odvozeny z patologických studií postižených svalů, které prokazují přítomnost imunitních výkonných buněk, a také z časté asociace choroby se specifickými autoprotilátkami. Rovněž je prokazováno spojení s geny hlavního histokompatibilitního komplexu. Konečně i občasná kombinace s dalšími chorobami pojiva, systémové projevy při těchto onemocněních a dobrá odpověď na imunosupresivní terapii u řady pacientů podporují tuto hypotézu.

Mezi PM a DM jsou značné rozdíly v histopatologickém obraze (tab. 1) (2). Dermatomyositida je více humorálně zprostředkované onemocnění začínající v intramuskulárních cévách s depozicemi účinných složek komplementu a s typickou perifascikulární atrofii. Buněčný infiltrát je nejvíce lokalizován v perivaskulárních prostorech a mizí postupně v perimysialních a endomysialních oblastech. U DM se obvykle nachází směs CD4+ a CD8+ lymfocytů, makrofágů a B-lymfocytů. Perifascikulární atrofie se obvykle vysvětluje hypoxií vznikající v důsledku postižení intermysialních cév. Tato atrofie charakterizovaná přítomností dvou až deseti vrstev atrofických vláken na povrchu fasciklu je charakteristická pro DM, dokonce i při absenci zánětlivého infiltrátu. Složky komplementu jsou uloženy v kapilárách již předtím než se objeví zánětlivý infiltrát a strukturální změny. Uložení komplementu způsobí otok endoteliálních buněk, jejich vakuolizaci, následnou kapilární nekrózu, perivaskulární zánět, ischémii a destrukci svalových vláken. V histologickém obraze můžeme pozorovat redukci počtu kapilár s následnou dilatací lumen zbývajících cév.

Polymyositida je více buňkami zprostředkované onemocnění, charakterizované infiltrací T-lymfocytů v endomysiu a typicky s jejich invazí do non-nekrotických svalových vláken. U PM převládají CD8+ T-lymfocyty, které jsou pravděpodobně klonálně expandované. Tyto buňky obsahují granula perforinu a granzymu, které jsou namířeny proti povrchu svalových vláken (3). Granzym B dokáže štěpit Jo-1 antigen a vyvolat tak vznik nových epitopů, které mohou přispívat k prolomení tolerance a vzniku autoimunity (4) (obr. 1). Zánětlivý infiltrát u IBM je podobný PM, ale odlišujícím nálezem jsou inklusní tělíčka ve svalových buňkách. Je možné, že zánětlivé změny u IBM vznikají sekundárně jako reakce na inkluse.

Častým projevem u PM a DM je aberantní exprese HLA molekul I. třídy na povrchu svalových vláken. Předpokládá se, že vzniká v důsledku uvolnění cytokinů z infiltrujících lymfocytů a makrofágů. Existuje ovšem velmi zajímavý myší model, ve kterém podmíněná hyperexprese HLA molekul I. třídy na svalových vláčkách vedla k rozvoji myositidy (5). To může znamenat, že hyperexprese HLA I je iniciujícím podnětem

spíše než následkem zánětu. Tyto myši mají svalovou slabost, zánětlivý svalový infiltrát, vzestup CK a dokonce anti-Jo-1 protilátky, které se najdou asi u 30 % těchto zvířat. Model ukazuje, že autoimunitní onemocnění se může rozvinout vysoce specificky jako následek nepříliš specifické události, a že specifická autoproti-látky nevzniká v důsledku povahy stimulu, ale z kontextu, lokalizace a pravděpodobně i trvání podnětu.

Mechanismus poškození a odumření svalových buněk u zánětlivých myopatií zůstává nejasný. Navzdory jasně přítomnému poškození svalových buněk a jejich ztrátě nebyly v biopsiích nemocných s myositidou nalezeny známky apoptózy. Fas je exprimován na většině svalových buněk i na lymfocytech, FasL na degenerujících svalových vláknech a na mnoha infiltrujících mononukleárních buňkách, a přesto nebyly apoptotické děje závislé na Fas-FasL prokázány. Je možné, že za tento jev může exprese antiapoptotických molekul FLIP nebo hILP na svalových buňkách a infiltrujících lymfocytech.

V současné době se diskutuje schopnost samotných svalových buněk zpracovat a prezentovat antigeny imunitnímu systému. Svalové buňky dokáží exprimovat řadu imunologicky relevantních povrchových molekul, cytokinů, chemokinů a rovněž na ně i reagovat. Svalové buňky ovšem neexprimují klasické kostimulační molekuly CD 80, 86. Ty mohou být nahrazeny funkčně příbuznými molekulami BB-1 a ICOSL, které mohou participovat na kostimulaci a indukcii imunitní odpovědi svalových buněk jako antigen prezentujících buněk (6).

Podezření na infekční etiologii myositid je podporováno častou přítomností horečky na začátku nemoci, zprávami o začátku choroby v určitém ročním období a také několika popisy myositid ve spojení s různými virovými a bakteriálními chorobami. Nemocní s PM na Jamajce jsou v 85 % séropozitivní pro HTLV-I virus, zatímco kontrolní populace jen v 18 %. Nicméně systematické pokusy k identifikaci virů jako vyvolávající příčiny myositid nebyly úspěšné.

Ultrafialové záření zvyšuje relativní výskyt dermatomyositidy (13) a je silně vázáno na přítomnost anti-Mi-2 protilátek.

U části pacientů s myositidou perzistuje svalová slabost, i když zánětlivé známky už nelze ve svalech prokázat. Byla navržena celá řada vysvětlení, jako jsou svalová atrofie, náhrada fibrózní tkání a tukem, myopatie indukovaná chronickou glukokortikoidní terapií, metabolické změny vyvolané ve svalových buňkách, mitochondriální dysfunkce a kapilární změny (zesílená stěna, pokles jejich počtu, vznik HEV (high endothelial venules), hyperexprese IL-1 α nebo adhezních molekul). Přesný důvod slabosti u některých z těchto nemocných zůstává však nejasný.

Důležitou součástí obrazu PM a DM je přítomnost autoproti-látek. Ty je možné rozdělit do dvou oblastí: autoproti-látky, které se vidí u nemocných s různými nemocemi pojiva (s myositidou asociované protilátky – MAA); a autoproti-látky, které jsou specifické pro myositidu (MSA) (8) (tab. 2). Většina z nich jsou antinukleární nebo anticyttoplazmatické protilátky reagující se základními důležitými buněčnými proteiny, které jsou přítomny ve všech buňkách. Nejedná se tedy o proti-

látky reagující se specifickými svalovými antigeny. Důvod, proč jsou tyto protilátky produkovány, a jejich role ve vzniku tkáňového poškození, zůstávají nejasné. Klinický význam spočívá v diagnostickém potenciálu a subklasifikaci onemocnění.

Klasický test na antinukleární protilátky je pozitivní u 30–90 % nemocných. Imunofluorescenční obraz je variabilní, častá je cytoplazmatická fluorescence způsobená především antisynthetázami a anti-SRP protilátkami. Některé z protilátek se najdou jen u malého počtu nemocných, nicméně pokud jsou přítomny, je jejich určení velmi důležité vzhledem k asociaci se specifickými klinickými projevy. Nejčastější MSA jsou namířeny proti aminoacyl-tRNA syntetázám (tab. 2). Přítomnost těchto protilátek je silně asociovaná s antisynthetázovým syndromem, který tvoří myositida, idiopatická intersticiální plicní choroba, neerozivní artritida, Raynaudův fenomén, horečka a ruce mechanika. Podobné změny na rukou však můžeme občas vidět i u nemocných s anti-PM-Scl nebo s anti-Mi-2 protilátkami. U nemocných s anti-Jo-1 protilátkami se relativně často objevuje nejdříve intersticiální plicní onemocnění, které může být i někdy jedinou klinickou manifestací. U některých z těchto nemocných se myositida objeví po několika měsících nebo dokonce letech. Histopatologické studie ukázaly, že nemocní s anti-Jo-1 protilátkami mají podobné změny bez ohledu na to, zda jde o PM nebo DM. Spíše připomínají změny normálně pozorované u DM, s perimysialní fragmentací pojivové tkáně a zánětlivou infiltrací v těchto místech a s významnou patologií svalových vláken v přilehajících perifascikulárních oblastech.

Autoproti-látky proti SRP se najdou především u nemocných s PM. Tradičně se asociovaly s akutní a těžkou myositidou, kardiálním postižením a špatnou odpovědí na léčbu. Novější evropská studie nepotvrdila některé z těchto skutečností (9). Především nebylo pozorováno spojení s kardiálním postižením a prognóza některých nemocných byla celkem dobrá s tím, že většinou odpovídali na léčbu. Histologické změny ve svalech jsou odlišné od typických změn při PM a DM. Většina svalových biopsií ukázala velké množství nekrotických svalových vláken, občas s myofágií a oteklými kapilárami. Anti-SRP protilátky jsou tak spíše asociovány s jednotkou, která začala být nazývána imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. Anti-Mi-2 protilátky byly v minulosti popisovány pouze u DM s charakteristickou vyrážkou. Nedávné zhodnocení 48 evropských nemocných jednoznačně nepotvrdilo tuto asociaci a anti-Mi-2 protilátky byly nalezeny také u PM a IBM (10). Odpověď na terapii byla střední. Detekce anti-Mi-2 má diagnostickou hodnotu, ale příliš nepomůže v dalším hodnocení.

Literatura

1. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971–82.
2. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 779–98.
3. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Invest* 1996; 97: 2905–10.

4. **Hall JC, Casciola-Rosen L, Rosen A.** Altered structure of autoantigens during apoptosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30: 455–71.
5. **Nagaraju K, Raben N, Loeffler L, et al.** Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 9209–14.
6. **Nagaraju K.** Immunological capabilities of skeletal muscle cells. *Acta Physiol Scand* 2001; 171: 215–23.
7. **Hengstman GJ, van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, van Engelen BG.** The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 141–2.
8. **Brouwer R, Hengstman GJD, Vree Egberts W, et al.** Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 116–123.
9. **Hengstman GJ, Ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al.** Anti-SRP autoantibodies, marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006 May 5; [Epub ahead of print]
10. **Hengstman GJD, Vree Egberts WTM, Seelig HP, et al.** Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 β antigen. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 242–5.

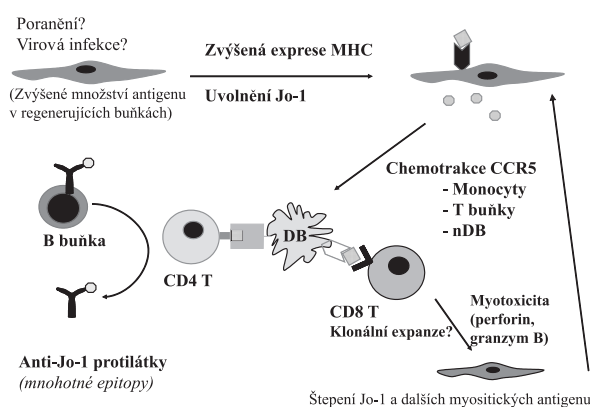
Tab. 1. Hlavní patologické nálezy u myositid (adaptováno podle 2).

	Dermatomyositida	Polymyositida	Myositida s inkluzními tělísky
Buněčné infiltráty			
T lymfocyty			
Endomysiální	+	+++	+++
Perimysiální	++	+	+
Perivaskulární	++	+	+
Perforin a granzym	-	++	++
B lymfocyty			
Endomysiální	+	+ / -	+ / -
Perimysiální	++	+	+
Perivaskulární	+++	+	+
Makrofágy	+	+ / ++	+ / ++
NK buňky	+	+	+
Svalová vlákna			
Expres MHC I	++	++	++
Expres MHC II	+ / -	+ / -	-
ICAM-1	+	+++	+++
Orámované vakuoly	-	-	++
Amyloid	-	-	++
Cévy ve svalech			
Ztráta kapilár	++	-	+
Zvýšená expres ICAM-1			
Zánětlivé oblasti	++	+	+
Nezánětlivé oblasti	+	-	-
Expres VCAM-1 na arteriolách	+	+ / -	+ / -
Depozice produktů komplementu	++	-	-

Tab. 2. Autoprotilátky u polymyositidy a dermatomyositidy.

Jméno	Antigen	NIF	Frekvence (%)	Klinická podskupina
Protilátky specifické pro myositidy (MSA)				
Antisyntetázy				
Jo-1	1. Histidyl-tRNA syntetáza 2. tRNA ^{His}	Cyto	18-20 6	Antisyntetázový syndrom
PL-7	Threonyl-tRNA syntetáza	Cyto	<3	Antisyntetázový syndrom
PL-12	1. Alanyl-tRNA syntetáza 2. tRNA ^{Ala}	Cyto	<3 <3	Antisyntetázový syndrom Antisyntetázový syndrom
OJ	1. Isoleucyl-tRNA syntetáza 2. Multienzymový komplex	Cyto	<2 <1	Antisyntetázový syndrom Antisyntetázový syndrom
EJ	Glycyl-tRNA syntetáza	Cyto	<2	Antisyntetázový syndrom
KS	Asparaginyl-tRNA syntetáza	Cyto	<1	Antisyntetázový syndrom
Další MSA				
SRP	Signal recognition particle	Cyto	4-5	PM, akutní
Mi-2	NuRD helikázy	NS	5-14	Hlavně DM
Protilátky asociované s myositidami (MAA)				
Autoprotilátky u překryvných syndromů				
PM-Scl	Proteiny exosomů	NS/NO	5–10	PM/SSc
U1RNP	U1 malé jadernéNS ribonukleoproteiny		5–10	MCTD
Další snRNPs	U2RNP	NS	Řídce	PM, SSc

	U5RNP U4/6RNP Komplex vázající DNA	Řídce NS	PM, SSc Řídce 1	PM, SSc PM, SSc, SLE
Ku Jiné Ro/SSA	Ro60 Ro52	Cyto/NU 25	10 Asociované s Jo-1	Sjögrenův syndrom
56kd Všechny formy, zvl. JDM	Součást RNP	Nu	62–87	
Fer	Elongation factor 1 α	Cyto	<1	Nejasné
Mas	tRNA ^{seI} & protein	Cyto	<2	Alkohol, hepatitida
KJ	Translační faktor	Cyto	<1	Myositida, ILD
<i>Nové myositické autoprotilátky</i>				
Ve vztahu k PMS1	Enzym opravující chyby v DNA PMS1	Nu	7.5	Myositida
MJ	Neidentifikovaný	Nu	17.5	JDM
155kd	Neidentifikovaný protein 155kd	Nu	15.5	DM
Se	Neidentifikovaný Endotheliální buňky Proteasom α C9	Nu	5 36 62	DM Všechny podskupiny Myositida, SLE



Obr. 1. Možná role Jo-1 v patogenezi myositidy.

Poranění, virová infekce, toxické působení či jiné noxy mohou vést k poškození svalových vláken. Při hojení a regeneraci vznikají nejdříve svalová vlákna obsahující mnohonásobně větší množství některých proteinů, např. Jo-1. Virová infekce vede k sekreci cytokinů, které zvyšují expresi HLA molekul. Při opakovaném poškození dojde k uvolnění velkého množství Jo-1. Ten je zpracován dendritickými buňkami (DB) a předkládán imunitnímu systému. Mohou se aktivovat CD4+ T lymfocyty, které napomáhají sekreci anti-Jo-1 protilátek. Protilátky rozeznávají mnohotné konformačně dependentní a independentní epitopy. Vznik této polyklonální odpovědi je považován za důkaz imunity indukované antigenem. Dále se aktivují i CD8+ cytotoxické T lymfocyty, které přímým působením poškazují svalová vlákna. Poškozující perforin je nahromaděn na straně T lymfocytu, která se dotýká svalového vlákna. Uvolněný granzym B vede ke štěpení Jo-1, čímž se odmaskují nové epitopy – děj, který může přispět k porušení tolerance. Myositické antigeny jsou mimořádně vnímavé na takovéto rozštěpení.

Uvolnění Jo-1 má také za následek chemotaxi buněk s chemokínovým receptorem CCR5, který je přítomen na monocyttech, T lymfocytech a nezralých dendritických buňkách (nDB).

13. SÚČASNÝ POHLAD NA IMUNOPATOGENÉZU A GENETICKŮ DETERMINÁCIU REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY A JUVENILNEJ IDIOPATICKÉM ARTRITITÍDY

Buc M., Rovenský J.¹, Košková E.¹, Imunologický ústav Lekárskej fakulty UK, Bratislava, ¹Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Reumatoidná artritída (RA) je celková chronická zápalová choroba, na rozvoji ktorej sa podieľajú genetické, imunitné a hormonálne faktory. Jej rozvoj sa jednoznačne spája s účasťou imunitných mechanizmov ako v iniciálnych štádiách choroby tak aj pri priamom poškodzovaní terčových štruktúr. V počiatočných fázach choroby najvýznamnejšiu úlohu zohrávajú najmä T-lymfocyty. V synovii chorých s RA dochádza k ich akumulácii, predstavujú až 50 % všetkých buniek prítomných v zápalovom infiltráte. Väčšina T-lymfocytov má antigénový receptor TCR $\alpha\beta$ a len menšia časť (ale väčšia ako v periférnej krvi) exprimuje TCR $\gamma\delta$. TCR $\alpha\beta$ -lymfocyty sú prevažne CD4+ a nesú znaky aktivovaných buniek (CD45RO+, CD29+, CD25+, CD134+, HLA-DR+). Cytokínový profil ukazuje, že patria T_H1-subpopulácii (1, 2).

V synovii sa nachádzajú aj makrofágy, ktoré spolu s dendritovými bunkami zodpovedajú za započatie a udržanie priebehu špecifickej imunitnej odpovede, pretože tieto bunky prostredníctvom svojich HLA-molekúl druhej triedy prezentujú T-lymfocytom patognomický antigén, resp. imunogénny peptid, ktorý z neho pochádza. Makrofágy sú aj významným producentom prozápalových cytokínov a chemokínov. Vôbec, ukazuje sa, že dysregulácia produkcie cytokínov zodpovedá za najdôležitejšie imunopatologické zmeny. Medzi cytokínmi najviac vyniká zvýšená produkcia TNF a IL-17. TNF nielen sám o sebe zodpovedá za rozvoj aj lokálnych aj celkových zápalových reakcií, ale tiež je kľúčovým regulátorom produkcie ďalších cytokínov, ktoré sa zúčastňujú na imunopatologických procesoch, najmä IL-1, GM-CSF, IL-6 a IL-8. IL-17 pôsobí na makrofágy a synoviocyty a podporuje produkciu prozápalových cytokínov (2, 3).

V synovii sa tvoria aj zárodočné centrá, tak typické pre lymfatické uzliny, pre ich oblasť závislú od kostnej drene. V týchto centrách dochádza k tvorbe početných autoprotilátok, ktoré po väzbe so svojimi autoantigénmi vytvárajú imunokomplexy. B-lymfocyty napokon dokážu tiež syntetizovať prozápalové cytokíny a prezentovať antigény, takže na poli imunopatogenetických dejov pri RA sú tak isto významnými hráčmi (4).

Ukladanie imunokomplexov do synovie indukuje zápal, na ktorom sa podieľajú najmä neutrofilové. Tieto svojimi proteolytickými enzýmami a reaktívnymi intermediálnymi produktmi kyslíka a dusíka poškodzujú extracelulárne matrix a chrupku. Prechod neutrofilov do synoviovej tekutiny podporujú aj ďalšie pre RA charakteristické zmeny. Predovšetkým ide o neovaskularizáciu. Formovanie nových subsynoviálnych ciev, spolu s proliferáciou synoviocytov, pod vplyvom VEGF, PDGF a TGF- β , je jednou z podstatných zmien, ktorá prispieva k rozvoju patologického procesu. Navyše endotel týchto ciev má charakter HEV (high endothelial venules), t.j. ide o endotel, ktorý podporuje prechod leukocytov cez stenu ciev. Tomuto prechodu napomáha aj zvýšená expresia adhezívnych molekúl v membránach endotelových buniek (ICAM-1, VCAM-1, menej selektín E) (1, 2).

Chronický zápal synovie vedie k vytvoreniu panusu. Skladá sa z početných buniek rôzneho typu, zahŕňa lymfocyty, makrofágy, fibroblasty, synoviocyty a mastocyty. Panus sa správa ako nádor, svojou invazívnosťou a syntézou proteolytických enzýmov zodpovedá za deštrukciu chrupky, eróziu subchondrálnej kosti a poškodzovanie periartikulárnych štruktúr. Na poškodzovaní sa podieľajú aj metaloproteinázy (kolagenáza, stromelyzín) a iné proteolytické enzýmy (elastáza, katepsín B a G, želatináza), ktoré syntetizujú aktivované makrofágy, fibroblasty, synoviocyty a chondrocyty ako odpoveď na prozápalové cytokíny. Periartikulárnu osteopéniu zapríčiňuje zvýšená aktivita osteoklastov, ktoré stimulujú IL-1 a IL-6. Na druhej strane, pod vplyvom IL-10 a TGF- β , dochádza aj k stimulácii inhibítorov metaloproteináz a iných enzýmov, takže výsledný efekt závisí od koncentrácie a vzájomného pomeru degradačných a antidegradačných enzýmov, prozápalových a protizápalových cytokínov, resp. inhibítorov cytokínov, ako sú napr. IL-1ra a solubilné receptory pre TNF (1, 4).

V ostrom kontraste so zápalovým infiltrátom v synovii je jeho zloženie v synoviovej tekutine. Na rozdiel od prevažne mononukleárného infiltrátu v synovii, sa tu nachádzajú najmä neutrofilové. Ich akumuláciu a aktiváciu podporujú faktory C5a a C3a komplementovej kaskády, ktorú aktivujú imunokomplexy, ďalej chemokíny, IL-8, GM-CSF, ktoré produkujú endotelové a zápalové bunky. Neutrofilové produkujú proteolytické enzýmy a reaktívnymi intermediálnymi produktmi dusíka ďalej zintenzívňujú zápalový a degradačný proces. Napokon k rozvoju zápalu prispievajú aj produkty cyklooxygenázovej a lipooxygenázovej cesty metabolizmu kyseliny arachidónovej, t.j. prostaglandíny, leukotriény a PAF. V sére od chorých možno detegovať okrem auto-protilátok, cirkulujúcich imunokomplexov, aj vyššie hladiny IL-1, IL-6, TNF a chemokínov (1, 5).

Reumatoidná artritída je geneticky determinovaná choroba, čo najlepšie vynikne pri sledovaní konkordantnosti vývoja choroby; u jednovaječných dvojčiat sa táto pohybuje na úrovni 15–30 % oproti 5 % u dizygótnych dvojčiat. RA je polygénovo podmienená choroba, pričom až približne 40-percentný podiel genetickej predispozície pripadá na HLA-komplex. V kaukazoidnej populácii RA je asociovaná s molekulou HLA-DR4, ktorú determinuje buď alela HLA-DRB1*0401, alebo

HLA-DRB1*0404, prípadne s molekulou HLA-DR1, ktorú kóduje alela HLA-DRB1*0101 (2, 6).

Nie všetky asociované gény prispievajú rovnakou mierou k vnímavosti na RA. Kým alely DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405 predisponujú k ťažkej erózívnej forme choroby, tak alela DRB1*0101 sa spája s ľahším priebehom. Podobne homozygoti DR4/DR4 majú vyššiu predispozíciu k ťažšej forme ako heterozygoti DR4/DR1, alebo DR4/DRx („x“ predstavuje akúkoľvek inú HLA-molekulu). Najhoršia kombinácia je u heterozygotov RB1*0401/*0404, ktorí majú 5- až 10-násobne vyššiu pravdepodobnosť vývoja RA a ťažkej formy choroby ako tí, ktorí majú alelu DRB1*0401, resp. DRB1*0404, samotnú (2, 6).

Významná asociácia RA je aj s génom pre proteín I κ B (inhibitor of κ B-like protein; gén sa označuje NFKBIL1). Nachádza sa v genetickej oblasti HLA-III. Presnú funkciu I κ B-proteínu ešte nepoznáme, ale vzhľadom na podobnosť s inhibítorom nukleového faktora kappa B (iNF κ B α), najdôležitejšieho faktora blokujúceho pôsobenie transkripčného faktora NF κ B, ktorý podmieňuje expresiu početných prozápalových génov a génov regulujúcich imunitné procesy, sa predpokladá jeho podobná funkcia. Takýmto spôsobom gény HLA-komplexu môžu ovplyvňovať predispozíciu k RA reguláciou procesov aj prirodzenej aj adaptívnej imunity (7).

Imunopatogenéza **juvenilnej idiopatickej artritídy** (JIA) zostáva stále nejasná. Pri laboratórnom vyšetrení zistíme viaceré odchýlky od fyziologického stavu. V oblasti humorálnej imunity zaznamenávame zvýšený počet B-lymfocytov a hypergamaglobulinémiu; zvýšené sú hladiny všetkých troch hlavných tried imunoglobulínov (IgG, IgM a IgA), ako aj zvýšené hladiny zložiek komplementu. Tieto sú zrejme odrazom ich zvýšenej syntézy pre neustálu aktiváciu komplementového systému imunokomplexmi, podobne ako je tomu pri RA. V sére od časti chorých (5–10 %) s polyartritickou formou dokážeme reumatoidný faktor. Deti s oligo- a menej s polyartritickou formou vytvárajú aj antinukleové protilátky (ANA), ktoré naopak, pri Stillovej chorobe sa vyskytujú iba zriedka. Asi 10–20 % chorých s JIA vytvára pANCA, ale tieto nekorelujú s klinickým obrazom. Približne 35 % chorých s polyartritickou formou JIA má aj antikardiolipínové protilátky, ale tiež nekorelujú s klinickými príznakmi a nespájajú sa s vývojom trombotickej choroby (8).

Asociácia JIA s HLA-molekulami druhej triedy poukazuje na ústrednú úlohu CD4+ T-lymfocytov v patogenéze choroby. Pomer lymfocytov CD4+ : CD8+ je zvýšený na úkor zníženého počtu CD8+-buniek, čo tiež naznačuje patogenetický význam pomocných T-lymfocytov. Tieto, izolované aj z periférnej krvi aj zo synoviovej tekutiny, exprimujú v svojich membránach aktivačné znaky; aký antigén však rozoznávajú, zostáva záhadou. V synoviovej tekutine sa vo vyššom počte nachádzajú aj T-lymfocyty s receptorom TCR $\gamma\delta$, ktoré v svojich membránach mali opäť aktivačné molekuly. Porovnanie T-lymfocytových klonov v periférnej krvi a synoviovej tekutine odhalilo ich rozdielnosť, čo naznačuje, že expanzia T-lymfocytov v synovii ide na úkor ich lokálnej stimulácie (2, 8).

Cytokíny sú dôležitými faktormi indukujúcimi

a usmerňujúcimi imunopatogenetické procesy. Pri všetkých formách JIA sa nachádzajú zvýšené hladiny prozápálových cytokínov TNF a IL-1 aj v plazme aj v synoviovej tekutine, i keď pri oligoartritickej forme sú nižšie. Podobne sú zvýšené hladiny aj oboch TNF-receptorov (p50, p75), solubilných receptorov pre IL-2 a p40-podjednotku IL-12 (8, 9).

Významnú úlohu v imunopatogenéze JIA, jej systémo-vo začínajúcej formy, má IL-6. Jeho hladina v plazme chorých je v dobe horúčky signifikantne zvýšená. IL-6 prispieva aj k vzniku mikrocytovej anémie a generalizovanej osteoporózy. Pri m. Still sa tiež pozorujú zvýšené hladiny chemokínov, IL-8 a MCP-2 a solubilného CD23. Obzvlášť vysoké hladiny IL-18 sa nachádzajú u chorých so Stillovou chorobou, ktorá začína v dospelosti, u tých, ktorí nesú špecifický haplotyp promotorovej oblasti IL-18 génu, najmä ak ide o homozygotov (8, 9).

JIA sa vyvíja na genetickom podklade jednotlivca, i keď je zaujímavé, že rodinná záťaž sa pozoruje zriedka. Ide o mnohohénovo podmienenú chorobu, sú údaje, že na genetickej determinácii sa podieľa až 10 rôznych génov. Medzi nimi, podobne ako aj pri iných autoimunitných chorobách, do popredia vystupujú gény HLA-komplexu. Polyartritická forma JIA s pozitívnym reumatoidným faktorom sa vyznačuje, podobne ako RA, asociáciou s HLA-DR4, a to jeho subtypom HLA-DR4, -Dw4 (kóduje ho alela HLA-DRB1*0401) a HLA-DR4, -Dw14 (HLA-DRB1*0404). Na rozdiel od RA, asi polovica chorých s JIA je fenotypovo HLA-DR4-homozygótna (DR4/DR4), ale genotypovo nie, lebo každú DR4-molekulu kóduje iná DR4-alela (HLA-DRB1*0401/HLA-DRB1*0404), čo naznačuje, že na imunopatogenéze sa zúčastňujú obe molekuly. *Polyartritická forma JIA s negatívnym reumatoidným faktorom* sa vyznačuje asociáciou s HLA-DR8. U chorých s oligoartriticou formou JIA sa pozoruje asociácia s molekulou HLA-DR11, ktorú determinuje alela DRB1*1104 a s molekulou HLA-DR8, kým u chorých s neskorším začiatkom choroby s HLA-B27. Napokon pri m. Still nijaká jednoznačná asociácia s HLA-molekulami či alelami sa zatiaľ nenašla (2, 10).

Literatúra

- Buc M.** Autoimunita a autoimunitné choroby. Bratislava: Veda 2005: 1–492.
- Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P.** Enhancing effect of IL-17 on IL-1 induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synovocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol* 1998; 161: 409–14.
- Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold Ch.** MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nature Rev Immunol* 6: 271–282, 2006.
- Masson-Bessière C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, et al.** The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific anti-IL-1 receptor type 1 antibodies are deiminated from the alpha- and beta chains of fibrin. *J Immunol* 2002; 166: 4177–84.
- Moore TL.** Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 377–83.
- Okamoto K, Makino S, Yoshikawa Y, et al.** Identification of IκBL as the second major histocompatibility complex-linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 303–12.
- Phelan JD, Thompson SD, Glass DN.** Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits. *Genes and Immunity* 2006; 7: 1–10.
- Roberts-Thomson PJ, Maini RN.** Rheumatoid arthritis. In: Bradley J, McCluskey J. *Clinical Immunology*. Oxford, New York, Melbourne: Oxford Univ Press 1997: 362–77.
- Rovenský J, Pavelka K, Szilasiová A, et al.** Reumatoidná artritída. In: Rovenský J, Pavelka K, *Klinická reumatológia*. Martin: Osveta 2000: 213–52.
- Sandborg CH, Nepom BS, Mellins D.** Juvenile arthritis. In: Rich RR, *Clinical Immunology. Principles and practice*. 2nd ed. St. Louis, Boston, New York, Philadelphia, London, Sydney, Tokyo: Mosby 2001: 62.1–13.

Abstrakta prednášiek

14. SYNOVIÁLNI FIBROBLASTY – VÝZNAMNÉ POSTAVENÍ V BUNĚČNÉ HIERARCHII S OHLEDEM NA PATOGENEZI REVMA TOIDNÍ ARTRITIDY

Šenolt L., Revmatologický ústav Praha

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní onemocnění vedoucí k destrukci kloubního aparátu. Příčina onemocnění není dosud známa. Základem patogeneze choroby je zánětlivá reakce, hyperplazie synoviální tkáně a narušení imunitní odpovědi. V první linii imunitní odpovědi je důležitá prezentace (auto)antigenů. V tomto směru mají důležité postavení makrofágy, dendritické buňky a neutrofilní granulocyty. V dalším kroku sehrává významnou úlohu získaná imunitní odpověď zprostředkovaná zejména T a B-lymfocyty. Tyto buňky a jejich mediátory (např. cytokiny) sehrávají klíčovou úlohu v patogenezi RA. V poslední době je mnoho poznatků o rezidentních buňkách synovie – synoviocytech podobných fibroblastům, které jsou pokládány za buňky účastnící se progresu RA. Předpokládá se, že by mohly sehrávat významné postavení i při samotném vzniku onemocnění. Synoviální fibroblasty jsou aktivovány prozánětlivými cytokiny makrofágů a lymfocytů, což vede ke zvýšené tvorbě enzymů degradujících matrix kloubního aparátu (např. MMP). RA synoviální fibroblasty mají také schopnost komunikovat s ostatními imunokompetentními buňkami. Výjimečnost RA synoviálních fibroblastů však spočívá v tom, že vykazují invazivní potenciál i nezávisle na přítomnosti imunokompetentních buněk a prozánětlivých cytokinů. Navíc mají pozměněnou morfológickou strukturu a chování, včetně narušených molekulárních změn na úrovni signálních cest, apoptózy, exprese adhezivních molekul a matrix degradujících enzymů. RA synoviální fibroblasty již nelze považovat za pouhé pasivní strůjce patologického procesu, ale spíše za aktivní účastníky komplexního buněčného repertoáru podílejícího se na destrukci kloubu během patogeneze RA.

15. POHLAVIE, HLA-B27, HLA-Cw6 A POSTIHNU TIE AXIÁLNEHO SKELETU PRI PSORIATICKEJ ARTRITÍDE

Bošák V., Raffayová H., Národný ústav reumatických chorôb Piešťany

Úvod: V slovenskej populácii je psoriatická artritída (PsA) asociovaná s antigénmi HLA-Cw6 [RR=5], HLA-B16 (B38) [RR=5] a HLA-B27 [RR=3]. Až 70 % chorých má jeden z asociovaných HLA-antigénov. HLA-Cw6 a HLA-B16 pravdepodobne súvisia s postihnutím kože, pretože ich frekvencia je významne zvýšená aj u pacientov s psoriázou. Antigen HLA-B27 je rizikovým faktorom postihnutia axiálneho skeletu pri PsA. V našej štúdii prezentujeme výsledky ktoré naznačujú, že riziko postihnutia axiálneho skeletu súvisí, okrem HLA-B27, aj s antigénom HLA-Cw6, pričom je rozdielne u oboch pohlaví.

Súbor chorých a metódy:

- 100 nepríbuzných pacientov s istou diagnózou PsA (59 mužov, 41 žien) vo veku 15–68 rokov, u 28 % chorých sa vyskytlo postihnutie axiálneho skeletu (sacroileitída, spondylartropatia)
- HLA-A,B,C,DR,DQ antigény (spolu 87 antigénov) sa vyšetrovali IMB mikrolymfocytotoxickým testom vo fluorescenčnej modifikácii (AO/EB)
- štatistické metódy $-\chi^2$ test pre 2x2 tabuľku, Pcorr, relatívne riziko (RR)

Výsledky a závery:

- Častejší výskyt postihnutia axiálneho skeletu pri PsA sa pozoroval:
 - u mužov (46 %) ako u žien (2 %, $P < 0,0005$) RR=34
 - u B27-pozit. (59 %) ako u B27-negat. chorých (19 %, $P < 0,0005$) RR=6
 - u Cw6-negat. (37 %) ako Cw6-pozit. chorých (15 %, $P < 0,02$) RR=4
- Mužské pohlavie, B27-pozitivita a Cw6-negativita sú rizikovými faktormi postihnutia axiálneho skeletu pri PsA. Ich kombinácia predstavuje rozdielne riziko rozvoja spondylartropatie.
- U žien s PsA je postihnutie axiálneho skeletu zriedkavé (2 %) bez ohľadu na prítomnosť antigénov HLA-B27 a HLA-Cw6. U mužov, naopak, relatívne časté (46 %), pričom súvisí s antigénmi HLA-B27 a HLA-Cw6. Výskyt spondyl-artropatie v jednotlivých skupinách chorých je nasledovný: B27-,Cw6+ 23 % (RR=12); B27-,Cw6- 40 % (RR=29); B27+,Cw6+ 50 % (RR=40); B27+,Cw6- 75 % (RR=120).

16. JE ANKYLOZUJÚCA SPONDYLITÍDA INFEKČNÝM OCHORENÍM?

Mateička F.^{1,2}, Bošák V.¹, Rovenský J.¹,

¹Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany,

²Fakulta zdravotníctva a soc. práce, Trnava

Napriek kľúčovej úlohe antigénu HLA-B27 v etiopatogenéze ankylozujúcej spondylitídy (AS) nie sú všetky aspekty etiopatogenézy a prítomného rozvoja tohto ochorenia známe.

V ostatných desaťročiaoch sa uvažuje, podobne ako v prípade iných zápalových reumatických chrôb s účasťou infekcie na rozvoji AS.

Autori prinášajú analýzu vybraných humorálnych aj bunkových imunologických parametrov ako aj vybraných bakteriologických a serologických markerov vo vlastnom súbore pacientov s AS, ktoré môžu hrať úlohu v patogenéze tohto ochorenia a prinášajú svoj pohľad na možnú účasť infekcie pri rozvoji AS a úlohu modernej biologickej liečby pri tomto ochorení.

POKROKY FARMAKOTERAPIE

Abstrakta prednášiek

17. RITUXIMAB

– NOVÝ BIOLOGICKÝ LÉK PRO LÉČBU RA

Pavelka K., Revmatologický ústav Praha

Revmatoidná artritída (RA) bola dlhoročne považovaná za nemoc zprostředkovanou T buňkami, posledná léta však přinesla řadu poznatků i o důležité roli B buněk. Rituximab (RTX) je genetickým inženýrstvím připravená monoklonální protilátka namířená proti CD 20+ B buňkám. Vyvolává depleci B buněk, která trvá několik měsíců, ale pouze u CD 20+ B buněk a nikoliv tedy u kmenových buněk a plazmatických buněk, což je důležité, protože nedochází k poklesu imunoglobulinů.

Po úspěšně skončené fázi II. klinického zkoušení, byly provedeny 2 zásadní studie fáze III. – DANCER a REFLEX. Ve studii DANCER byli pacienti randomizováni do tří skupin: rituximab 2x 1000 mg i.v. + MTX (10–25 mg), dále rituximab 2x 500 mg i.v. + MTX a skupina III. MTX. Příznivé odpovědi ACR 20 dosáhlo po 24 týdnu 54 % pacientů s RTX a 29 % po placebo, což je vysoce signifikantní rozdíl ($p < 0,001$). Ačkoliv v primárním kritériu (ACR 20) nebyl rozdíl mezi dávkou 2x 1000 mg a 2x 500 mg RTX, ve výraznějších ukazatelích odpovědi ACR 50 a ACR 70, či remise byla dávka 2x 1000 mg účinnější. V rámci infuze podávané kortikosteroidy (KS) snižovaly frekvenci výskytu infuzních reakcí. Perorálně podávané KS však po 6 měsících nezvyšovaly účinnost. Do studie REFLEX byli zařazeni pacienti, u kterých v minulosti selhala anti TNF léčba. Byli randomizováni do skupin RTX (2x1000 mg) + MTX a MTX samotný. Primárním kritériem byla dopověď ACR 20 v týdnu 24, když ho dosáhlo 51 % po RTX a 18 % po placebo ($p < 0,001$).

Efekt léčby rituximabem trvá zpravidla 6–12 měsíců a v tomto intervalu je možné uvažovat o nové infuzi (tzv. retreatment).

Léčba RTX je relativně bezpečná, i když dochází k selektivní depleci B buněk, je výskyt běžných i závažnějších infekcí jen lehce zvýšen. Nevyskytují se oportunní infekce a tuberkulóza. Výraznější postinfuzní reakce, které jsou známé z onkologické indikace rituximabu jsou u revmatoidní artritidy velmi vzácné. Výskyt nežádoucích infuzních reakcí je možné snížit podáváním 100 mg metylprednisolonu před infuzí i.v. Výskyt těchto reakcí se snižuje i po druhé a další infuzi.

Na základě uvedených studií byl rituximab registrován FDA a EMEA pro léčbu aktivní RA, u nemocných s vysokou aktivitou RA, u kterých v minulosti selhala léčba alespoň jedním TNF blokujícím lékem. V ČR bude léčba podávána v Centrech biologické léčby na základě „Doporučení ČLS“. Zároveň je zahajována velká, post-marketinková studie fáze IV. klinického zkoušení.

INFEKČNÍ KOMPLIKACE

BIOLOGICKÉ LÉČBY

Abstrakta vyžádaných přednášiek

24. PROBLEMATIKA TUBERKULÓZY U TNF BLOKUJÍCÍ TERAPIE

Tegzová D., Revmatologický ústav Praha

Cytokin TNF alfa má v organismu svou významnou fyziologickou roli a jeho chronická blokáda může mít své negativní důsledky. Množství udávaných vedlejších nežádoucích účinků je ale vzhledem k důležitosti tohoto cytokinu relativně malé. Mezi nejčastější nežádoucí účinky anti-TNF alfa terapie patří nekomplikované infekce zejména horních cest dýchacích a sinusitida, méně často pak pyelonefritida, pneumonie, celulitida a sepse. Vzácněji byla zjištěna histoplazmóza, listerióza, aspergilóza, kryptokoková infekce a kokcidiodomykóza. Mezi rizikové faktory pro vznik infekce patří pobyt v endemické oblasti, chronická terapie kortikosteroidy zejména při dávkách větších než 15 mg denně a terapie imunosupresivy (1).

Nejzávažnější infekční komplikací, která je současně i nejzávažnějším nežádoucím účinkem anti-TNF alfa terapie, a to zejména terapie infliximabem, je vznik tuberkulózy, resp. riziko aktivace latentní infekce TBC. Cytokin TNF alfa se podílí na normální prozánětlivé imunitní reakci na infekci TBC, což vede k aktivaci makrofágů a vzniku granulomu. Blokádou efektu TNF alfa při léčbě TNF blokátory dojde tudíž i k blokáde zmíněného fyziologického obranného účinku TNF alfa a tím i ke zvýšení rizika manifestace latentní infekce. Jedná se o celosvětový problém, a proto je dané problematice věnována stálá maximální pozornost. Jedna třetina světové populace je infikována TBC a tato infekce je nejčastější příčinou úmrtí na světě. Devadesát procent infekce je latentní, deset procent manifestní. Většina případů TBC infekce se projeví v prvních 2 letech po kontaktu, přičemž imunosuprimovaní lidé mají větší riziko (2).

Původce TBC infekce, tedy *Mycobacterium tuberculosis*, se šíří hlavně inhalací. Prevalence latentní TBC je nižší ve vyspělých zemích s vytvořeným programem aktivního screeningu. Rizika pro TBC infekci jsou TBC kontakt, TBC v anamnéze, imunosuprese, jiné choroby, drogová závislost, HIV, cizinci, dále pak deficit některých cytokinů. U TBC infekce je velmi důležitý problém latence infekce: 95 % dospělých vyvine ochrannou imunitu po primoinfekci TBC, imunitní systém není ale schopen kompletně likvidovat TBC bacil ve tkáních a bakterie BK může tak perzistovat ve stavu s redukcí metabolickou aktivitou. Jestliže je buňkami zprostředkovaná imunita porušena, reaktivace TBC infekce se může rozvinout desítky let po primoinfekci.

Obvykle je výskyt TBC udáván 15 případů na 100 000 obyvatel, v ČR 9,4/100 000 (údaj z roku 2005). U nemocných léčených TNF alfa blokující léčbou je výskyt udáván 67 případů na 100 000 nemocných). Dle údajů FDA byl v letech 1998–2002, tedy před zavedením nového přísněného přístupu k screeningu TBC, výskyt TBC u infliximabu 239/100 000 a u etanerceptu 74/100 000. V charakteru průběhu TBC u běžné populace a u populace léčené anti TNF alfa terapií jsou ale významné odlišnosti. Extrapulmonální forma se u TBC infekce v důsledku léčby TNF blokátory vyskytuje v 56 %, u běžné populace jen ve 15–25 %, diseminovaná forma je u TNF blokátorů ve 25 %, u běžné populace tvoří maximálně 1 % případů, mortalita v důsledku TBC u TNF blokátorů je 12 %, u běžné populace jen 5 %. Ve 44 % případech byla zjištěna plicní TBC, z toho ve 24 % miliární TBC. V České republice bylo doposud

zachyceno 6 případů TBC na přibližně 1000 léčených pacientů, což je velmi vysoký výskyt. TBC je reportována u všech tří anti-TNF alfa léků, mezi jednotlivými přípravky jsou však určité odlišnosti. Výskyt TBC je nyní větší u infliximabu, což platí i pro jiné granulomatózní infekce, tedy zejména infekce intracelulárními patogeny (4, 5).

Základní mechanismus obrany proti infekci *M. tuberculosis* spočívá v tvorbě granulomů, ve kterých je *Mycobacterium tuberculosis* zadrženo. Při normálním průběhu obranné reakce při TBC infekci jsou mykobakterie fagocytovány alveolárními makrofágy, což vede k indukci tvorby prozánětlivých cytokinů, tedy i TNF alfa. Tento cytokin produkovaný makrofágy je důležitý v několika krocích tvorby a perzistence granulomů. Vazba monoklonálních protilátek na anti-TNF alfa je ireverzibilní, vazba solubilního receptoru na etanercept je ale reverzibilní a aktivita TNF alfa tak není utlumena úplně. Kompletní inhibice TNF alfa může vést k rozpadu granulomů a tímto mechanismem může dojít k reaktivaci granulomatózní infekce, tedy i tuberkulózy (6, 7). Na základě současných dat lze odhadnout a předpokládat, že frekvence TBC při adalimumabu bude přibližně mezi frekvencí u infliximabu a u etanerceptu.

Mezi možné příčiny odlišností ve výskytu infekce TBC u monoklonální protilátky a u solubilního receptoru je delší biologický poločas infliximabu, současná terapie MTX u infliximabu a tedy synergický imunopresivní účinek. Z hlediska efektu terapie je však nepochybně prokázáno, že léčba etanerceptem i adalimumabem bez současné aplikace metotrexátu je u RA méně účinná než kombinace s tímto lékem. Významnou roli v rozdílném výskytu TBC u jednotlivých TNF blokátorů pak nepochybně hrají některé odlišnosti v mechanismu jejich účinku, tedy zejména zmíněný způsob reverzibilní nebo ireverzibilní vazby léku na cytokin TNF alfa a tím i jeho eventuelní ponechaná zbytková aktivita.

Vzhledem ke zvýšenému výskytu reaktivace latentní TBC infekce je celosvětově prováděn screening před zahájením léčby, který byl doporučen a detailně rozpracován na základě analýzy dostupných pramenů ohledně prevence TBC u léčby anti-TNF léky a na základě diskuse mezi revmatology a odborníky TRN (8). Návodů České revmatologické společnosti jsou systematicky aktualizovány a byly opakovaně publikovány (9). V současné době jsou pneumologickou společností navržena nová kritéria, která zahrnují i vyšetření nemocných Quantiferonem.

*Podporováno Výzkumnými záměry MZ ČR
NO: 000 000 23728*

Literatura

1. **Imperato AK, Bingham CO 3rd, Abramson SB.** Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; ep-Oct 22 (Suppl 35): 104–14.
2. **Keane J.** TNF blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Review. Rheumatology (Oxford)* 2005 Jun, 44: 714–20.
3. **Hamilton CD.** Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2085–91.
4. **Ehlers S.** Role of TNF in host defence against tuberculo-

- sis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl 2): ii37–ii42.
5. **Wallis RS, Broder M, Wong J, et al.** Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin infect dis* 2004; 39: 1254–5.
 6. **Hochberg MC, Lebowitz GL, Plevy SE, et al.** The benefit/risk profile of TNF blocking agents: Finding of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 819–836.
 7. **Ormerod LP.** Tuberculosis and anti TNF alpha treatment. *Thorax* 2004; 59: 921.
 8. **Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al.** Updated consensus statement on biological agents, specially tumor necrosis factor blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist, for the treatment of rheumatic diseases (Nov 2005). *Ann Rheum Dis* 2005; 61(Suppl 4): ii2–14.
 9. **Vencovský J, Pavelka K, Tegzová D.** Doporučení České revmatologické společnosti k biologické léčbě blokádou TNF. *Čes Revmatol* 2004; 12: 20–9.

25. INFEKČNÉ KOMPLIKÁCIE BIOLOGICKEJ LIEČBY SO ZAMERANÍM NA PROBLEMATIKU HEPATITÍD

Žlnay M., Národný ústav reumatických chorôb,
Piešťany

Biologická terapia predstavuje významný pokrok v liečbe chronických zápalových ochorení ako je reumatoidná artritída (RA), ankylozujúca spondylitída (AS) a psoriatická artritída (PsA). Tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF-alfa) a interleukín 1 beta (IL-1beta) zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze zápalu. Ich zvýšené hladiny stupňujú patologické procesy pri RA a iných zápalových chorobách. Na rozdiel od konvenčnej bazálnej liečby, ktorej mechanizmus účinku nie je úplne objasnený, anticcytokínovaná terapia účinkuje cieľovým spôsobom v patogenéze zápalu. Viaceré klinické štúdie potvrdili terapeutický efekt anticcytokínovej liečby u pacientov s týmito závažnými zápalovými ochoreniami, pri ktorých došlo nielen k redukcii klinických znakov a prejavov zápalu, ale aj k spomaleniu a v niektorých prípadoch aj k zastaveniu štrukturálneho postihnutia. V súčasnosti sa v klinickej praxi používajú traja antagonisti TNF-alfa. Infliximab, chimerická monoklonová protilátka IgG1, viaže solubilný i na membránu viazaný TNF-alfa. Etanercept, solubilný rekombinantný proteín, skladajúci sa z dvoch 75-kDa TNF receptorov (TNF-RII) naviazaných na Fc fragment IgG1, kompetitívne inhibuje väzbu TNF-alfa na membránu viazané receptory. Na rozdiel od infliximabu kompetitívne inhibuje aj účinok lymfotoxínu alfa (LFT-alfa). Zatiaľ posledným v klinickej praxi používaným blokátorom TNF-alfa je adalimumab, plne humanizovaná monoklonová protilátka IgG1, ktorá má podobný mechanizmus účinku ako infliximab, ale menší imunogénny potenciál.

U pacientov s RA, AS a PsA sa zistili zvýšené hladiny TNF-alfa v sére a tkanivách oproti zdravým kontrolám. TNF-alfa je primárne produkovaný makrofágmi a T lymfocytmi. Pôsobí prostredníctvom dvoch receptorov TNF-RI a TNF-RII, ktoré sa exprimujú na povrchu väčšiny buniek cicavcov, čo vysvetľuje jeho rozmanité pleiomorfne účinky na organizmus. Nadmerne a dlho-

dobu zvýšené hladiny TNF-alfa priamo prispievajú k štrukturálnemu poškodeniu kĺbov a chrčtice, čo opodstatňuje použitie anti-TNF terapie pri týchto zápalových ochoreniach. TNF-alfa plní v organizme aj dôležité fyziologické úlohy, zvlášť pri odpovedi hostiteľa na infekcie. Nízke hladiny TNF-alfa môžu byť u zdravých jedincov kritické pri obrane organizmu proti infekciám a pri indukcii apoptózy nádorových buniek. Chronická deplécia TNF-alfa môže zvyšovať individuálne riziko pre diseminovanú bakteriálnu alebo plesňovú infekciu, alebo môže zvyšovať výskyt nádorov (1, 2). Treba však poznamenať, že pacienti s reumatoidnou artritídou majú ešte pred zavedením biologickej terapie zvýšené riziko infekčných komplikácií ako zdraví jedinci bez RA. V populačnej štúdiu na obyvateľoch Olmsted County v Minnesote, U.S.A. sa toto riziko odhadlo na 1.83 pre pacientov s RA (95% interval spoľahlivosti, 1.52–2.21) oproti pacientom bez RA po prispôbení súboru na vek, pohlavie, fajčenie, leukopéniu, užívanie glukokortikoidov a diabetes mellitus. Medzi prediktory zvýšeného rizika infekcie u pacientov s RA sa zistil vyšší vek, prítomnosť extrartrikulárnych manifestácií RA, leukopénia, komorbidita a hlavne liečba glukokortikoidmi. Prekvapujúco, použitie bazálnej liečby ako metotrexátu, antimalarik alebo sulfasalazinu nebolo spojené so zvýšeným rizikom infekcie (3). Kľúčovú úlohu TNF-alfa v iniciálnych fázach odpovede hostiteľa na infekciu potvrdili aj experimentálne štúdie na myšiach. Myši bez TNF-alfa sú síce životaschopné, ale výrazne náchylné k infekciám ako *Candida albicans* alebo *Lysteria monocytogenes*, ktoré sú za normálnych okolností potlačené u imunokompetentných myši. TNF-alfa transgénne myši inokulované *Str. pneumoniae* a súčasne liečené anti-TNF protilátkou mali v prvý a štvrtý deň vyššiu mieru mortality, vyšší výskyt bakteriémie a znížený počet neutrofilov ako inokulované myši neliečené anti-TNF protilátkou (4).

Hoci neexistuje žiadna kontrolovaná klinická štúdia, ktorá by priamo porovnávala jednotlivé inhibitory TNF-alfa, zdá sa, že všetky tri biologická – infliximab, etanercept a adalimumab – majú ekvivalentnú účinnosť. Podobne, aj údaje o výskyte závažných infekčných komplikácií nie sú obmedzené len na jeden inhibitor TNF-alfa, ale skôr vykazujú skupinový efekt lieku špecifických komplikácií. Problematiku zvýšeného rizika infekcií pri biologickej liečbe dokresľujú už dávnejšie pozorovania Fishera a spol. v klinickej štúdiu, pri ktorej sa podával etanercept pacientom so septickým šokom. Vychádzalo sa z poznatku, že zvýšené hladiny TNF-alfa sa vyskytujú v systémovej cirkulácii po podaní endotoxínu alebo baktérie. Na rozdiel od očakávaného klinického účinku inhibície TNF-alfa, bola však liečba etanerceptom spojená s dávkovo zvýšenou než zníženou mortalitou pacientov infikovaných grampozitívnymi mikroorganizmami (5). Tieto výsledky zvýšili obavy, že infekcie môžu predstavovať potencionálne obmedzenie aplikácie inhibítorov TNF-alfa pri chronických zápalových ochoreniach ako je RA. Avšak v randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdiách s TNF-blokátormi pri RA, AS a PsA bol výskyt závažných infekčných ochorení relatívne nízky a signifikantne sa nelíšil od kontrolnej populácie. Až

široké uplatnenie biologickej liečby v klinickej praxi a postmarketingové analýzy odhalili zdanlivo znepokojivý výskyt závažných infekčných komplikácií. Medzi najzávažnejšie patrí fatálna a nefatálna diseminovaná tuberkulóza, atypické mykobakteriôzy, histoplazmóza, listeróza a iné oportúnne infekcie (1). Medzi najčastejšie infekčné komplikácie biologickej liečby patria infekcie bežnými bakteriálnymi mikroorganizmami. Posúdenie rizika pneumónií, infektov horných dýchacích ciest či uroinfektov je pri deplícii TNF-alfa oveľa ťažšie ako pre oportúnne alebo atypické infekcie. Bakteriálne pneumónie sa bežne vyskytujú v populácii a ich incidencia je vyššia u pacientov s RA liečených kortikoidmi a imunosupresívami, stúpa s vekom a pri súčasnej komorbidite. Etiologické agens sa non-invazívnymi metódami zistí len u menej ako 25 % pacientov. Súčasne treba poznamenať, že bežné bakteriálne infekcie sa v oveľa menšom počte hlásia ako nežiadúce účinky na štátny ústav pre kontrolu liečiv. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa u pacientov s RA liečených infliximabom, etanerceptom a adalimumabom nezistil štatisticky významný rozdiel vo výskyte závažných bakteriálnych infekcií ako sú sepe, pneumónie, septické artritídy a erysipel medzi biologikom a placebom. Výnimku predstavuje zvýšená dávka infliximabu na 10 mg/kg hmotnosti v štúdiu ATTRACT, pri ktorej stúpal počet infekčných komplikácií. Navyše v otvorených extenziách randomizovaných klinických štúdií s etanerceptom a adalimumabom sa nezistil významný výskyt závažných bakteriálnych infekcií. Avšak tieto údaje, podobne ako pri TBC, nemusia odzrkadľovať skutočnú realitu, pretože klinických štúdií sa zúčastňujú zväčša pacienti bez významných komorbidít. Je pravdepodobné, že pacienti s RA alebo inými zápalovými reumatickými ochoreniami s vyšším vekom, závažnými komorbiditami a liečbou kortikoidmi a imunosupresívami budú mať oveľa vyššie riziko závažných bakteriálnych infekčných komplikácií pri biologickej liečbe (1, 2, 6).

Vzácne prípady infekcie spôsobenými *Listeria monocytogenes* alebo inými obligatónnymi intracelulárnymi baktériami ako *salmonela* sa zistili v potmerketingovom sledovaní u pacientov s RA liečenými biologickou terapiou. Podobne ako pri iných bakteriálnych infekciách, uvoľnenie TNF-alfa a pôsobenie cez TNF-RI sa zdá byť rozhodujúce pri obrane hostiteľa proti týmto intracelulárnym patogénom (1, 2, 6).

Odpoveď hostiteľa na pulmonárnu inokuláciu *Histoplasma capsulatum* je podobná ako pri mykobakteriálnej infekcii. Táto huba sa vyskytuje v endemických oblastiach v údoliach riek Ohio a Mississippi v USA, v Strednej a Južnej Amerike a v oblasti Karibiku. Infekcia začína po vdýchnutí spór, ktoré sú fagocytované alveolárnymi makrofágmi, ktoré následne uvoľňujú INF-gama a TNF-alfa. Odpoveď hostiteľa na primárnu infekciu závisí od produkcie reaktívnych radikálov dusíka uvoľnených synergickou stimuláciou INF-gama a TNF-alfa, tak ako aj aktiváciou Th2 bunkovej odpovede. Podobne ako pri mykobakteriálnej infekcii, reaktivácia histoplazmy v granulónoch je podmienená depléciou TNF-alfa v organizme. V klinických štúdiách s etanerceptom a infliximabom sa nevykytoval žiadny prípad histoplazmózy, ale v postmar-

ketingovej analýze do r. 2002 sa v USA zistilo 22 prípadov tohto granulomatózneho infekčného ochorenia, vždy pri liečbe infliximabom. Z ostatných plesňových infekcií sa najčastejšie vyskytujú zväčša kazuistické prípady systémovej kandidiôzy, kryptokokózy, koccidiomykózy a invazívnej aspergilózy. Tieto prípady sa väčšinou vyskytovali u starších pacientov s komorbiditami a súčasnou imunosupresívnou terapiou (1, 2, 6).

Zatiaľ čo údaje zväčša observačných klinických štúdií a postmarketingových sledovaní poukazujú na vyšší výskyt bakteriálnych, plesňových a mykobakteriálnych infekcií pri biologickej liečbe, relatívne málo údajov bolo publikovaných s ohľadom chronických vírusových ochorení. Posledné experimentálne údaje poukazujú na to, že TNF-alfa má dôležitú úlohu pri regulácii molekulových interakcií medzi vírusovými a vnútrobunkovými faktormi infikovanej bunky. Vírusové ochorenia majú vo všeobecnosti tri typy infekčnosti. Akútne infekcie ako influenza sú samolimitujúce, po akútnej infekcii sa s nimi organizmus vysporiada. Herpesové infekcie ako Herpes simplex 1 a 2, EBV a Varicella zoster sú po primárnej infekcii nasledované dlhým obdobím latencie; pri zlyhaní imunologickej kontroly organizmu môže dôjsť k reaktivácii herpetickej infekcie. Niekoľko vírusových patogénov ako je hepatitída B, C a HIV infekcia majú schopnosť zapríčiniť primárnu infekciu a následne zostať v perzistentnom replikovateľnom stave u hostiteľa. Keďže tieto infekcie sa vyskytujú celosvetovo a odhadom už infikovali cca bilión pacientov, vyvstáva otázka aký efekt môže mať anti-TNF liečba na klinický priebeh týchto ochorení.

Hepatitída B reprezentuje najčastejšiu chronickú vírusovú infekciu, ktorá postihuje cca 35 miliónov ľudí na svete. U väčšiny jedincov, ktorí sa infikovali v mladosti prebieha tzv. štádium imunotolerancie, ktoré je charakterizované prítomnosťou HBeAg, vysokými hladinami HBV DNA a minimálnym zápalom pečene (normálne aminotransferázy). V dospelosti výrazná imunitná odpoveď hostiteľa na prítomnosť vírusu hepatitídy B vedie k vymiznutiu HBe antigénu s tvorbou anti-HBe protilátok. V tomto štádiu „imunologickej klírens“ dochádza k výraznej elevácii aminotransferáz a vzostupu HBV DNA. Vo väčšine prípadov (70–80 %) ochorenie prechádza do nízko alebo nereplikovateľnej fázy. U týchto pacientov sa normalizujú hepatálne testy a nie je detekovateľná HBV DNA. Pacienti, ktorí nie sú schopní odstrániť HBeAg, progresujú do chronickej hepatitídy B s možným vývojom cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu (7).

U pacientov s akútnou i chronickou hepatitídou B sa zistili zvýšené hladiny TNF-alfa v sére a hepatálnom tkanive. Podobne sa zistila aj zvýšená expresia receptora p75 pre TNF-alfa v sére a na hepatocytoch. TNF-alfa je produkovaný HBV špecifickými cytotoxickými T lymfocytmi a znižuje replikáciu vírusu hepatitídy B v hepatocytoch non-cytopatickými mechanizmami. Súčasne sa zistilo, že TNF-alfa indukuje apoptózu hepatocytov infikovaných vírusom hepatitídy B. Tieto údaje ukazujú, že TNF-alfa sa zúčastňuje špecifickej odpovedi hostiteľa na HBV infekciu, hoci stále zostáva nejasné či je jeho úloha nepostrádateľná (8).

V literatúre sa popísali iba tri prípady pacientov

s hepatitídou B liečených biologickou liečbou. V prvom prípade u pacienta so Stillovou chorobou došlo po dvoch infúziách infliximabu k rozvoju fulminantnej hepatitídy s nutnosťou podstúpenia transplantácie heparu. V druhom prípade u pacienta s RA došlo po 18. mesiacoch liečby s infliximabom a MTX k reaktivácii HBV infekcie. Po vysadení biologickej liečby a zahájení terapie lamivudinom došlo k úprave hepatálneho stavu. Priaznivý efekt kombinovanej terapie infliximab a lamivudin sa pozoroval u pacienta s ankylozujúcou spondylitídou, pri ktorej nedošlo k reaktivácii hepatitídy B. Ako poukazujú vyššie zmienené prípady, anti-TNF liečba nie je odporúčaná pre pacientov infikovaných hepatitídou B, zvlášť v štádiu s aktívnou replikáciou HBV (pozitivita HBsAg, HBeAg a HBV-DNA). Otvorenou otázkou zostáva použitie antivírusovej terapie pred a po ukončení biologickej liečby u indikovaných pacientov ev. súčasná kombinácia biologika s antivírusovou terapiou (7).

Hepatitída C predstavuje vírusové ochorenie, ktoré sa endemicky vyskytuje vo väčšine oblastí sveta a odhadom infikuje približne 200 miliónov ľudí. HCV infekcia postihuje ľudí oboch pohlaví, všetkých vekových skupín a rás. Prevalencia hepatitídy C, podľa amerického národného prieskumu z rokov 1988–1994 (NHANES III), sa odhaduje na 1,8 %. Miera vývoja chronicity po akútnej HCV infekcii sa odhaduje na viac ako 70 % s možným vznikom závažných komplikácií ako cirhóza heparu, end-stage liver disease a hepatocelulárny karcinóm. U pacientov s chronickou HCV sa v ostatnej dobe úspešne uplatnila kombinovaná liečba s rekombinantným interferónom s ribavirínom.

Predpokladá sa, že nerovnováha v Th1 a Th2 cytokínovom profile, môže viesť k zvýšenej vnímavosti organizmu k HCV infekcii a k progresii pečeneového ochorenia. Zatiaľ čo pri akútnej hepatitíde C cirkulujúce Th1-lymfocyty produkujú zvýšené množstvo INF-gama, u pacientov s chronickou infekciou dominuje Th2 bunková odpoveď. Úloha TNF-alfa pri hepatitíde C nie je doposiaľ úplne objasnená. Napriek tomu, že TNF-alfa je Th1 cytokín, jeho zvýšené hladiny sa zistili u pacientov s akútnou i s chronickou hepatitídou C. Pacienti so zvýšenými hladinami TNF-alfa zvyčajne neodpovedajú dobre na antivírusovú terapiu a sú postihnutí častejšími relapsmi ochorenia. Zistilo sa, že prítomnosť HCV-RNA v hepatocytoch a v periférnych monocytoch je spojená so zvýšenou tvorbou TNF-alfa, čo môže prispievať k vývoju rezistencie na liečbu INF-gama. Mechanizmus TNF-alfa indukovanej zníženej odpovedi na liečbu INF-gama nie je však plne objasnený, ale obviňuje sa inhibičný efekt TNF-alfa na T-bunkovú proliferáciu a aktiváciu. Hoci anti-TNF liečba potláča určité bunky imunitného systému, predpokladá sa, že môže zvýšiť reaktivitu periférnych T lymfocytov na špecifické antigény a tým stimulovať určitým spôsobom anti-mikrobiálnu aktivitu organizmu (7).

Doposiaľ bolo publikovaných len málo údajov o pacientov s hepatitídou C liečených antic cytokínovou terapiou. V Petersenovej štúdií bolo 28 pacientov s RA a chronickou hepatitídou C liečených infliximabom alebo etanerceptom. Po 18–34 týždňoch liečby nedošlo k zhoršeniu hepatálneho ochorenia a HCV-RNA titer zostal nezmenený (9). Podobné výsledky dosiahol aj

Parke u 5 pacientov s RA a hepatitídou C pri 41-mesačnej anti-TNF liečbe (10). Z uvedeného vyplýva, že anti-TNF liečba nie je kontraindikovaná u pacientov s chronickou hepatitídou C, dokonca môže byť prospešná pri konkomitanej antivírusovej terapii hepatitídy C s rekombinantným interferónom a ribavirínom. Odporúča sa však dôsledné sledovanie hepatálnych testov a titra HCV-RNA.

Napriek významnému prínosu biologickej terapie pri liečbe zápalových reumatických ochorení existujú určité obavy z výskytu závažných infekčných komplikácií. Jednoznačne, zvýšené riziko infekcie pri antic cytokínovej terapii existuje u pacientov s komorbiditami ako je diabetes mellitus, srdcové zlyhanie, alebo pri súčasnej liečbe glukokortikoidmi a imunosupresívami. U týchto rizikových pacientov je nutné zvýšené a dôsledné sledovanie zdravotného stavu pri aplikácii biologickej terapie. Nevysvetliteľné vysoké horúčky, celková slabosť, vzostup laboratórnych parametrov zápalu, často spojené so stratou účinnosti liečby môžu poukazovať na hroziacu alebo manifestnú infekčnú komplikáciu. V prípade zistenia aktívnej infekcie sa odporúča na nevyhnutne potrebnú dobu prerušiť anti-TNF terapiu a preliečiť infekciu širokospektrálnymi antibiotikami podľa citlivosti. Lekári starajúci sa o pacientov na biologickej liečbe by sa nemali zamerať len na agresívne potlačenie vysokej aktivity základného ochorenia, ale mali by tiež rozoznať a liečiť klinické prejavy nezvyčajných infekčných ochorení. Celosvetovo sa odporúča dôsledné hlásenie nežiadúcich účinkov biologickej liečby vrátane bežných i nezvyčajných infekčných ochorení a tvorba národných registrov biologickej terapie.

Literatúra

1. **Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME.** Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3013–22.
2. **Giles JT, Bathon JM.** Serious infections associated with antic cytokine therapy in the rheumatic diseases. *Journal of Intensive Care Medicine* 2004; 19 (6): 320–334.
3. **Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O Fallon WM, Gabriel SE.** Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287–2293.
4. **Takashima K, et al.** Role of tumor necrosis factor alpha in pathogenesis of pneumococcal pneumonia in mice. *Infect Immun* 1997; 66: 839–842.
5. **Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM, et al.** Treatment of septic shock with tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J med* 1996; 334: 1697–1702.
6. **Bresnihan B, Cunnane G.** Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 185–202.
7. **Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D.** Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 18–24.
8. **Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D.** Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* published online 20 Apr 2006; doi:10.1136/ard.2005.043257.
9. **Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH.** Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transa-

minases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1078–82.

10. **Parke FA, Reveille JD.** Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51 (5): 800–804.

Abstrakta přednášek

26. JATERNÍ ABSCES JAKO KOMPLIKACE LÉČBY REVMAOIDNÍ ARTRITIDY INFLIXIMABEM

Bradna P., Soukup T., Tomš J., Hrnčíř Zb.1, Sedláček J., Revmatologické oddělení, II. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, ¹Radiodiagnostická klinika LF a FN Hradec Králové

Léčba blokátory TNF alfa je vysoce efektivní možností terapie revmatoidní artritidy v případech, rezistentních na terapii klasickými DMARDs a jejich kombinacemi. Infekční komplikace představují vážné riziko tohoto postupu léčby. V našem případě popisujeme případ zniku jaterního abscesu u nemocného, léčeného infliximabem pro revmatoidní artritidu rezistentní k běžné léčbě.

Kazuistika:

53letý nemocný s dlouhodobou anamnézou IgM RF séropozitivní revmatoidní artritidy aktivní přes standardní terapii byl léčen infliximabem v dávce 3 mg/kg. K hospitalizaci byl přijat pro febrilie a vysoké známky zánětu. Zdrojem byl absces pravého jaterního laloku, prokázáný UZ a CT vyšetřením. Drenáž abscesu komplikována subkapsulárním hematodem se susp. provalením abscesové dutiny a následně byl prokázán ještě absces v Douglasově prostoru. Nález se po dlouhodobé léčbě podařilo zhojit.

Literárně je do této chvíle o intraabdominálních abscesech při léčbě TNF blokátory známo málo. Kazuistiku jaterního abscesu při léčbě Crohnovy choroby infliximabem publikoval Patel v letošním roce, jako komplikaci TNF léčby jsme zprávu o abscesu jater nenalezli.

Závěr: Absces jater je vzácnou, ale možnou komplikací léčby TNF blokátory. V případě nejasného vzplanutí zánětu je třeba na takovou komplikaci myslet, neboť ultrazvukové vyšetření ji může rychle pomoci diagnostikovat a drenáž s dlouhodobou ATB léčbou má dobrou šanci na zhojení.

27. DISPOZIČNÍ FAKTORY INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ REVMAOIDNÍ ARTRITIDY

Dejmková H., Revmatologický ústav Praha

Referát rozebírá vliv základního onemocnění, vliv léčby glukokortikoidy a nebiologické bazální terapie na vývoj infekčních komplikací u nemocných s revmatoidní artritidou. Jsou podány mechanismy účinku, kterými se na této dispozici podílí vlastní choroba a kterými se podílí léčba glukokortikoidy. Vlastní choroba vede

k náchylnosti k infekci jednak přímo prostřednictvím imunologických abnormalit provázejících základní onemocnění, jednak nepřímo, důsledkem extraartikulárních projevů nemoci a jejích komplikací. Léčba glukokortikoidy se podílí na sklonu k infekci rovněž přímo prostřednictvím zánětlivých a imunologických změn souvisejících s léčbou anebo nepřímo prostřednictvím komplikací s touto léčbou souvisejících. Je podán přehled studií na toto téma, okrajově je zmíněna i choroba modifikující léčba, u které vesměs nebyl prokázán zvýšený trend k infekčním komplikacím.

22. září 2006

PROBLEMATIKA HODNOCENÍ AKTIVITY FUNKČNÍHO POSTIŽENÍ A TRVALÉHO POŠKOZENÍ U ZÁNĚTLIVÝCH REVMAICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Abstrakta vyžádaných přednášek

28. HODNOCENÍ AKTIVITY A POŠKOZENÍ ZDRAVOTNÍHO STAVU U SYSTÉMOVÉHO LUPUS ERYTHEMATOSUS

Olejárová M., Dostál C., Revmatologický ústav Praha

Hodnocení aktivity je u systémových autoimunitních chorob, včetně systémového lupus erythematosus (SLE), velmi problematické s ohledem na jejich velmi pestrý klinický obraz a absenci univerzálního laboratorního (či klinického) ukazatele aktivity. Tyto problémy vedly ke konstrukci celé řady různých systémů hodnocení aktivity onemocnění, které využívají nejvýznamnějších klinických projevů a laboratorních nálezů. Všechny mají své výhody i svá úskalí; žádný z nich však zatím není využíván univerzálně, jako je tomu např. při hodnocení aktivity revmatoidní artritidy. Od aktivity SLE, která je dynamickým ukazatelem, jenž se v průběhu choroby může zlepšovat i zhoršovat, je třeba odlišit trvalé (ireverzibilní) poškození zdravotního stavu samotným onemocněním a jeho komplikacemi.

Hodnocení aktivity

Index **BILAG** (British Isles Lupus Assessment Group Index) hodnotí podrobně aktivitu postižení jednotlivých orgánů či systémů v posledních 28 dnech, neurčuje však žádné celkové skóre aktivity. Je vhodný pro hodnocení vývoje dílčích projevů aktivity SLE (např. nefritidy, exantému). Jeho správné vyplnění a hodnocení je však poměrně složité i časově náročné a ne vždy jednoznačné. Index BILAG obsahuje 8 skupin symptomů s celkem 86 příznaků a projevy aktivity lupusu: obecné a nespecifické příznaky (5 znaků), slizniční a kožní systém (18 znaků), nervový systém (15 znaků), muskuloskeletální systém (9 znaků), kardiovaskulární a respirační systém (12 znaků), vaskulitida (8 znaků), ledviny (11 znaků), hematologické změny (8 znaků). U většiny znaků je třeba zhodnotit nejen jejich přítomnost, ale také skutečnost, zda se jedná o první manifestaci příznaku nebo zda se oproti poslednímu

vyšetření zlepšuje či zhoršuje. Jednotlivým znakům je přiřazena různá váha a na základě jejich součtu je stanovena aktivita nemoci u daného orgánu či systému (A – vysoká, B – střední, C – mírná, D – anamnestické postižení, E – dosud nepostiženo). Závažná exacerbace lupusu je pak definována jako jakákoliv nová manifestace „A“ (BILAG A), středně závažná exacerbace jako jakákoliv nová manifestace „B“ (BILAG B). **LAI** (Lupus Activity Index) je oproti BILAGu velmi jednoduchý. Hodnotí následující parametry: aktivita onemocnění hodnocená lékařem, nespecifické příznaky (únava, exantém, postižení kloubů, serozitida), orgánové postižení (nervový systém, ledviny, plíce, hematologické projevy), užití léčení, laboratorní známky (anti-dsDNA, C3, C4, CH 50). Aktivita choroby je dána celkovým součtem.

Index **SLAM** (The Systemic Lupus Activity Measure) obsahuje 24 klinických příznaků a 8 laboratorních projevů aktivity, hodnocené za časový úsek posledního měsíce. Hodnoceny jsou následující systémy: celkové příznaky, kůže a sliznice, oči, retikuloendoteliální systém, plíce, kardiovaskulární systém, gastrointestinální systém, neuromotorické projevy, klouby a laboratorní testy. Jednotlivé příznaky jsou dále semikvantitativně hodnoceny čtyřstupňovou škálou (1 – mírný, 2 – středně závažný, 3 – závažný, 4 – nebyl hodnocen). Systém je zakončen vizuálním zhodnocením aktivity onemocnění pacientem a lékařem, součtem všech bodů je dáno výsledné skóre aktivity. Revidovaná verze SLAM-r byla validizována a publikována v r. 2001.

Index **SLEDAI** (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) je kompozitní index aktivity SLE, který zahrnuje klinické projevy i laboratorní parametry aktivity nemoci v posledních 10 dnech. Jedná se o vážené skóre, kdy je jednotlivým projevům přiřazena určitá bodová hodnota a výsledný index je získán celkovým součtem bodů. Index SLEDAI je v porovnání s ostatními indexy poměrně jednoduchý a časově méně náročný, neukazuje však dostatečně citlivě postižení jednotlivých systémů.

Index SLEDAI hodnotí následující projevy či parametry 8 body: křeče (recentně vzniklé), psychóza (porucha schopnosti vykonávání běžné aktivity v důsledku těžké poruchy percepce reality, halucinací, inkoherece apod.), organický psychosyndrom (porucha orientace, paměti, intelektu), postižení zraku (retinopatie, exsudáty a hemoragie v uvei), kraniální neuropatie (nově vzniklá sensorická či motorická), cefalea (těžká trvalá bolest hlavy bez reakce na anodyna), cévní mozková příhoda (nově vzniklá, nutno vyloučit antifosfolipidový syndrom), vaskulitida (ulcerace, gangrény, periungvální infarkty a krvácení). Následující parametry jsou hodnoceny 4 body: artritida (nejméně 3 klouby), myozitida (bolest, slabost, svalové enzymy, EMG, bioptický nálezy myozitidy), přítomnost válců v moči (granulární s hemoglobinem nebo erytrocyty), hematurie (> 5 erytrocytů v zorném poli), proteinurie (nově vzniklá nebo recentně zvýšená, nad 0,5 g/24 hodin) a pyurie (>5 leukocytů, nutno vyloučit infekci). Dvěma body jsou hodnoceny: malariformní exantém (nově vzniklý nebo jeho další rozšíření), alopecie (ložisková nebo difúzní, nová nebo její recidiva), ulcerace sliznic, pleuritida (pleurální bolest + šelest, výpotek nebo ztluštění pleury), peri-

karditida (bolest + šelest, výpotek, verifikace EKG nebo echokardiograficky), snížení komplementu (snížení CH50, C3, C4) a zvýšení titru anti-dsDNA. Jedním bodem je hodnocena horečka (teploty nad 38 °C), trombocytopenie (< 100 000/mm³) a leukopenie (< 3000/mm³).

ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) vznikl ve snaze sjednotit hodnocení aktivity SLE pro potřeby klinické praxe i výzkumu. Jeho konstrukce je založena na statistické analýze příznaků lupusu z databáze nemocných, která vyhodnotila celkem 15 příznaků, jimž jsou opět přiřazeny vážené hodnoty. Jedná se o následující příznaky či nálezy: celkový stav (horečka, únavnost), postižení kloubů (artritida, nově vzniklé artralgie či jejich zhoršení), aktivní mukokutánní manifestace (malariformní erytém, generalizovaný exantém, diskoidní exantém, orální ulcerace), myozitida, perikarditida, stěvná manifestace (vaskulitida, sterilní peritonitida), plicní manifestace (pleuritida, pneumonitida, zhoršující se dušnost), rozvíjející se neuropsychiatrická manifestace (nově vzniklá nebo zhoršení – bolest hlavy, migréna, celkové křeče, cévní mozková příhoda, organický mozkový syndrom, psychóza), renální manifestace (proteinurie nejméně 0,5 g/24 hodin, válce, hematurie, zvýšení kreatininu nebo pokles kreatininové clearance), hematologické projevy (nehemolytická anémie, hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie), zvýšení sedimentace erytrocytů, hypokomplementémie (snížení C3, CH50).

Hodnocení poškození zdravotního stavu

Od aktivity SLE je třeba odlišit míru trvalého, tedy ireverzibilního poškození zdravotního stavu. V souvislosti s rozšiřujícími se terapeutickými možnostmi se na morbiditě a zdravotním postižením nemocných se SLE podílí nejen choroba samotná, ale také její komplikace (předčasná ateroskleróza) i nežádoucí účinky terapie (osteoporóza, steroidní diabetes apod.). Poškození zdravotního stavu může nastat již v samém počátku onemocnění a jeho hodnota v průběhu choroby vzrůstá. Nemusí souviset s aktivitou onemocnění.

Jedním ze systémů měření tzv. kumulativního poškození je **SLICC/ACR damage index**. Zahrnuje příznaky postižení různých orgánů a systémů, z nichž každý má jinou váhu a výsledný index SLICC je dán součtem těchto hodnot. Jedná se o příznaky oční (katarakta, změny na očním pozadí, atrofie optického nervu), neuropsychiatrické (poškození kognitivních funkcí, celkové křeče vyžadující léčení a trvající alespoň 6 měsíců, cévní mozková příhoda, mozková nebo periferní neuropatie), renální (pokles glomerulární filtrace < 50 %, proteinurie >3,5 g/24 hodin nebo konečné stadium renální choroby – dialýza, transplantace), plicní (plicní hypertenze, plicní fibróza, obraz voštinovitě plíce na rtg, plicní infarkt na rtg nebo nutnost resekce plic z nemaligních důvodů), kardiální (anginózní obtíže nebo koronární bypase, srdeční infarkt, kardiomyopatie, chlopenní vada, perikarditida delší než 6 měsíců), cévní (klaudikace delší než 6 měsíců, malý úbytek tkáně, významný úbytek tkáně – ztráta prstu nebo končetiny, žilní trombóza s otokem, ulcerací nebo venózní stázou), gastrointestinální (infarkt nebo resekce střeva pod duodenem, sleziny, jater nebo

žlučníku z jakékoli príčiny, mezenterická nedostatečnosť, chronická peritonitída, striktúra alebo nutnosť operácie horní časti GIT, pankreatitída – insuficencia vyžadujúca enzymovú substitúciu alebo pseudocysta pankreatu), muskuloskeletálna (svalová atrofie alebo slabosť, deformujúca alebo erozívna artritída, osteoporóza s fraktúrou alebo znížením obratle, osteomyelitída, ruptúra šľachy), kožná (jizvica se chronická alopecie, extenzívna jizvená alebo panikulitída, kožná ulcerácia – ne z dôvodu trombózy, trvajúca dlhšie než 6 mesiacov) a niektoré ďalšie stavy (predčasné selhání gonád, diabetes, malignita s výnimkou dysplázie). Jeho hodnota sa v priebehu ochorenia zvyšuje a nesúvisí s aktivitou choroby.

Hodnocení funkčních schopností a kvality života

Kvalitu života a funkční schopnosti je možno hodnotiť pomocou obecných dotazníkov kvality života (napr. SF 36, Euroqol). Špecifický dotazník či index, hodnotiaci funkční schopnosti a kvalitu života u SLE v súčasnej dobe neexistuje.

Literatura

1. **Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, et al.** Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med* 1988; 69(259): 927–37.
2. **Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH.** Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35(6): 630–40.
3. **Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al.** Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(5): 541–7.
4. **Bae SC, Koh HK, Chang DK, et al.** Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(6): 405–9.
5. **Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al.** The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996 Mar; 39(3): 363–9.

29. HODNOTENIE KVALITY ŽIVOTA PACIENTOV S REUMATOIDNOU ARTRITÍDOU

Macejová Ž., Oetterová M., I. interná klinika LF UPJŠ a FNLP, Košice

V poslednom čase sa venuje zvýšená pozornosť hodnoteniu kvality života (KŽ) chorých hlavne s chronickými chorobami. Cieľom tohto hodnotenia je podať obraz zdravia jednotlivca alebo spoločnosti. Kvalita života súvisiaca so zdravím hodnotí zdravie nielen z hľadiska medicínskeho, ale aj z iných aspektov života, ako je ekonomický príjem, strata slobody, kvalita prostredia (1). Zahŕňa vplyv fyzických, psychologických a sociálnych faktorov na zdravie alebo chorobu

(2). Zdravie nie je izolovaný biologický alebo fyziologický fenomén, ale je komplex interakcií medzi fyzickými, sociálnymi a psychologickými faktormi, ktoré tvoria jednotu na uspokojenie potrieb človeka. Je to stav fyzického, duševného a sociálneho blaha (WHO, 1986). Reumatoidná artritída (RA) patrí medzi chronické choroby, ktoré ovplyvňujú KŽ predovšetkým obmedzenou fyzickou aktivitou, bolesťou a nespôsobilosťou – disability a viac poškodzujú kvalitu ako kvantitu života (3). RA je autoimunitné ochorenie neznámej etiológie, ktoré sa prejavuje symetrickou progredujúcou polyartritídou. Vo svojej manifestácii môže mať aj mimokľbové prejavy s postihnutím rôznych orgánových systémov. Svojím chronickým priebehom často vedie k poškodeniu, k fyzickej neschopnosti s prerastaním do funkčnej nespôsobilosti a k vzniku handicapu, čo ovplyvňuje KŽ chorého. Predpovedať progresívny priebeh RA vo veľmi včasnom štádiu ochorenia nie je možné podľa bežných klinických a laboratórnych znakov. Hľadajú sa iné faktory, ktoré predurčujú takýto priebeh. Patrí k nim genetický marker – antigény HLA-DR4 a HLA-DR1, prítomnosť reumatoidného faktora, vek pacienta a trvanie choroby v čase stanovenia diagnózy. Vysoká hodnota FW a vysoké hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP), ak nie je rýchle potlačená, je zlým prognostickým znamením pre ďalší vývoj RA. Funkčná nespôsobilosť zistená pri prvom vyšetrení pacienta je varujúcim signálom pre rýchlu progresiu ochorenia.

Neexistuje jednoduchá mierka KŽ súvisiacej so zdravím, ktorá by sa dala použiť za každej situácie. Výber súvisí obyčajne s cieľom. Na meranie kvality života v reumatológii používame mierky generické a špecifické. Medzi generické (všeobecné) mierky, ktoré našli uplatnenie aj v reumatológii patrí: McMasterov dotazník indexu zdravia (McMaster Health Index Questionnaire) – MHIQ (4), Profil dopadu choroby (Sickness Impact profile) – SIP, Nottinghamský profil zdravia (Nottingham Health Profil) – NHP (5). Medzi novšie generické mierky patrí Groningenská stupnica obmedzenia aktivity (Groningen Activity Restriction Scale) – GARS (6) a EuroQol (Euro Quality of Life, EQ-5D) a najčastejšie používaný: Štručný formulár prieskumu zdravia (SF-36) – (Short form health survey) (7). Medzi špecifické mierky pre artritídu patrí: dotazník hodnotiaci zdravie indexom neschopnosti (Health Assessment Questionnaire) – HAQ/FDI (8). Ďalej je to stupnica hodnotiaca následky artritídy (Arthritis Impact Measurement Scales) – AIMS (9), ktorá okrem hodnotenia fyzického stavu hodnotí emočnú a sociálnu zložku KŽ a vizuálna analógová škála bolesti VAS. Ďalšia je ARA funkčná klasifikácia artritídy podľa Steinbrockera (10).

Vlastné pozorovania: Od augusta 2004 do mája 2006 sme vyšetrili 45 pacientov s reumatoidnou artritídou. išlo o pacientov, ktorí boli liečení kombináciou NSA, DMARDs (metotrexátom) spolu alebo bez kortikoterapie a napriek tomu bol ich stav klinicky aj humorálne aktívny. Bola im navrhnutá a následne Komisiou pre rezistentné ochorenia spojiva schválená biologická liečba. Do súboru neboli zaradení pacienti, ktorých kvalita života by mohla byť ovplyvnená inými vážnymi ochoreniami, vyčlenení boli pacienti so IV. triedou

funkčnej schopnosti. U každého pacienta sme urobili bežné fyzikálne a laboratórne vyšetrenie. Všetky klinické a laboratórne vyšetrenia a dotazníkové metódy sme robili u pacienta súčasne. V rámci demografického vyšetrenia sme zisťovali okrem pohlavia aj vzdelanie, zamestnanie a spôsob života v rodine. Laboratórnu aktivitu RA sme hodnotili pomocou výšky FW a hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP). U každého pacienta sme vyšetřili reumatoidný faktor. Rannú stuhnutosť sme zaznamenávali podľa udania pacienta v minútach ako priemer stuhnutosť za posledný týždeň. Zmenu kvality života sme monitorovali dotazníkmi: HAQ, VAS bolesti a celkovou VAS a dĺžkou rannej stuhnutosť pred začatím liečby, po 3 mesiacoch liečby a po 6 mesiacoch liečby.

Výsledky: Priemerný vek v čase vyšetrenia bol $47,34 \pm 12,13$ rokov (20–70). Skupinu medzi 20.–30. rokom života tvorilo 7,5 % pacientov, 50,6 % pacientov patrilo medzi 31- až 50-ročných, a ostatní (41,9 %) patrili medzi 51- až 70-ročných. Priemerná dĺžka trvania choroby bola $21,32 \pm 15,61$ mesiacov (1–51 mesiacov).

Priemerná hodnota funkčnej nespôsobilosti podľa HAQ bola pred začatím podávania biologickej liečby $1,973 \pm 0,65$. Pacienti hodnotili svoj stav za posledný týždeň pred dňom vyšetrenia. Ak sme sledovali funkčný stav podľa jednotlivých položiek dotazníka HAQ, zistili sme, že najčastejšie bolo obmedzené vykonávanie prác ako je vysávanie, upratovanie alebo práce v záhrade. Najmenej bola ovplyvnená funkčná schopnosť pri činnostiach ako je postavenie sa zo stoličky a vstávanie z postele. Po troch mesiacoch liečby dochádza vo väčšine prípadov k výraznému zlepšeniu klinického stavu pacienta spojeného aj s poklesom laboratórnej aktivity. To sa odrazilo aj v zlepšení kvality života. Hodnoty HAQ po troch mesiacoch liečby klesli na 1,442 a po 6 mesiacoch liečby až na 1,07, čo bol štatisticky významný pokles. Ešte výraznejší bol pokles hodnôt VAS z pôvodných 73,2 mm pred začatím liečby na 31,4 mm po troch mesiacoch a na 26,2 mm po 6 mesiacoch liečby biologikami. Tento pokles bol tiež štatisticky významný. Zaznamenali sme aj pokles dĺžky trvania rannej stuhnutosť z pôvodných 2,5 hod pred anticytokínovou liečbou na 0,30 hod po 6 mesiacoch liečby.

Kvalita života súvisiaca so zdravím je významnou mierou ovplyvňovaná funkčnou spôsobilosťou chorých. Včasná a dostatočne účinná liečba zlepšuje nielen klinický obraz a laboratórne parametre ochorenia, ale výrazne vplýva aj na kvalitu života pacienta.

Literatúra

1. **Guyatt GH, Cook DJ.** Health status, quality of life and the individual. *Commentary.* JAMA 1994; 272(8): 630–631.
2. **Burckhardt CS.** The impact of arthritis on quality of life. *Nursing research* 1985; 34(1): 11–16.
3. **Rutten-van Molken MP-M-H.** Principles of economic evaluation in rheumatology. *Rheumatology in Europe* 1998; 27(1): 7–10.
4. **Chambers LW, McDonald LA, Tugwell, et al.** The McMaster Health Index Questionnaire as a measure of quality of life for patients with rheumatoid disease. *J Rheumatol* 1982; 9(4): 780–783.
5. **Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, et al.** The Nottingham health profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med* 1981; 15a(3): 221–229.
6. **Suurmeijer TPBM, Doeglas DM, Moum T, et al.** The Groningen activity restriction scale for measuring disability: Its utility in international comparisons. *Amer J Public Health* 1994; 84(8): 1270–1273.
7. **Ware JE, Jr.** SF36 health survey update. *Spine* 2000; 15, 25: 3130–9.
8. **Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al.** Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 137–145.
9. **Meenan RF, Gertman PM, Mason JH, et al.** The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheumatism* 1982; 25(9): 1048–1053.
10. **Steinbrocker O, Traeger CH, Battermen RC.** Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659–62.

Abstrakta přednášek

30. VÝBĚR OPTIMÁLNÍCH ZOBRAZOVACÍCH METOD U NEMOCNÝCH S ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU

Forejtová Š.¹, Peterová V.², ¹Revmatologický ústav Praha, ²Radiodiagnostická klinika, 1. lékařská fakulta UK, Praha

Cílem studie bylo porovnat přínos jednotlivých zobrazovacích metod při hodnocení akutních a chronických změn u pacientů s ankylozující spondylitidou (AS).

Metody: Bylo vyšetřeno 49 pacientů s AS. Aktivita onemocnění byla hodnocena pomocí FW, CRPa dotazníku BASDAI. Funkční postižení bylo hodnoceno pomocí dotazníku BASFI. U všech pacientů bylo provedeno rentgenologické vyšetření celé páteře. Spirální CT obratlů C2-7 bylo provedeno u 35 pacientů. 49 pacientů bylo vyšetřeno pomocí MRI bez kontrastu, a to v oblastech, které byly nejvíce postiženy dle rentgenového vyšetření. Současné vyšetření CT a MRI krční páteře bylo provedeno u 30 pacientů. MR vyšetření zahrnovalo T1 and T2 vážené obrazy (T1WI, T2WI), u 20 pacientů bylo provedeno vyšetření v sekvenci STIR s potlačení tuků. Na MRI snímcích byly hodnoceny akutní a chronické změny ve 12 vertebrálních jednotkách podle Braunova skórovacího systému [skóre akutních (ASspiMRI-a) a chronických (ASspiMRI-c) změn].

Výsledky: Rentgen zůstává stále metodou nezbytnou pro diagnózu AS. CT zobrazí lépe kalcifikace a osifikace ligament a dále kostní strukturální změny (fraktury obratlů, osteofyty, olistézu). MRI poskytuje lepší zobrazení kostní dřevě, disků, entezí, longitudinálních ligament a míchy. Akutní změny byly nejlépe znázorněny v sekvenci STIR v porovnání s T1WI and T2WI. Byla nalezena korelace mezi ASspiMRI-a v T1WI, T2WI i STIR a mezi hodnotou FW, BASDAI i BASFI. Chronické změny byly nejlépe zachyceny T1WI, zatímco T2WI a STIR sekvence prokazovaly menší citlivost zobrazení. ASspiMRI-c korelovaly dobře s věkem, s dobou od stanovení diagnózy a s dobou trvání potíží. **Závěr:** Vyšetření pomocí MRI umožňuje nepodrobnější zobrazení akutních i chronických změn v oblasti páteře u pacientů s AS. Užití sekvence STIR zlepšuje diagnostiku akutních změn, pro zobrazení chronických

změn se nejpřínosnější jeví zobrazení pomocí T1WI.
Práce vznikla s pomocí Výzkumného záměru Ministerstva zdravotnictví ČR NO: 000 000 23728.

31. HODNOCENÍ STRUKTURÁLNÍ PROGRESE U ANKYLÓZUJÍCÍ SPONDYLITIDY

Pudlač A., Revmatologický ústav Praha

Ankylozující spondylitida (AS) je systémové onemocnění s rozsáhlou muskuloskeletární manifestací. Onemocnění postihuje predominantně axiální skelet, přilehlé vazy a šlachy.

V posouzení strukturálních kostních změn, kalcifikací, osifikací a hodnocení jejich progresu je standardní metodou nativní rtg vyšetření. Progresi onemocnění hodnotí radiologické skórovací metody. Senzitivní a nejčastěji používaný je skórovací systém M-SASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Score).

Magnetická rezonance (MR) páteře je metodou volby pro posouzení měkkotkáňových struktur páteře. Využitím odlišných sekvencí v MRI dochází ke zpřesnění diagnostiky AS. Různé sekvence v zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) umožňují hodnocení skóre akutních (ASspiMRI-a) a chronických (ASspiMRI-c) změn u AS.

Otázka, zda NSA zpomalují rentgenovou progresi není zatím jednoznačně dořešena. Studie dlouhodobého kontinuálního podávání celekoxibu prokázala zpomalení progresu změn. V minulosti byly obdobné výsledky zjištěny při kontinuálním podávání phenylbutazonu. Výjimečně postavení v léčbě AS má biologická léčba s blokádou TNF alfa, která ukazuje rychle nastupující regresi změn hodnocených MRI.

32. HODNOCENÍ REVMAOIDNÍ ARTRITIDY V KLINICKÝCH STUDIÍCH

Gatterová J., Seidl Z.¹, Viták T.¹, Tegzová D., Jarošová K., Šedová L., Pavelka K., Revmatologický ústav Praha, ¹Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Revmatoidní artritida je zánětlivé chronické onemocnění, které vede k ireverzibilnímu poškození kloubu. Hodnocení morfoloogických změn a sledování progresu choroby je klíčové i z hlediska nasazení odpovídající terapie. Klasická skiografie stále zůstává zlatým standardem při hodnocení progresu RA. Při diagnostice časně RA je jednoznačně nejpřínosnější hodnocení magnetickou rezonancí. Tato moderní zobrazovací modalita velmi dobře zobrazí jak kostní edém, synovialitidu, tak povrchové destrukce.

Mezi nejučinější terapii při léčbě RA patří biologická léčba, která cíleně používá blokaci prozánětlivého cytokinu anti-TNF-alfa.

Byly sledovány 2 skupiny pacientů s dg RA. Skupina 25 pacientů s diagnózou časně RA hodnocených magnetickou rezonancí a skupina 81 pacientů s diagnózou rozvinuté RA hodnocených v ročním intervalu podle skorovacího systému Sharp-van der Heijde.

Metodika: 25 pacientů s dg. časně RA/trvání choroby do 12 měsíců/bylo vyšetřeno klinikem, bylo provedeno laboratorní vyšetření a snímky rukou a nohou. Magnetickou rezonancí byly vyšetřeny ruce. K vyšetření byl použit protokol TSE/T2W/+1W+SPIR+T1W+SPIR+T1W+SPIR+Gd-DTPA, THK3.0/0.3/U. Podle EULAR-OMERACT RA MRI referenčního atlasu byl zhodnocen kostní edém, synovialitida a eroze. Hodnocení bylo provedeno dvěma zkušenými rentgenology.

81 pacientů s dg. RA léčených adalimumabem bylo vyšetřeno klinikem, bylo provedeno laboratorní vyšetření a snímky rukou a nohou v ročním intervalu. Snímky byly hodnoceny podle skórovacího systému Sharp-van der Heijde. Bylo vypočteno TSS skóre (totální skóre podle Sharpa-součet všech erozí a zúžení štěrbin na rukou a nohou), které bylo děleno počtem měsíců trvání choroby. Progrese RA byla sledována na začátku biologické léčby a po roce. Výsledky hodnocení ročního sledování byly porovnány.

Výsledky: Při hodnocení časně RA byl u všech sledovaných negativní rtg snímek. Při hodnocení MR byl u 18 pacientů nalezen patologický náleznostní edém, synovialitida nebo drobné eroze. Radiologická progresu u skupiny 81 pacientů byla před zahájením biologické léčby adalimumabem 71,28 a po roce biologické léčby 71,92. Bez radiologické progresu bylo 74 % sledovaných resp. 60 pacientů. DAS skóre bylo na začátku léčby 6,48, po ročním hodnocení 3,79.

Závěr: Biologická léčba výrazně zpomaluje radiologickou progresi u RA.

Magnetická rezonance je nejpřínosnější zobrazovací modalita při hodnocení časně RA.

Vzniklo za podpory grantu IGA MZ ČR NR 8454-3.

REVMATOCHIRURGIE

Abstrakta vyžádaných přednášek

33. SOUČASNÉ TRENDY V REVMA TOCHIRURGII

Vavřík P., I. ortopedická klinika 1. LF UK a FN Motol Praha

V posledních letech prodělává revmatochirurgie poměrně výrazný vývoj a řadu změn, které je možno shrnout do 3 hlavních oblastí:

- změny v oblasti indikací v důsledku vývoje revmatologické terapie,
- aplikace moderních technologií v operační technice
- rozšíření spektra indikací chirurgické léčby prakticky na všechny končetinové klouby.

Vývoj v oblasti revmatologické terapie zejména nástup biologické léčby výrazně ovlivnil časování chirurgických výkonů. Podstatně méně se setkáváme se situacemi, kdy je nutno výkon odkládat pro vysokou aktivitu základního onemocnění, na druhou stranu musíme přihlížet na rytmus stále častěji užívané biologické léčby a k jejím rizikům. Opatrnost a zatím nedostatečná zkušenost, nám velí plánovat závažnější výkony mezi jednotlivými intervaly terapie, kdy je riziko potenciálních infekčních komplikací zřejmě nejmenší.

Na druhou stranu poněkud pominuly dřívější obavy z vedlejších komplikací dlouhodobě aplikované terapie MTX. Dříve požadovaný interval vysazení této terapie před větší operací se zkrátil ze 6 týdnů na 2 max. 3 týdny.

Závažným problémem zůstává výskyt těžkých septických komplikací u revmatických nemocných s mnohočetným kloubním postižením a to i bez souvislosti s operačním výkonem nebo nitrokloubním aplikacemi léčiv.

Nemocní jsou těmito stavy často bezprostředně ohroženi na životě. Přibývá případů způsobených methicilin rezistentním stafylokokem (MRSA), které vyžadují při ošetření speciální hygienický režim a drahá antibiotika. Pro běžná pracoviště, včetně klinických septických oddělení, jsou tito pacienti závažným problémem z hlediska terapie, organizace činnosti a také ekonomiky, neboť jejich léčba často stojí šestimístné částky a v současném systému není adekvátně hrazena. Situace bude vyžadovat řešení tohoto problému na celostátní úrovni. Východiskem by zřejmě bylo vytvoření jednoho superspecializovaného pracoviště s odpovídajícím organizačním, přístrojovým a finančním zajištěním.

Moderní operační postupy v ortopedii se odrážejí i v revmatochirurgii. Jsou to nejen nové materiály (termoskobky, kostní náhrady a výplně, twist-off šrouby atd.), ale i počítačová navigace a zejména artroskopie. Zatímco počítačová navigace přes nesporně perspektivní budoucnost, zatím nepřekonala své vývojové stadium, mohutný nástup artroskopie se projevil její dominancí v oblasti synovektomií. Je vhodná zejména pro časná stadia postižení s menším rozsahem ztlustění synoviální výstelky. Spolu se snaží rehabilitací, méně bolestivým poperačním průběhem a příznivějším kosmetickým efektem je tento fakt hlavním důvodem časně indikace těchto výkonů. Rozvoj této techniky dnes dovoluje poměrně snadno synovektomovat nejen koleno, ale i rameno, loket, hlezno, méně často i kyčel. Své místo má i při kontrole stavu endoprotéz nebo tak zvláštní indikaci jako je ošetření bursitidy a exostózy v oblasti úponu Achillovy šlachy. Ve světě rozšířené synovektomie drobných kloubů ruky a zápěstí u nás zatím nedosáhly většího rozšíření, neboť vyžadují extrémně drahé, choulostivé, jednoúčelové zařízení, k jehož pořízení se i ta největší pracoviště odhodlávají jen výjimečně.

Těžiště revmatochirurgie se kromě velkých kloubů dolní končetiny posunulo i na horní končetinu a ve světě vznikají specializovaná pracoviště zaměřená nejen na ruku, jak tomu bylo dříve, ale celou horní končetinu včetně ramena a lokte.

Endoprotézy ramenního kloubu zejména v cervikokapitálním provedení jsou běžným revmatochirurgickým výkonem. Postoj k náhradám jamky glenoidu je vzhledem k špatné možnosti fixace komponenty v revmatické kosti stále spíše zdrženlivý. Největší důraz je kladen na včasnou indikaci náhrady, dříve než dojde k poškození rotátorové manžety. Její rekonstrukce je složitá a funkční výsledek bývá méně uspokojivý. V oblasti lokte je hledání vhodné náhrady pro revmatiky stále na programu. Současné náhrady lokte jsou zatíženy vysokým procentem komplikací, přesto jsou

při oboustranném omezení flexe v lokti, jedinou možností jak nemocnému vrátit možnost uspokojivé sebeobsluhy.

Technický pokrok přinesl i další náhrady kloubů jako je zápěstí, drobné klouby ruky a prstů, náhrady trapezia a karpometakarpálního kloubu I. paprsku ruky, na dolní končetině náhrady hlezna a metatarsofalangeálního kloubu palce nohy.

Endoprotézami výčet revmatochirurgických operací na končetinách zdaleka nekončí. Osteotomie, dříve tak hojně dnes ustoupily endoprotézám, neboť zejména u revmatiků vykazují kloubní náhrady delší a lepší výsledky. Svůj význam však rozhodně neztratily v oblasti subtalo a oblasti nohy, kde nové fixační materiály jako skobky s tepelnou pamětí a twist-off šrouby přinesly novou kvalitu.

Podobně je tomu u artrodéz, které jsou u velkých nosných kloubů jen východiskem z nouze, na drobných periferních kloubech mohou přinést nemocnému značný prospěch. Také zde se uplatňují již zmíněné nové způsoby fixace.

Resekční a interpoziční plastiky jsou dnes spíše výjimkou. Příkladem úspěšné resekční operace stále zůstávají resekce hlaviček MTT a základního článku palce nohy. Příkladem moderní interpoziční plastiky může být zaváděná technika dočasněho keramického nebo kovového interpozita do I. MTP kloubu nohy. Na hodnocení jejího dlouhodobého přínosu je však zatím brzy.

Závěrem lze konstatovat, že přes významné pokroky v oblasti farmakologické terapie zánětlivých revmatikových onemocnění zatím význam chirurgické terapie neklesá. Posouvá se pouze načasování výkonů a jejich frekvence podle lokalizaci. Moderní technologie otvírají nové možnosti a přinášejí do celého procesu novou kvalitu.

34. MOŽNOSTI OPERAČNEJ LIEČBY BEDRA A KOLENA U REUMATIKOV (REUMOCHIRURGIA NA SLOVENSKU)

Maresch P., I. ortopedicko-traumatologická
klinika LF UK, SZU, FNŠP Bratislava

Obdobie postupného budovania revmatochirurgie na Slovensku možno definovať už súčasne so vznikom I. ortopedickej kliniky LF UK v Bratislave v roku 1922 a to v súvislosti s aktivitami jej zakladateľa prof. V. Chlumského, ktorého možno považovať svojim spôsobom za jedného z priekopníkov našej reumatológie aj vzhľadom k tomu, že v roku 1927, kedy sa ustanovil národný výbor Medzinárodného komitétu pre boj proti reumatizmu, stal sa jeho predsedom.

V skutočnosti za obsah formovania revmatochirurgie ako koncepcie spolupráce činnosti reumatológov a ortopédov na Slovensku možno označiť obdobie vedenia kliniky v Bratislave prof. J. Červeňanským. Významnou podmienkou týchto aktivít bolo otvorenie VÚRCH v Piešťanoch v roku 1953 pod vedením prof. Š. Siťaja.

Na základe spolupráce týchto osobností a oboch inštitúcií boli určení stáli konziliári – ortopédi, ktorí pravidelne dochádzali do VÚRCH, kde v spolupráci

s kolegami reumatológmi indikovali operačné výkony u reumatických pacientov, ktoré sa potom vykonávali na I. ortopedickej klinike v Bratislave. V roku 1967 bolo zriadené výskumné pracovisko ortopedických chorôb v Bratislave pri VÚRCH v Piešťanoch.

Plodná spolupráca oboch inštitúcií, ktorej výsledkami boli aj niektoré medzinárodne významné spoločné publikácie a monografie, prebieha doposiaľ.

Reumatochirurgiu možno definovať ako špecifickú symbiózu práce reumatológov a ortopédov, pričom neoddeliteľnou podmienkou dosahovania úspešných liečebných výsledkov je multidisciplinárne chápanie problematiky, čoho potrebou je aj úzka spolupráca s rehabilitačnými pracovníkmi a sociológmi.

Operačná liečba bedra u reumatikov

V zásade možno definovať operačné výkony v tejto oblasti ako profylaktické (synovectómia), rekonštrukčné (osteotómie, artrodézy) a endoprotetické (cup-artroplastika, hemiartroplastika, totálna endoprotéza).

Synovectómia – ako samostatný výkon je zriedkavý, obyčajne v spojitosti s iným typom operácie.

Osteotómia – u reumatického pacienta má oproti osteoartróze obmedzené indikácie a dnes takýto výkon aj ako paliatívny je značne diskutabilný.

Artrodéza – v dobe úspešných výsledkov endoprotetických operácií je v súčasnosti prakticky neakceptovateľná.

Endoprotetika – implantácia totálnej endoprotézy (TEP) predstavuje v súčasnosti zlatý štandard operačnej liečby pri rešpektovaní všetkých pravidiel a zákonitostí indikácie takéhoto výkonu u reumatického pacienta (vek, doba operácie, celkový stav pacienta, stav kostných štruktúr, typ implantátu, predpoklad úspešnej pooperačnej spolupráce z hľadiska rehabilitácie aj resocializácie a pod.).

Je potrebné rešpektovať niektoré charakteristiky bedrového kĺbu pri reumatoidnej artritíde (RA): artrotické zmeny bez osteofytickej reakcie, difúznou osteoporózu, protrúziu acetabula, subchondrálne defekty acetabula, u detí tendenciu k sublúxácii a ankylóze.

Špecifickú problematiku predstavuje *juvenilná reumatoidná artritída*, ktorej základom je farmakologická a rehabilitačná liečba.

Z operačného spektra na mäkkých štruktúrach by prišli dnes do úvahy limitované tenotomie so svalovým release adduktorov a psoasu v prípade ich významných kontraktúr, za účelom zlepšenia mobility pacienta.

Artrodéza bedra je kontraindikovaná vzhľadom k polyartikulárnemu progresívnemu postihnutiu.

Hemiartroplastika, v zmysle cup artroplastiky, predstavovala v minulosti východisko s núdze; z dlhodobého hľadiska prinášala následne ťažko riešiteľné problémy pri dislokácii implantátu alebo protrúzii acetabula, čo bývalo pravidlom.

Implantácia totálnej endoprotézy ostáva diskutabilná zvlášť u mladých, aktívnych pacientov a predstavuje neustály námet diskusií na odborných fórach z hľadiska medicínskeho, etického, resocializačného. Takýto výkon musí rešpektovať celkový stav pacienta ale aj lokálne podmienky skeletu (kvalita kosti, tvarové zmeny proximálneho femoru, tenký dreňový kanál femoru a.i.) spolu s dostatočným materiálo-technic-

kým zabezpečením a dostatočnými skúsenosťami pracovníka.

Významným príspevom ku zvýšeniu kvality života sa nám javia v posledných 10–15 rokoch endoprotetické operácie bedra u pacientov s *ankylozujúcou spondylartritídou* – *M. Bechtěrev*, predovšetkým po zhodnotení strednodobých výsledkov.

Zdôrazňujeme niektoré špecifiká tohto typu ochorenia, ktoré môžu hrať dôležitú úlohu pri konečnom výsledku operácie. Je potrebné rešpektovať, že sa jedná prevažne o mladých pacientov (4–5 decénium), s požiadavkami na relatívne aktívny spôsob života, čo musíme brať do úvahy predovšetkým pri výbere vhodného typu implantátu. Zvlášť vystupuje do popredia možná problematika intubácie pri celkovej anestéze vzhľadom k morfológickým zmenám v oblasti C-chrčtice.

Zaznamenávame vo všeobecnosti dobré funkčné výsledky, ústup bolesti, rýchlu osteointegráciu implantátu ale aj zvýšený výskyt tvorby heterotopických osifikácií.

Operačná liečba kolena u reumatikov

Aj v tejto anatomickej oblasti ako pri bedrovom kĺbe možno definovať operačné výkony ako profylaktické (synovectómia), rekonštrukčné (osteotómia, artrodéza) a endoprotetické (hemiartroplastika, totálna endoprotéza – TEP).

Synovectómia – predstavuje desiatky rokov úspešný typ profylaktickej operácie v správnej indikácii predovšetkým z ohľadu na časový faktor (obyčajne po 4–6-mesačnej neúspešnej konzervatívnej liečbe chronického kĺbového výpotku, bez prítomnosti deštruktívnych zmien na rtg snímke).

V poslednom období otvárajú ďalšie možnosti tohto typu operácie artroskopické techniky, aj v spojitosti s lavážou a debridement, ako paliatívnymi výkonmi.

Osteotómia – opäť musíme poznamenať, že u reumatického pacienta na rozdiel od „artrotika“ má vzhľadom ku zníženej kvalite kosti, hypotrofii svalstva a insuficiencii väzivových štruktúr len obmedzený význam a indikácie.

Artrodéza – predstavovala v minulosti aj v našich podmienkach spôsob riešenia pri významných deštrukciách a instabilitách a zabezpečovala nebolestivý, stabilný, zaťaženia schopný kĺb. V súčasnej ére úspešných endoprotéz aj v tejto oblasti, má len obmedzené indikácie (kontraindikácia aloplastiky, prípadne ako riešenie jej zlyhania).

Endoprotetika – v súčasnosti predstavuje v správnej indikácii štandardný a úspešný spôsob riešenia deformity, bolesti a obmedzenia pohybu kolena u reumatického pacienta.

V minulosti používané hemiartroplastiky (McIntosh-vitalium, porcelán zn. Huporal – Huraj a.i.) boli postupne nahradzované novými druhmi hemiartroplastických implantátov.

Podobne aj v oblasti totálnych endoprotéz kolena (ako aj iných kĺbov) zaznamenávame stále nové druhy konštrukcií a materiálov.

V každom prípade možno zdôrazniť, že pri správnej indikácii, type implantátu a zvládnutí operačnej techniky ako aj pooperačnej starostlivosti predstavujú endoprotetické výkony významné zlepšenie kvality života reumatického pacienta.

Záverom si dovoľujeme opäť zdôrazniť, že podmienkou úspešných výsledkov na poli reumatocirurgie je akceptovať reumatické ochorenie ako systémové postihnutie, vyžadujúce si multidisciplinárny prístup, pritom s prísne diferencovaným liečebným režimom pre každého jednotlivého pacienta. Operačný výkon v týchto kontenciách treba chápať nie ako posledný, ale ani nie ako samospasiteľný spôsob liečby; musíme nájsť optimálny výkon, v optimálnom čase, pri vhodnom type pacienta u erudovaného operatéra.

Potom budeme môcť vyvrátiť skeptický výrok Bernarda J. Comroea z roku 1944: „The surgery of chronic arthritis has been called patchwork surgery“ a naplniť vyjadrenie Richarda Coombsa z roku 1990: „No operation has done more alleviate human suffering than hip replacement.“

Abstrakta prednášiek

35. REKONSTRUKCE ZÁPĚSTÍ U PACIENTŮ S REVMA TOIDNÍ ARTRITIDOU

Veigl D., Pech J., Popelka S., I. ortopedická klinika 1. LF UK Praha, FN Motol

Základným anatomickým predpokladom funkcie ruky je zachováni jejého osového postavení pro správnou funkci šlach. Pro revmatoidní artritidu je typická tzv. kolapsová deformita zápěstí. Dle užívané klasifikace Schulthess klinik pro předpověď progresu změn revmatické ruky 50 % pacientů jeví tendenci ke vzniku této deformity. Jedná se o ulnárně a palmárně subluxované nestabilní a bolestivé zápěstí, obvykle doprovázené caput ulnae syndromem. Ulnární translokace karpu je sledována radiální deviací metakarpů a kompenzační ulnární deviací prstů ruky. Současně dochází k luxaci šlach extenzorů do intermetakarpálních prostorů.

Jako základ ošetření revmatické ruky považujeme recentraci a stabilizaci karpu. Toto řešení nám poskytuje radiolunární a radioscapolunární dēza, totální dēza karpu nebo případně náhrada zápěstí endoprotézou. Při indikaci rekonstrukce zápěstí je nutné zvážit nejen klinický a rentgenologický pohled na zápěstní kloub, ale i potřeby a věk pacienta, aktivitu onemocnění, typ destrukce a její potenciální vývoj. Teprve se stabilním a nebolestivým zápěstním kloubem pokračujeme s následnými výkony na MCP kloubech s korekcí ulnárního driftu a event. PIP kloubech. Takovéto načasování výkonů nám současně zamezí recidivě ulnárního sklonu prstů ruky.

36. SÚČASNÉ MOŽNOSTI RIEŠENIA REVMA TOIDNEJ PREDNEJ NOHY

Pravda L., Ortopedicko-traumatologické oddelenie, Nemocnica A. Wintera, Piešťany

Termín reumatoidná predná noha zahrňuje súbor typických deformít – oploštená pozdĺžna a priečna klenba, valgózne palce, luxácie metatarzofalangeál-

ných klbov, kladivkové prsty, kožné zmeny – burzitídy, kalozity, ktoré sa kombinujú v rôznych variáciách, a ktoré pacientom výrazne limitujú chôdzu.

Od roku 1989 do 2005 sme na ortopedicko-traumatologickom oddelení v Piešťanoch odoperovali 484 pacientov s typickými deformitami prednej nohy.

Do roku 1993 sme u 75 pacientov použili Hoffmannovu resekčnú artroplastiku všetkých metatarzofalangeálnych klbov. U ostaných 409 pacientov sme použili kombináciu artrodézy prvého metatarsofalangeálneho klbu a resekčnej artroplastiky MTP II až V, čo používame doteraz, pričom sa menil spôsob artrodézy od skrížene zavedených Kirschnerových drôtov, ťahových cerkláži až po súčasne používané pamäťové skoby.

K hodnoteniu výsledkov operácií sme brali do úvahy subjektívny pocit pacienta a hodnotiaci systém podľa Gainora, ktorý zahrňa vzdialenosť, ktorú je pacient schopný prejsť, či pritom potrebuje nejakú pomôcku, aké topánky nosí, aký je kozmetický efekt a či má bolesti.

Z dlhodobého hľadiska boli výrazné rozdiely medzi pacientami operovanými resekčnou artroplastikou a pacientami operovanými kombináciou artrodéza a resekcia hlavičiek MT II-V. Výborné výsledky v prvej skupine po 1 roku od operácie boli u 95 % pacientov, po 5 rokoch u 62 %. V druhej skupine to bolo 99 % versus 92 %. V skupine s resekčnou artroplastikou došlo prakticky u všetkých pacientov k recidive valgózneho postavenia prstov. V zásade ale možno povedať, že operácia priniesla benefit každému operovanému pacientovi.

Operácie reumatoidnej prednej nohy jednoznačne patria medzi úspešné operácie aj z pohľadu pacienta aj z pohľadu operatéra. Pomáhajú získať dôveru pacienta k reumochirurgickým výkonom.

37. OPERAČNÍ ŘEŠENÍ DEFORMIT MCP KLOUBŮ U REVMA TICKE RUKY

Deduch J., Kunovský R., Moster R., Otiepka P., I. ortopedická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Autoři ve své přednášce prezentují možnosti operačního řešení deformit metakarpofalangeálních kloubů u pacientů s revmatoidní artritidou. Podrobné hodnotí výsledky náhrad metakarpofalangeálních kloubů u pacientů operovaných v letech 1988–1998 na I. ortopedické klinice v Brně. Zkontrolovali 34 pacientů, u 8 pacientů operovali oboustranně, v souboru bylo 31 žen a 3 muži. Celkem bylo implantováno 118 endoprotéz Rubena II. Průměrná doba sledování od operace byla 8 roků a 2 měsíce. Při vyšetření posuzovali subjektivní potíže pacientů, rozsah aktivní hybnosti metakarpofalangeálních kloubů a stupeň ulnárního driftu. Dlouhodobé pooperační výsledky ukazují zvětšení rozsahu aktivní hybnosti se snížením deficitu extenze metakarpofalangeálních kloubů, zmenšení ulnárního driftu. Subjektivně bylo s operací spokojeno 25 pacientů, 9 pacientů pouze částečně, zásadně nespokojen nebyl žádný pacient. Autoři konstatují, že náhrada

metakarpofalangeálních kloubů vede k dlouhodobému zlepšení funkce ruky.

38. ARTROSKOPICKÁ SYNOVEKTOMIE ZÁPĚSTÍ U REVMATIKŮ

Pilný J., Kubeš J., Ortopedické oddělení, Krajská nemocnice Pardubice

Autor hodnotí 23 zápěstí, u kterých provedl artroskopickou synovektomií zápěstí. Pacientů s RA bylo 14, psoriázu 3 a JRA 6. U 6 pacientů byla provedena synovektomie (VAPR), u 15 pacientů synovektomie a resekce triangulofibrokarilaginózního komplexu. U dvou pacientů byla kromě synovektomie provedena fenestace ganglia. Pacienti byli zhodnoceni po 4 týdnech, půl a jednom roce (13 pacientů).

Při hodnocení bolesti po 4 týdnech mělo 16 pacientů ústup bolesti, zlepšeno bylo 5, stejný stav byl u 2. Žádný se nezhoršil. Po půl roce bylo 18 pacientů bez obtíží, zlepšení byli 3, 2 byli stejní a zhoršení neudával žádný. Po roce bylo 9 pacientů bez bolesti, 2 zlepšení, 2 udávali stejné obtíže a žádný se nezhoršil. Při hodnocení známek zánětu po 4 týdnech od operace mělo 16 pacientů ústup obtíží, 6 bylo stejných a 1 byl zhoršen. Pokud jsme hodnotili po 1 roce mělo 21 pacientů ústup známek zánětu 2 byli stejní a žádná nebyl zhoršen. Při hodnocení po 1 roce nemělo zánětlivé známky 11 pacientů a 2 byli stejní jako před operací. Při hodnocení rozsahu pohybů bylo po 4 týdnech 12 pacientů zlepšeno, 10 stejných a jeden zhoršen. Při hodnocení po půl roce mělo 16 pacientů pohyb zlepšen, 7 mělo rozsah pohybů stejný a žádný nebyl zhoršen. Při hodnocení pohybů po 1 roce mělo 7 pacientů pohyb zlepšen a 6 mělo pohyb stejný. Nikomu se pohyb nezhoršil. Při subjektivním hodnocení pacientem bylo po 4 týdnech 18 zlepšeno, 5 stejných a žádná se nezhoršil. Při hodnocení po půl roce bylo subjektivně 20 pacientů zlepšeno, 3 byli subjektivně stejní a žádný se nezhoršil. Při hodnocení po roce 11 pacientů zlepšeno, 2 byli stejní a žádný se nezhoršil.

Artroskopická synovektomie zápěstí je miniinvazivní metoda, která dokáže dobře zhodnotit stav kloubních struktur s dobrými výsledky po 1 roce od výkonu. Vyžaduje však speciální vybavení a zkušenosti operátora.

39. NOVÉ POSTUPY PŘI LÉČBĚ ONEMOCNĚNÍ TMK

Paska J.¹, Hirjak D., Machoň V.¹, Jiráček P.¹, Kocum P.¹, ¹Nemocnice na Homolce

V rámci nových poznatků, zkušeností a rozsahu problematiky jednotlivých lékařských disciplín se v posledních letech stále více ukazuje výhoda interdisciplinární spolupráce v oblastech úzce specializovaných problémů. Typickým příkladem je onemocnění temporomandibulárního kloubu. V této lokalizaci se nepochybně setkává zájem ORL specialistů, stomatologů a stomatochirurgů, neurochirurgů, neurologů, rehabilitačních lékařů, fyzioterapeutů a v neposlední řadě revmatologů. Z tohoto důvodu vznikl v Nemocnici Na

Homolce Evropský projekt komplexní terapie TMK za účasti výše uvedených specialistů.

Přednáška s názvem „Nové postupy při léčbě onemocnění TMK“ si klade za cíl informovat revmatology o komplexnosti léčby těchto onemocnění, o nutnosti mezioborové spolupráce v řešení těchto pro pacienty někdy významně limitujících a stresujících obtíží a zejména o konkrétních možnostech léčby, včetně v České a Slovenské republice zatím výjimečného výkonu – totální náhradě čelistního kloubu. V úvodu přednášky bude zrekapitulována relevantní anatomie, fyziologie a biomechanika TMK, popsány a rozděleny jeho patologické stavy a možnosti jejich konzervativní léčby. Poté bude navázáno miniinvazivními metodami – jak diagnostickými, tak terapeutickými (artroskopie, artrocentéza). Jejich výsledky a postupy budou dokumentovány obrazovou přílohou. Po vyčerpání všech dosud dosažitelných terapeutických možností a v případě splnění jasně definovaných indikací, se otevírá nová cesta vysoce efektivní chirurgické léčby s téměř okamžitým efektem pro pacienta – totální náhrada TMK. Týká se jak pacientů s těžkými artrotickými změnami až ankylózou, tak i pacientů s extrémními bolestmi v oblasti TMK. Dobře indikovaní pacienti mají pozitivní výsledek jak ve smyslu funkčním, tak prakticky okamžitou úlevu od bolesti.

Součástí přednášky bude schéma operačního postupu totální náhrady TMK a výsledky léčby našich pacientů.

40. OPERAČNÍ ŘEŠENÍ METATARSALGIE U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU

Otiepka P., Kunovský R., I. ortopedická klinika FN u sv. Anny v Brně

Přednáška hodnotí výsledky operace sec. Hoffmann u pacientů s pes transversoplanus operovaných na I. ortopedické klinice FN u sv. Anny v Brně v letech 1990–2005. Všichni pacienti byli léčeni pro séropozitivní revmatoidní artritidu a dlouhodobě užívali kortikoidy. V našem souboru jsme operovali 85 pacientů, 78 žen a 7 mužů, průměrného věku 59 let. Uvádíme subjektivní hodnocení operačních výsledků, hodnocení bolesti, problémů s obuví, funkce nohy při chůzi a možnost stole na špičce. K hodnocení užíváme Gainorovo funkční skóre. U řady pacientů s revmatickou deformitou nohy byla resekce hlaviček metatarzů doplněna operací sec. Keller pro hallux valgus. Přednáška zároveň zmiňuje komplikace s hojením rány, ukazuje neúspěchy operace a jejich řešení.

41. PŘEDOPERAČNÍ PŘÍPRAVA NEMOCNĚNÍ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU

Horák P.¹, Gallo J.², ¹III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, ²Ortopedická klinika FN a LF UP Olomouc

Bezprostřední předoperační hodnocení zahrnuje anamnézu a fyzikální vyšetření s vyhodnocením rizika

nemocného, s hodnocením postižení krční páteře a anesteziologického rizika. Vyloučení a léčba potenciálního zdroje infekce je před ortopedickými výkony nutností. Laboratorní vyšetření zahrnuje analýzu moče, elektrolytů, glykémie, urey, kreatininu, krevního obrazu a skupiny, koagulační parametrů, vyloučení asymptomatické močové infekce a provedení laboratorních testů dle specifické situace. Složitou otázku představuje podávání léčiv.

Kortikoidy: dlouhodobé podávání vede k supresi nadledvin. Doporučuje se podat 100 mg Hydrocortizonu i.v. nebo kontinuální peroperační podávat hydrocortizonu i.v. 10 mg/h. Druhý pooperační den se podává 50 % dávky podané 1. den. NSA: je třeba vysadit nejméně 3 poločasy před plánovaným výkonem COX-2 vyžadují opatrnost zejména u nemocných s kardiovaskulárním rizikem a poruchou funkce ledvin. Ve většině případů nebude indikované přerušení léčby Methotrexatem. Vynechání dávky MTX týden před a týden po výkonu se doporučuje u starších, v případě renální insuficience, nedostatečně kontrolovaného diabetu, při chorobách plic a jater, abúzu alkoholu a v případě užívání více než 10 mg Prednisonu denně SAS, Azathioprin se doporučují vysadit několik dní před výkonem Leflunomid doporučují někteří autoři vysadit dva týdny před elektivní operací a nasadit znovu 3 dny po výkonu. Antimalarika vzhledem k dlouhému tkáňovému poločasu není efektivní vysazovat. Většina retrospektivních dat neprokazuje zvýšení operačního infekčního rizika u nemocných užívajících anti-TNF α . V případě infliximabu je racionální elektivní výkon směřovat do období mezi dvěma infuzemi. Vzhledem k dostupným údajům se doporučuje v případě etanerceptu a adalimumabu nepodávat léčbu týden před a týden po operačním výkonu.

PEDIATRICKÁ REVMATOLOGIE

Abstrakta vyžádaných přednášek

42. RŮST U DĚTÍ S JUVENILNÍ IDIOPATICKOU ARTRITIDOU

Hoza J., Klinika dětí a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha

Růst je složitý multifaktoriální proces, který je z velké části dán geneticky. Realizace genetické informace vyžaduje kontrolu mobilizace a utilizace energie, je koordinována biochemickými a fyziologickými regulačními mechanismy. „Růstový program“ dítěte může být narušen různými vlivy, mezi které patří i chronická zánětlivá choroba jakou je juvenilní idiopatická artritida (JIA). U těchto dětí je udržení růstové aktivity ovlivňováno četnými vlivy: léčba glukokortikoidy, nutriční stav, endokrinní funkce a další. V poslední době se nejvíce pozornosti věnuje reakci rostoucího organismu na zánětlivé mediátory. Růstové abnormality popisované u dětí s chronickou zánětlivou chorobou jsou často spojeny s opožděným začátkem pohlavního zrání a alterací kostního vývoje. Roste počet důkazů, že převaha prozánětlivých cytokinů v séru a v synovii u pacientů se zánětlivými chorobami koreluje s aktivitou JIA. Jde zejména o IL-1 β , TNF α a IL-6 (1). Tyto prozá-

nětlivé cytokiny mohou ovlivňovat růst dítěte jak systémovým, tak lokálním účinkem na růstovou ploténku dlouhých kostí a páteře.

Klíčovou roli pro růst hraje **růstová ploténka**. Jde o tenkou vrstvu chrupavky na rozhraní epifýzy a metafýzy dlouhých kostí a pod kloubní ploškou obratlů. Skládá se z chondrocytů a extracelulární matrix. Charakteristickým znakem enchondrálního kostního růstu je periferní souhra časového a prostorového uspořádání chondrocytů v růstové ploténce, kde dozrávají přes různá maturační stadia ve fixní poloze. Bezprostředně po ukončení dělení a uspořádání do sloupců souběžných s dlouhou osou kosti, chondrocyty hypertrofují, přibývá endoplazmatického retikula a hypertrofuje Golgiho aparát, díky tomu narůstá matrix. Rychlost růstu kosti do délky je podmíněna komplexem souhry proliferativní kinetiky, velikosti proliferativního pole, syntézy matrix a velikosti hypertrofujících chondrocytů. Kontrola průběhu těchto procesů je v současné době stále nejasná ale množí se informace o modulačních zevních vlivech jakými jsou zánětlivé cytokiny. V průběhu závěrečné diferenciaci kolagenní matrix mineralizuje a definitivní uspořádání kosti umožní vaskulární invaze z dřene metafýzy a souhra osteoklastů a osteoblastů. Během růstového období rychlost tvorby růstové chrupavky a její remodelace v kost je v rovnováze a tak šíře růstové ploténky je konstantní. Ke konci růstové periody se ploténka ztenčuje až zaniká (2). Původní názor, že ukončení růstu je charakterizováno zánikem růstové chrupavky a splnutím metafýzy s epifýzou jako následek systémové kontroly, se v současné době mění. Soudí se, že regulace aktivity růstové ploténky je vnitřní (intrinsic) a její zánik následuje po ukončení růstu (3).

Růstový proces je ovlivněn komplexem lokálních a systémových autokrinních a parakrinních vlivů. Patří mezi ně: deriváty vitamínu D, androgeny, fibroblastový růstový faktor a kostní morfogenní protein spolu s dalšími členy rodiny transformátorů růstu. Nejvíce je poznána funkce růstového hormonu (RH) a insulin-like růstového faktoru 1 (IGF-1). Oba ovlivňují růst na duálním principu. RH působí přímo na germinální zónu prekurzorů růstové ploténky stimulací diferenciaci chondrocytů a následně vyvolá lokální produkci IGF-1. Lokálně tvořený IGF-1 indukuje klonální expanzi sloupců chondrocytů k tvorbě autokrinních/parakrinních látek. Jde zejména o peptid podobný parathormonu, který má největší vliv na enchondrální růst (4).

Mezi nejdůležitější regulátory kontroly longitudinálního růstu přímým ovlivněním růstové ploténky patří pohlavní hormony. Receptory androgenů a obou estrogenů (ER α a ER β) se nacházejí v růstové ploténce a je prokázáno, jde o přímou regulaci procesů v této struktuře. Růstová ploténka je schopna steroidogeneze a aromatizace. Význam této schopnosti není zatím jasný. Je ale jisté, že hlavním hormonem kontrolujícím akceleraci růstové ploténky a také její zánik u obou pohlaví je estrogen. Nízká hladina stimuluje proliferaci a vysoká jí inhibuje.

Porucha růstu (malý růst, pod 2 SD nebo pod 3 percentil předpokládané výšky) u dětí s JIA je popisován u 11 % až 41 % dětí se systémovou formou JIA. Ve vlastní sestavě 200 dětí s JIA (všechny formy) byla

definitivní výška pod 2 SD ve srovnání s predikovanou výškou u 12 % dětí (5). Ve většině publikací tohoto typu se uváděla jako hlavní příčina poruchy růstu léčba glukokortikoidy. V jiné sestavě dětí s JIA sledovaných pro poruchu růstu se ale ukázalo, že u 30 % dětí s JIA léčených glukokortikoidy, u kterých byla léčba pro remisi ukončena před pubertou, se nedostavil pubertální růstový spurt (6). Je rozdíl mezi frekvencí poruchy růstu u jednotlivých forem JIA. Zatímco u systémové formy JIA je často popisována celková porucha růstu, u oligoartritidy jde o lokální růstovou poruchu v místě postiženého kloubu. Vliv lokální hyperémie na kloubní části ploténky není přesvědčivě prokázán. Je prokázáno, že lokální injekce kortikoidů do postiženého kloubu vede k depresi růstu kontralaterální končetiny. Děti s JIA a těžkou růstovou retardací mají normální pulzatilní sekreci RH ale nízkou hladinu IGF-1, podobnou jako u IGF-1 rezistence. Léčba dětí s JIA a poruchou růstu syntetickým růstovým hormonem ukázala, že při vysoké aktivitě nemoci bylo nutno podávat vyšší dávky k udržení růstové aktivity. I četné studie sledující závislost aktivity nemoci s vysokou produkcí prozánětlivých mediátorů je v přímé úměře k růstové retardaci. U systémové JIA je v remisi zřetelná normalizace růstové rychlosti. Podobné zkušenosti uvádějí nové studie, kdy anti-TNF léčba vedla k remisi a současně k růstové akceleraci bez ohledu na spotřebu glukokortikoidů (7). Je tedy zřejmé, že cytokiny mají vliv na vznik poruchy růstu prostřednictvím systémového působení i lokálním ovlivněním funkce růstové ploténky.

Systémový vliv vysoké hladiny cytokinů byl prokázán na modelech transgenních zvířat, jak IL-6, tak i TNF α tlumí růstovou aktivitu. Mechanismus účinku je nepřímý, je zprostředkován ovlivněním IGF-1, hladina RH zůstává normální. Významnou roli hraje i hladina IGF vazebního proteinu IGFBP-3, který rozhoduje o poločase aktivity IGF-1. Podobné výsledky byly dosaženy i v experimentech s IL-1 β (8).

Pokud se týče **lokálního vlivu**, je zatím mnoho studií, které dokumentují destruktivní vliv prozánětlivých cytokinů na kloubní chrupavku. Jen málo je studováno tento efekt u růstové chrupavky. Předpokládá se průnik těchto cytokinů ze synoviální tkáně kloubu nebo z výpotku k příslušné vrstvě růstové ploténky. IL-1 β a TNF α inhibují expresi četných genů kodujících chondrocyt-specifických molekul včetně kolagenu IX, XI a agreganu. V jiných studiích IL-1 β indukoval v závislosti na výši jeho hladiny syntezu DNA v chondrocytech růstové ploténky krys. To by mohlo vysvětlovat přerůst končetiny s nemocným kloubem u dětí s JIA. V jiném pokusu TNF α indukoval apoptózu v kultuře kuřecích chondrocytů, stejně tak redukoval syntézu proteoglykanů. Oba výše uvedené cytokiny působí synergicky a inhibují longitudinální růst fetálních krysí metatarzálních kůstek (9). Méně jasná je role IL-6 a celé škály jeho cytokinových podjednotek včetně signálních molekul typu gp 130. Inhibiční vliv na proteoglykany nebyl tak přesvědčivý jako u protizánětlivých cytokinů ale autoři studií upozorňují na to, že mohlo jít o problém absence IL-6 solubilního receptoru. Další studovaná podjednotka této skupiny je onkostatin M (OSM), který byl nalezen v synoviální tekutině

pacientů s JIA. OSM může indukovat poškození růstové chrupavky, proteoglykanovou depleci a ztrátu integrity matrix. Je možné, že OSM zvyšuje nebo modifikuje autokrinní efekt IL-1 na chondrocyty růstové ploténky. Následkem je ztráta proteoglykanů růstové chrupavky, dezorganizace a konečná růstová abnormalita.

Role signálních molekul Sox9 (regulační faktor diferenciace chondrocytů a formace chrupavky), obou receptorových molekul TNF α , pohlavních hormonů, IGF-1 signální kaskády, se studují a lze očekávat do budoucna, že tyto poznatky se uplatní i v léčebné strategii (9).

Poruchy růstu u dětí s JIA jak systémové, tak lokální mají významný dopad na kvalitu života, proto jim musíme věnovat pozornost v komplexu péče.

Literatura

1. **Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, Bingol G, Antmen B.** Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2001; 20: 30–5.
2. **Kronenberg HM.** Developmental regulation of the growth plate. Nature 2003; 423: 332–6.
3. **Nilsson O, Baron J.** Fundamentals limits on longitudinal bone growth: growth plate senescence and epiphyseal vision. Trends Endocrinol Metab 2004; 15: 370–4.
4. **Reinecke M, Schmidt AC, Heyberger-Meyer B, Hunziker EB, Zapf J.** Effect of growth hormone and insulin-like growth factor I (IGF-1) on the expression of IGF-1 messenger ribonucleic acid and peptide in rat tibial growth plate and articular chondrocytes *in vivo*. Endocrinology 2000; 141: 2847–53.
5. **Havelka S, Hoza J.** Zánětlivé choroby pojiva u dětí. Avicenum Praha 1989; vyd.1., s. 61–65.
6. **Simon D, Lucidarme N, Priour A-M, Ruiz J-C, Czernichow P.** Treatment of growth failure in juvenile chronic arthritis. Horm Res 2002; 25(Suppl 1): 28–32.
7. **Tynjala P, Lahdene P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V.** Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1044–1049.
8. **DeBenedetti F, Meazza C, Oliveri M, et al.** Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile arthritis. Endocrinology 2001; 142: 4818–26.
9. **MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF.** The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2006; 45: 11–19.

43. ASOCIÁCIA ČI KOEXISTENCIA JUVENILNEJ IDIOPATICKEJ ARTRITÍDY S INÝMI AUTOIMUNITNÝMI CHOROBAMI?

Košková E., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Autoimunitné choroby vznikajú ako dôsledok nadmernej tvorby protilátok alebo autoreaktívnych T lymfocytov, ktoré vyvolávajú stav autoagresie, čiže poškodzovanie vlastných tkanív a ich štruktúru. Autoimunitné choroby môžu postihovať viac orgánov (systémové) alebo len určitý orgán (orgánovošpecifické).

Údaje o výskyte inej orgánovošpecifickej autoimunitnej choroby ako je tyreoiditída, celiakia, vitiligo, oofori-

tída v priebehu reumatoidnej artritídy (RA), Sjögrenovho syndrómu (SS), systémového lupusu erytematosus (SLE), polymyozitídy a juvenilnej idiopatickej artritídy (JIA) sa objavujú v literatúre sporadicky. Na úlohu genetických faktorov pri vzniku JIA a iných autoimunitných chorôb poukázali tak štúdie dvojčiat ako aj familiárne štúdie.

Predispozícia k objaveniu sa inej autoimunitnej choroby ako je JIA sa potvrdila v prípade Hashimotovej tyreoiditídy u príbuzných prvého stupňa (16,1 %) a 2. stupňa (10,6 %)(1). Ďalšie známe faktory, ktoré môžu viesť k vzniku autoimunitného ochorenia sú rôzne imunodeficity či už vrodenej a adaptačnej imunity, poruchy zložiek komplementu a primárne deficity imunoglobulínov (Ig). E. Sarmiento a spol. našli u 152 jedincov s primárnym deficitom Ig autoimunitné ochorenie až u 35 (23 %). Najväčší výskyt autoimunitnej choroby mali jedinci so združeným imunodeficitom (37 %), so selektívnym IgA deficitom (25,5 %) a napokon s deficitom niektorej subtriedy IgG (12,5 %). Primárny imunodeficit IgA bol asociovaný s autoimunitnými chorobami štítnej žľazy, pernicióznou anémiou, Addisonovou chorobou a diabetes mellitus (2).

Tyreoiditída a JIA

Častejší výskyt tyreoiditídy u pacientov s RA, SS, SLE je známy od počiatku 60. rokov minulého storočia. Porucha funkcie štítnej sa popisuje takmer u 10 % pacientov s RA, kým autoimunitné ochorenie štítnej žľazy sa našlo takmer u 13 % pacientov. Pôvodne popísaná tyreoiditída u pacientov s RA v súvislosti s liečbou D-penicilamínom sa nepotvrdila. Vyššia frekvencia autoimunitného zápalu štítnej žľazy až 14 % bola pozorovaná u pacientiek s oligoartikulárnou formou JIA (3). Na častý výskyt autoimunitného zápalu štítnej žľazy a jej zníženú funkciu a výskyt celiakie u pacientov s JIA upozornili nedávno talianski autori. Vyšetřili 151 pacientov, z ktorých autoimunitnú tyreoiditídu našli u 17 pacientov (11,9 %), subklinickú hypotyreózu malo 14 pacientov (9,3 %) a celiakiu 10 pacientov (6,6 %)(4).

Kazuistika: U 17 r. pacientky s rodinnou anamnézou Hashimotovej tyreoiditídy u matky a babky sa v 9 r. života objavila obojstranná predná uveitída s vývojom panuveitídy s následným glaukómom I. oka, pre ktorý bola indikovaná implantácia šošovky (1999). Pri vyšetrení u nás bola zistená pozit. antinukleárnych protilátok, parciálny deficit IgA. Imunogeneticky sa zistila prítomnosť A2, A11, B 44, B35, Cw4, DR 4,11, 52,53, DQ 3. Od r. 1999 bola nastavená na enzymoterapiu, počas ktorej došlo k stabilizácii očného nálezu. Vo veku 12. rokov sa zistila difúzna hyperfunkčná struma s autoimunitným postihnutím, pre ktorú v tom istom roku bola urobená strumektómia. Trvale je na substitučnej liečbe Euthyroxom. V priebehu pol roka po strumektómii sa objavila monoartritída pr. členku. Po lokálnej instilácii Diprophosu a NSA liečbe sa stav prechodne zlepšil, ale pre recidívu artritídy sme zaviedli do liečby MTX, po ktorom došlo k ústupu artritídy. Ostatný rok sú v popredí časté infekty dýchacích ciest a preto sme MTX z liečby po 2 rokoch vysadili. Trvá selektívny IgA imunodeficit (0,15 g/l), vyšetřenie bunkovej imunity nesvedčí pre poruchu. T.č. je stav stabilizovaný, artritídu nemá, dlhodobe berie enzymoterapiu

Predpokladáme, že u našej pacientky ide o koexistenciu JIA a Hashimotovej tyreoiditídy, ktorá sa preniesla po ženskej línii.

Celiakia a JIA

Na koexistenciu polyartritídy a vilóznej atrofie mukózy tenkého čreva v detskom veku upozornila už v 1980 A. Prier a spol. (5). Artritídu kolien a členkov popísal R.S. Pinals v r. 1986 u 15 r. dievčaťa, u ktorého až o 3 r. po objavení sa artritídy diagnostikovali celiakiu. U tejto pacientky bezgluténová diéta navodila kompletný ústup artritídy (6). Incidencia celiakie sa v Európe pohybuje od 0,3–3 deti na 1000 živonarodených detí, z toho v asociácii s ostatnými reumatickými chorobami sa odhaduje frekvencia od 0,4–2 %. V Holandsku sledovali prevalenciu celiakie u pacientov s JIA, ktorá sa pohybovala okolo 1,5 %. Autori však upozornili na častý výskyt celiakie (až 7 %) u detí s Downovým syndrómom (7). Vyššiu incidenciu celiakie našli u pacientov s JIA v porovnaní s kontrolnou populáciou v Taliansku. Celiakiu potvrdili Stagi S. a spol. u 10 (6,6 %) zo 151 pacientov s JIA (4). Diagnostika celiakie je založená na dôkaze antigliadínových a endomysialných protilátok a potvrdená histologickým nálezom vilóznej atrofie mukózy proximálnej časti tenkého čreva. U pacientov s JIA sa našla častejšia prítomnosť anti-gliadínových protilátok IgA alebo IgG, ibaže sa ukázalo, že tieto nemali prediktívnu hodnotu pre prítomnosť celiakie. Tento nález sa vysvetľuje skor nešpecifickou imunitnou stimuláciou ako zvýšenej črevnej permeability indukovanej liečbou NSA (8). V ostatných rokoch sa uprednostňuje určovanie protilátok proti tkanivovej transglutamináze IgA, ktoré majú tak vysokú špecifitu ako aj senzitivitu. Navodenie remisie artritídy pri bezgluténovej diete referovali viacerí autori. Artritída je vzácna u pacientov, ktorí majú bezgluténovú diétu.

Spektrum klinických príznakov celiakie je široké, môže byť malabsorpcia, hnačky, ale aj zápcha, anémia, aftózna stomatitída, vaskulitída kože, porucha rastu, oneskorený nástup puberty. Známe sú prejavy poruchy kostí ako bolesti, pseudofrakčúry, osteomalácia. Laboratórne sa zisťuje hypokalcémia, hypofosfatémia, zvýšená aktivita alkalickéj fosfatázy. Pacienti s artritídou môžu mať asymptomatickú celiakiu, ktorá sa diagnostikuje až niekoľko rokov od objavenia sa artritídy (9). U detí epizóda hnačky často predchádza artritídou a býva liečená ATB. Nakoľko je prítomnosť imunokomplexov častá u pacientov s celiakiou, uvažuje sa, že artritída sa môže objaviť sekundárne absorpciou imunokomplexov, alebo protilátok proti poškodenej črevnej mukóze. Na patogenézu celiakie ako aj ostatných autoimunitných chorôb sa môžu podieľať spoločné haplotypy HLA B8, DR3.

Kazuistika: 16 r. pacientka je od 8. mesiaca života na bezlepkovej diete pre zistenú celiakiu. Od malička trpela na časté infekty dýchacích ciest, laryngitídy a tracheobronchitídy. Od 8. r. života je liečená ortopédom pre ťažkú dextroskoliózu, nosí korzet. V 12. r. života jej opuchol ukazovák pr. ruky, v priebehu ďalších týždňov jej opuchli ďalšie kĺby prstov rúk a nôh. Objektívne je nápadný astenický habitus. Artrologicky sú prítomné symetrické artritídy MCP 2 a PIP 2 kĺbov rúk ako aj MTP2 a PIP 2 oboch nôh. FW je trvale

nízka, krvný obraz, pečeňové testy a Ig sú v norme. Imunologicky bol prítomný vysoký titer reumatoidných faktorov, antinukleárne protilátky boli negat. Vyšetrenie HLA A,B,C markerov ukázalo prítomnosť HLA **A2, B8, 35**, Cw-. Denzitometrické svedčí pre známky osteopénie v oblasti chrbtice. Spočiatku bol zavedený do liečby Napsyn, neskôr pridaný Sulfasalazin EN. Vzhľadom na nedostatočnú klinickú supresiu artritídy pridávame v ďalších mesiacoch do bazálnej liečby MTX, instilujeme postupne do MCP 2 kortikoidy a pridávame rekalcifikačnú liečbu. Napriek tejto liečbe progredoval klinický a rtg nález a postupne sa objavili erózie MCP 2 l.sin. a cystoidné prejasnenie a erózie MTP 5 oboch nôh. V jan. 2006 si začala sťažovať na bolesť I. bedrového kĺbu, USG bola verifikovaná koxitída. Urobená punkcia a aplikácia kortikoidu do kĺbu, po ktorej klinické príznaky ustúpili. V máji 2006 celotelová scintigrafia skeletu ukázala normálny nález na veľkých kĺboch. Kontrolné denzitometrické vyšetrenie v marci t.r. ukázalo normálnu kostnú hustotu vzhľadom na vek a pohlavie. Hodnoty kostnej hustoty sa u našej pacientky normalizovali po nastúpení menarché v 15. roku života a 3 roky trvajúcej rekalcifikačnej liečbe.

Z rodinnej anamnézy: matka a sestra majú celiakiu. U našej pacientky klinický obraz, prítomnosť reumatoidných faktorov ako aj rtg nález spĺňajú kritériá séropozitívnej JIA (10). Naproti tomu, artritída asociovaná s celiakiou je séronegatívna a má črty skor enteropatickej séronegatívnej spondyloartrózie. Nebýva vývoj erózií, reumatoidné faktory sú negatívne. Klinický priebeh artritídy u dospelých pacientov s bezlepkovou diétou a u pacientov bez diety sa nelíši, i keď artritída sa vyskytovala takmer dvojnásobne častejšie u pacientov bez diety. Zatiaľ nie je jasné, či súčasný výskyt celiakie a JIA predstavuje príbuznosť medzi dvoma imunitne sprostredkovanými chorobami, alebo ide o ich koincidienciu. Priebeh choroby u našej pacientky by skôr ukazoval na koincidienciu séropozitívnej JIA a celiakie.

Vitiligo a JIA

Vitiligo je ochorenie, ktoré sa prejavuje stratou pigmentácie kože vyvolanej pôsobením autoprotílátok proti melanocytom. Kazuistiku adolescentnej pacientky s juvenilnou reumatoidnou artritídou, vitiligom a autoimunitnou ooforitídou popísal v r. 1979 RJ Collen a spol. (11). Vitiligo sa v literatúre často popisuje pri primárnom IgA imunodefците. Selektívny IgA deficit má asi u 4 % pacientov s JIA. Vnímavosť na selektívny IgA ako aj združený imunodeficit je lokalizovaný na 6 chromozóme medzi HLA-B a HLA DQ doménami.

Kazuistika: 15 r. pacientka je od 6. r. života liečená pre juvenilnú idiopatickú oligoartritídu, ktorá začala vo veku 6 rokov opuchom a bolesťami pr. kolena. Humorálna aktivita bola stredná (FW 45.), imunologicke boli prítomné antinukleárne protilátky, selektívny deficit IgA, zvýšené cirkulujúce imunkomplexy. Vyšetrenie HLA A,B,C markerov ukázalo prítomnosť alel **A2, A10, B 44, B27, Cw2,w5, DR 13 (6),52, DQ 7(3)**. Analýza synoviálneho výpotku potvrdila strednú zápalovú aktivitu. Stav bol hodnotený ako oligoartikulárna forma JIA, aplikovali sme i.a. do kolena Diprophos, zaviedli NSA a vzhľadom na 3-mesačné trvanie artritídy

me do bazálnej liečby zaviedli Sulfasalazin. Po dosiahnutí klinickej a humorálnej remisie sme za 2 roky z bazálnej liečby vysadili SSZ. Približne o rok neskôr v priebehu remisie sa objavilo vitiligo v oblasti kolien, ktoré sa postupne rozšírilo na tvár okolo očí a na líca, lakty, ruky, kolená a predkolenia. Liečená bola na kožnej klinike bez výraznejšieho zlepšenia. O 3 roky neskôr od začiatku objavenia sa vitiliga reaktivovala artritída pr.kolena a objavila sa aj artritída pr. lakťa. Aplikovali sme kortikoidy do pr. kolena a do liečby sme zaviedli MTX, pre nezlepšovanie stavu sme v ďalších mesiacoch pridali SSZ EN. Pre nauzeu a nechutenstvo, ktoré sa zvýraznili sme MTX vysadili z liečby a pridali sme nízke dávky Prednisonu. Pri tejto liečbe artritický syndróm ustúpil, ale vitiligo má tendenciu progredovať.

Nakoľko bolo dieťa adoptované ihneď po narodení, rodinná anamnéza je neznáma.

U našej pacientky sa jedná o primárny selektívny imunodeficit IgA (<0,05 g/l), ktorý nevznikol ako následok liečby SSZ EN. Predpokladáme, že objavenie sa vitiliga je v asociácii so selektívnym primárnym IgA deficitom.

Záver: 1. Ukazuje sa, že výskyt iného autoimunitného ochorenia v priebehu JIA nie je až tak zriedkavý. Starostlivo urobená rodinná anamnéza so zameraním sa aj na iné autoimunitné ochorenia, prítomnosť autoimunitných alel, humorálneho imunodeficitu majú byť podnetom pre pátranie prítomnosti aj iného autoimunitného ochorenia najmä štítnej žľazy a celiakie.

2. Odpoveď na otázku koexistencie či asociácie JIA a inej autoimunitnej choroby nie je jednoduchá a zatiaľ často nie je možná. Dešifrovanie ľudského genómu, použité nových laboratórnych techník a bioštatistických metód mohli by priniesť nielen odpoveď, ale aj nové možnosti najmä v oblasti génovej terapie.

Literatúra

1. **Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN.** Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47(7): 1851–1856.
2. **Sarmiento E, Mora R, Rodriguez-Mahou M, Rodriguez-Molina J, Fernández-Cruz E, Carbone J.** Autoimmune disease in primary antibody deficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 69–73.
3. **Alpigiani MG, Cerboni M, Bertini I, d'Annunzio G, Haupt R, Iester A, Lorini R.** Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 505–508.
4. **Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F.** Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease and juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 517–520.
5. **Prier AM, Le Quintrec Y, Camus JP, Gendre JP, Pradel B.** Polyarthrites inflammatoires associées a une atrophie villosi taire du gréle. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1980; 47: 661–665.
6. **Pinals RS.** Arthritis associated with gluten-sensitive enteropathy. *J Rheumatol* 1986; 13: 201–204.
7. **George EK, Hertzberger-Ten Cate R, Van Suijlekom-Smith LWA, Von Blomberg BMF, Stapel SO, Van Elburg RM, Mearin ML.** Juvenile chronic arthritis and coeliac disease in the Netherlands. *Clin Exp Rheumatol*, 1996; 14: 571–575.

8. **Pellegrini G, Scotta MS, Soardo S, Avanzini MA, Ravelli A, Burgio GR, Martini A.** Elevated IgA anti-gliadin antibodies in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(6): 653–656.
9. **Lubrano E, Ciacci C, Ames PRJ, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R.** The arthritis of coeliac disease: prevalence and patterns in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1314–1318.
10. **Petty RE, Southwood TR, Manners P, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Coco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P.** International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004; 31(2): 390–392.
11. **Collen RJ, Lippe BM, Kaplan SA.** Primary ovarian failure, juvenile rheumatoid arthritis, and vitiligo. *Am J Dis Child* 1979; 133: 598–600.

Abstrakta přednášek

44. VZNIK SARKOIDÓZY U PACIENTA S JUVENILNÍ ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU, LÉČENÉHO TNF-ALFA BLOKUJÍCÍ LÉČBOU

Jarošová K.¹, Slováková A., Revmatologický ústav Praha, ¹Klinika TRN VFN Praha

TNF- α blokující léčba je vysoce účinná u pacientů s ankylozující spondylitidou a dalšími revmatickými chorobami. Bylo zaznamenáno několik případů, popisujících výborný efekt této léčby u nemocných se sarkoidózou.

29letý pacient s juvenilní ankylozující spondylitidou (JAS), u kterého se po několikaměsíční terapii infliximabem a vyvinula sarkoidóza.

Pro revmatické onemocnění byl nemocný léčen od 7 let věku. V počátku byly artritidy levého lokte a obou kolen, doprovázené vysokou humorální aktivitou. Byla stanovena diagnóza juvenilní idiopatické artritidy, HLAB27 pozitivní. Ve 14 letech se přidaly bolesti bederní páteře zánětlivého typu, v 17 letech byla při rentgenovém vyšetření prokázána oboustranná sakroileitida a sonograficky oboustranná koxitida. Stav byl hodnocen jako vývoj do juvenilní ankylozující spondylitidy, stále vysoce humorálně aktivní. Během dalších let i přes intenzivní léčbu však onemocnění dále progredovalo, zhoršila se hybnost páteře, objevily se syndezmofyty v oblasti bederní páteře, vyvinuly se destruktivní změny v oblasti ramen a kyčlí. Pro osteonekrózu hlavičky kyčelního kloubu byla provedena implantace levé kyčle.

Ve věku 27 let byl pro celkově neuspokojivý stav doporučen k biologické léčbě (infliximab). Při zahájení léčby byl proveden snímek plic, který byl zcela bez odchylek. Po léčbě došlo k promptnímu zlepšení stavu, ústupu bolestí a k poklesu reaktantů akutní fáze do normy. Došlo ke zlepšení hybnosti páteře a k ústupu pravostranné koxitidy.

Po 18 měsících léčby byl proveden kontrolní snímek plic, prokazující trojúhelníkové zastření velikosti 1,5x1,5 cm v oblasti pravého středního pole. Bylo doplněno HRCT s nálezem oboustranné difúzní drobnouz-

lové diseminace. Léčba byla ukončena a pacient byl předán na plicní kliniku. Zde byl podrobně vyšetřen včetně videothoraskopie s plicní biopsií. Histologický nález byl kompatibilní s diagnózou sarkoidózy.

Vzhledem k rychlému návratu potíží po vynechání infliximabu byla léčba opět zahájena. Pacient je dispenzarizován na plicní klinice, zatím nedochází ke zhoršení plicního nálezu.

Podporováno výzkumnými záměry MZ ČR č. 23728

45. SYNDROM CHRONICKÉ MUSKULOSKELETÁLNÍ BOLESTI U DĚTÍ A DOSPÍVÁJÍCÍCH: PŘEHLED DIAGNOSTICKÝCH A LÉČEBNÝCH POSTUPŮ

Doležalová P., Tolimatová J., Šulcová Y., Mikešová K., Vránová M., Tuková J., Němcová D., Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Syndrom chronické bolesti (Chronic Pain Syndrome, CPS, syndrom amplifikace bolesti) je definován jako idiopatická bolest difúzní nebo lokalizovaná s dobou trvání minimálně 1 měsíc, u níž nebyla prokázána somatická příčina. V posledním desetiletí je zejména ve vyspělých zemích pozorován nárůst počtu dětských pacientů vyžadujících zdravotní péči z důvodu chronické bolesti. CPS se vyskytuje nejčastěji u starších dětí a mladistvých, jeho prevalence je uváděna v rozmezí 6–20 % dětské populace, tvoří přibližně 5–10 % klientely ambulance dětské revmatologie a oddělení starších dětí KDDL. Chronická bolest vede k častým školním absencím a významnému funkčnímu omezení postižených s řadou psychosociálních důsledků pro pacienta samotného i celou rodinu. Při hledání možných somatických příčin bolesti pacienti absolvují opakované hospitalizace a návštěvy různých ambulancí různých zařízení a bývají vystaveni řadě často nepotřebných a nákladných vyšetření a ne vždy neškodným léčebným zákrokům. Tradiční, vesměs unidisciplinární terapeutické metody somatické medicíny ve většině těchto případů selhávají. Příčiny CPS jsou komplexní a proto i v léčebných opatření se doporučuje kombinovat metody fyzikální léčby s kognitivně-behaviorálním přístupem a systematickou edukací pacienta a rodinných příslušníků. U dětí se na rozdíl od dospělých v menší míře uplatňuje používání analgetik a psychofarmak či použití jiných analgetických metod.

V prezentaci budou shrnuty nejnovější poznatky v oblasti etiopatogeneze, diagnostiky a léčby CPS u dětí a mladistvých a bude prezentována práce nově vznikající jednotky pro komplexní multidisciplinární léčbu chronické muskuloskeletální bolesti u dětí při revmatologickém oddělení KDDL.

46. ALGODYSTROFICKÝ SYNDROM U DĚTÍ: SOUBOR KAZUISTIK

Tuková J., Němcová D., Vránová M., Tolimatová J., Doležalová P., Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Algodystrofický syndrom (reflexní sympatická

dystrofie, RSD, syndrom komplexní regionální bolesti I. typu) je idiopatický chronický bolestivý syndrom charakterizovaný výraznou trvalou spontánní bolestí v končetině. Ta je často provázena kožní hypersenzitivitou, poruchami prokrvení a vegetativními změnami, projevujícími se např. sníženou kožní teplotou a zvýšenou potivostí. Funkční postižení bolestivé končetiny bývá závažné a může vést k celkové psychické a společenské dysfunkci. Přesná incidence RSD není známa. Pro časnou diagnostiku má velký význam klinická zkušenost a vysoký stupeň podezření. V léčbě RSD se uplatňuje řada přístupů. V současnosti se jako neúčinnější jeví kombinace fyzioterapie s kognitivně behaviorálním přístupem a podpůrnou psychologickou terapií, zajišťovaná týmem odborníků. V nově vznikající jednotce pro léčbu chronické bolesti při revmatologickém oddělení KDDL jsme v průběhu 6 měsíců ošetřovali 5 pacientů s RSD, jejichž kazuistiku shrnujeme.

Kazuistika: Jedná se o 4 dívky a 1 chlapce průměrného věku 12,4 roku. U 2/5 pacientů nebyla v předchozí době identifikována vyvolávající událost. U 3 pacientů předcházely rozvoji RSD následující stavy postižující oblast rozvoje RSD: patelofemorální syndrom, poranění nohy o jedovatou rybu, tendovaginitida zápěstí. U 2 postižených byla přítomna jednoznačně konfliktní situace v rodině. *Fyzikální nálezy:* Nejčastěji svalová hypotrofie, snížená kožní teplota a změna zbarvení kůže spolu s alodynii a difúzním podkožním prosáknutím. Subjektivní obtíže: krutá bolest u všech pacientů, parestezie u 2/5, závažná porucha spánku u 1/5. U všech jsme pozorovali těžkou funkční poruchu postižené končetiny. Před stanovením diagnózy na KDDL prodělali 2 pacienti hospitalizaci na jiných pracovištích, 4 prošli náročným diagnostickým procesem včetně EMG.

23. září 2006 SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES

Abstrakta vyžádaných přednášek

47. PŘÍSTUP REVMATOLOGA K SYSTÉMOVÉMU LUPUS ERYTHEMATODES

Hrnčíř Z., II. interní klinika FN Hradec Králové

Východiska: ACR postupy (1) pro diagnózu a terapii systémového lupus erythematodes (SLE) vymezují SLE jako chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění neurčeného původu, s měnlivou manifestací, variabilním průběhem a prognózou. SLE se vyznačuje nestejnou geografickou prevalencí (USA 1:1000), která se podle některých analýz během posledních desetiletí zhruba trojnásobila (2). Vedle zpřesnění diagnostiky a zlepšení dlouhodobé prognózy (při včasné a systematicky prováděné adekvátní terapii) to zřejmě souvisí i se vzestupem plodnosti SLE žen a rizikem SLE autoimunity u potomků. SLE totiž primárně postihuje ženy ve fertilním věku. Při začátku nemoci před 15 rokem a po 60. roce je převaha ženského pohlaví méně výrazná. Přes prognostická zlepšení je mortalita SLE

nemocných 3x vyšší, než odpovídá celkové populaci. V prvních letech je hlavní příčinou nepříznivé prognózy aktivita nemoci a/nebo infekty, později akcelerovaná ateroskleróza. K trvalému poškození orgánových systémů dochází asi u poloviny SLE nemocných.

Přístup revmatologa: Revmatolog je pro převážnou většinu SLE pacientů hlavním (zpravidla však ne jediným) specialistou odpovědným za osud nemocného. Hlavní důvody této odpovědnosti lze shrnout takto:

1. Podle dílčích studií a metaanalýz je v globálním hodnocení postižení pohybového aparátu (od artralgie/myalgie, přes artritidu až k Jaccoudově artropatii) nejčasnějším, resp. nejčastějším klinickým projevem SLE (3). Při nozologické neurčitosti, a zvláště u rizikového segmentu populace, je požadavkem laboratorního standardu vyšetřit nejenom moč a sediment (CAVE proteinurie a erythrocyturie) s krevním obrazem (CAVE anémie, leukopénie, lymfopénie a trombocytopenie), ale také test na antinukleární protilátky („total“ ANA), nejlépe imunofluorescenční (IF) technikou. Při postižení dvou orgánových systémů a pozitivitě ANA je diagnóza SLE (popř. SLE příbuzného syndromu) dosti pravděpodobná a diagnostické dořešení kategorickým imperativem. Při opakovaně negativním nálezu ANA je naopak diagnóza SLE málo pravděpodobná. ANA pozitivní nález se dá zjistit až u 99 % SLE nemocných. Izolovaná přítomnost ANA, tj. bez orgánové systémového postižení a dalších laboratorních změn, je však laboratorní abnormalitou s malou pravděpodobností SLE (1).

2. U SLE bylo prokázáno více jak 100 autoprotilátkových specifit. Klinickým přínosem je vyšetřovat z nich ty, které jsou součástí klasifikačního systému ACR (1982, revize 1997) a/nebo mají prediktivní validitu pro identifikaci klinicko-laboratorních subsetů SLE. V prvním případě jde vedle „total“ ANA (kritérium 11) o anti-dsDNA nebo anti-Sm nebo antifosfolipidové protilátky (kritérium 10a, 10b, 10c) v příslušných identifikačních definicích. K objasnění agregace k určitým klinickým subsetům je z většího počtu studií nejobsáhlejší analýza sedmi autoprotiláttek (anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, lupus antikoagulant (LA) a anti-aCl) u 1357 SLE (4). Agregace anti-Sm a anti-RNP má nejnižší incidenci proteinurie, anémie, leukopénie, lymfopenie a trombocytopenie, shluk anti-dsDNA, anti-Ro a anti-La má významně častější asociaci se sekundárním Sjögrenovým syndromem a shluk anti-dsDNA s LA a anti-aCL má nejvyšší frekvenci žilních trombóz a cerebrovaskulárních příhod.

3. SLE se klinicko-laboratorně překrývá s řadou dalších revmatologických onemocnění a syndromů. Revmatolog má za úkol je rozpoznat a vymezit jejich vzájemné relace. ACR postupy pro diagnózu a terapii SLE (1) vymezují tento seznam: (a) nediferencované difúzní onemocnění pojiva, (b) Sjögrenův syndrom, (c) antifosfolipidový syndrom (APS), (d) fibromyalgie s pozitivním nálezem ANA, (e) idiopatická trombocytopenická purpura, (f) léky indukovaný lupus, (g) časná revmatoidní artritida, a (h) vaskulitické syndromy.

4. U SLE žen ve fertilním věku patří k úkolům revmatologa kvalifikovaně poradit jak s antikoncepcí (eliminace mechanické a estrogenu obsahující hormonální

antikoncepcie), jak s plánovanou graviditou (vč. asistované reprodukce) ve vztahu k aktivitě/ orgánovému poškození, ohrožení gravidity při APS a riziku neonatálního lupusového syndromu. Je dobře vytvořit si pevnou vazbu na specializovanou ordinaci pro riziková těhotenství a přesvědčit pacientku o nezbytnosti snadného transportu, resp. včasného pobytu v kvalitním porodnickém zařízení (CAVE: SLE gravidita je spjata se zvýšeným rizikem pre-eklampsie a eklampsie. Při eklampsii je transport kontraindikován!).

5. Cílenou pozornost je třeba věnovat akcelerované ateroskleróze věnčitých, mozkových, renálních (CAVE: arteriální hypertenze u SLE nad 60 let) a periferních tepen. SLE je kumulativním faktorem aterosklerózy rizika, nezávislým na většině konvenčních rizikových faktorů. Zahrnuje hlavně tyto specifické faktory aterosklerózy: věk v době diagnózy, trvání nemoci, léčba glukokortikoidy, homocysteinémie (5). Multi-etnická studie LUMINA (6) vyčlenila jako hlavní prediktor cévní příhody nikotinismus, a roli antifosfolipidových protilátek a CRP v mechanismech autoimunity a zánětu při akceleraci aterosklerózy. Zaujmout stanovisko k vlivu farmakologické interference (zvl. glukokortikoidů) umožnila modelová studie u mladých žen s primárním Sjögrenovým syndromem (bez farmakoterapie nebo jenom Plaquenil): USG měření tloušťky intima-media karotické a stehenní tepny u nich ukázalo subklinickou aterosklerózu signifikantně častěji než u kontrol (7).

6. Revmatolog je odpovědný za rozhodnutí o léčebném protokolu a jeho realizaci u většiny nemocných. Rozhoduje také o jeho modifikacích podle léčebné odpovědi a tolerance. Provádí profylaktickou terapii s úkolem minimalizovat rizika (GIT, kostní metabolismus aj.). Eliminuje nebezpečí z možných lékových interakcí: např. NSA „on demand“ u warfarinizovaných SLE s APS, fibrilací síní.

Normativní opory: Základem jsou klasifikační kritéria ACR (1982, revize 1997): průkaz 4 z 11 kritérií opravňuje k diagnóze SLE s asi 95% specificitou a 85% senzitivitou (1). Při průkazu 3 z 11 kritérií je diagnóza SLE možná na základě klinického posouzení konkrétní situace: např. mladá žena s prokázanou nefritidou, ANA a anti-dsDNA protilátkami. Neméně důležitá jsou kritéria pro asociovaný APS, kritéria pro klasifikaci orgánových projevů, např. ACR kritéria pro neuropsychiatrický lupus (NPSLE), kritéria lupusové nefritidy (revize 2004), kritéria pro rozpoznání Jaccoudovy artropatie (8, 9) a systémy pro hodnocení kvality života, aktivity nemoci (u SLE nelze definovat spolehlivý biomarker) a poškození orgánových systémů (10).

Závěr: SLE patří k nemocem, kde včasné rozpoznání a soustavná terapie, prováděná podle optimálního léčebného protokolu, rozhodují o prognóze nemocných. Revmatolog je hlavním specialistou odpovědným za tento nesnadný úkol. Předpokladem úspěchu jsou tři podmínky: (a) poučený a spolupracující pacient, (b) setrvalé sebevzdělávání a (c) mezioborová spolupráce.

Literatura

1. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus. Guidelines for referral

and management of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1785–96.

2. **Rus V, Hochberg MC.** The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH Dubois' Lupus Erythematosus, 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002: 65–83.
3. **Wallace DJ.** The musculoskeletal system. In: Wallace DJ, Hahn BH Dubois' Lupus Erythematosus, 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002: 629–44.
4. **To CH, Petri M.** Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 4003–10.
5. **Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isenberg DA, Rahman A.** Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; 43: 924–9.
6. **Tolosa SMA, Uribe AG, McGwin G, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al.** Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3947–57.
7. **Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Pappa N, et al.** Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3890–97.
8. **Van Vugh RM, Derksen RHW, Kater L, Bijlsma JWJ.** Deforming arthromathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 540–44.
9. **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers ChE, Appel GB, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International* 2004; 65: 521–30.
10. **Dostál C.** Praktické využití klasifikačních kritérií a měření aktivity SLE. In: Dostál C., Vencovský J. a spoluprac. Systémový lupus erythematosus, 1. vydání, Praha: Medprint 1997: 217–24.

48. ZÁSADY LIEČBY SYSTÉMOVÉHO LUPUS ERYTEMATÓZUS

Lukáč J., Rovenský J., Lukáčová O., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Úvod: Systémový lupus erythematosus (SLE) má polysymptómový klinický obraz s variabilným priebehom a tendenciou k reaktiváciám. U každého pacienta sa vyskytujú iné kombinácie klinických, laboratórných a imunologických prejavov, preto je jeho závažnosť a priebeh rôzny. Prognóza pacientov s SLE sa v ostatných desaťročiach zlepšila, najmä vďaka včasnej diagnostike, imunosupresívnej liečbe a starostlivému monitorovaniu pacientov. Pri liečbe SLE je základom stanovenie správnej diagnózy, aktivity choroby, orgánového postihnutia a vyhodnotenie prognostických faktorov.

Liečba SLE by mala byť komplexná, u každého pacienta individuálna – zodpovedajúca závažnosti a aktivite. Liečba je vždy dlhodobá, založená na pravidelnom monitorovaní aktivity choroby, nežiaducich účinkov liekov, prevencii relapsov a liečbe prípadných orgánových komplikácií.

Léčebné postupy pri SLE

Všeobecné zásady liečby SLE

Pacienti a ich rodinní príslušníci by mali byť poučení o chorobe, o nevyhnutnej úprave denného režimu,

vylúčení fyzického a psychického stresu, ochrane pred priamym slnečným žiarením a rizikom infekcií. Potrebná je primeraná pohybová aktivita a liečebný telocvik zameraný na tonizáciu svalov.

Diétne opatrenia. Dlhodobá kortikoterapia, je rizikový faktor pre vznik obezity, poruchy lipidového a glycidového metabolizmu, zníženie kostnej denzity a akcelerovanej aterosklerózy. Preto je potrebná strava s dostatočným prísunom vápnika, vitamínov a bielkovín v strave, a podľa aktuálneho nálezu s obmedzením glycidov alebo tukov. U pacientov s artériovou hypertenziou a edémami je dôležité znížiť prísun nátrvia v strave. U žien vo fertilmom veku je dôležité poučiť pacientky o gravidite a jej možných rizikách (1).

Medikamentózna liečba SLE

Medikamentózna liečba pozostáva z podávania nesteroidových antiflogistík, glukokortikoidov, antimalarik a imunosupresív, imunomodulačných preparátov a hormónov (tab. 1).

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) sa podávajú na potlačenie artralgií, myalgií, febrilit a zmiernenie niektorých zápalových príznakov (artritída, čiastočne i sérozitída). Výskyt nežiaducich účinkov (NÚ) po NSA môže byť pri SLE potencovaný liečbou glukokortikoidmi a antikoagulantami. Rizikovým faktorom pre vznik NÚ je aj prítomnosť artériovej hypertenzie a nefropatie. Niektoré NÚ po NSA – napríklad aseptická meningitída, cefalea – môžu byť považované za prejav aktivity SLE.

Glukokortikoidy (GK) sú vhodné na rýchle potlačenie prejavov aktivity SLE. Perorálna dávka závisí od aktivity a závažnosti SLE. Iničiálne zvyčajne nepresahuje 0,5 mg/kg/deň a iba zriedka sa podáva ná dávka 1 mg/kg prednizónu denne. Na rýchle a účinné dosiahnutie supresie sa v takýchto prípadoch využíva skôr pulzná liečba (PL) metylprednizolónom v dávke 500 mg až 1 g 3 dni za sebou alebo obdeň. Pulznú liečbu možno podávať opakovane. Po dosiahnutí supresie sa dávka GK znižuje zvyčajne o 10 % dávky každých 14 až 21 dní.

Udržovacie dávky glukokortikoidov sú individuálne: závisia od aktivity a závažnosti základnej choroby, zvyčajne sa pohybujú medzi 5 až 15 mg prednizónu denne. Využíva sa diurnálne podávanie – tj. celá dávka v ranných, najneskôr poludňajších hodinách, pretože v tomto období je najnižší útlm sekrécie endogénneho kortizolu v rámci spätnej väzby. Po znížení dávky GK sa využíva aj alternatívne podávanie – tj. že sa striedavo podáva jeden deň dvojnásobná dávka GK ako druhý deň, alebo sa celá dávka GK podáva len každý druhý deň. Nežiaduce účinky liečby GK sú častou príčinou morbiditu v neskorých štádiách SLE: steroidmi indukovaný diabetes, myopatia, osteoporóza, glaukóm, lézie sliznice žalúdka a duodena, pankreatitída, avaskulárne nekrózy v kĺboch končatín. Glukokortikoidy s dlhým biologickým polčasom, tj. dexametazón a betametazón významne znižujú sekréciu ACTH mechanizmom spätnej väzby, preto sú pre dlhodobé podávanie vhodnejšie GK s krátkym biologickým polčasom, napríklad prednizón, prednizolón, metylprednizolón (2).

Antimalariká – chlorochín (Chl), hydroxychlorochín (OHChl) sú indikované v liečbe kožných foriem lupusu – vrátane subakútneho kožného lupus erytematózus, artritíd, artralgií, myalgií, slabosti, únavnosti a sub-

febrilitách. Zlepšenie kožných prejavov sa dosiahne až u dvoch tretín pacientov s SLE. Antimalariká majú glukokortikoidy šetriaci efekt, sú vhodné i do kombinácií s metotrexátom, prípadne azatioprínom. Iničiálne sa podáva 400 mg hydroxychlorochínu denne počas 6 až 8 týždňov a 250 mg chlorochínu denne. Po dosiahnutí terapeutického efektu sa lieky môžu podávať niekoľkokrát týždenne alebo obdeň. Najzávažnejším NÚ antimalarik je poškodenie zraku. Depozity v rohovke môžu vzniknúť už po niekoľkých týždňoch a sú reverzibilné. Depozity v sietnici vznikajú neskôr a sú reverzibilné iba pri včasnom prerušení liečby. Toxicita OHChl 400 mg/d je nižšia ako Chl 250 mg/d (3). Za bezpečnú dávku sa považuje dávka Chl nižšia ako 3 mg/kg netukovej hmoty tela. Riziko pre vznik retinopatie závisí viac od dennej dávky preparátu ako od celkovej kumulatívnej dávky. Rizikovým faktorom pre vznik očných NÚ po antimalarikách je aj prítomnosť keratopatie (4). Vzácné sa môže vyskytnúť toxický vplyv antimalarik na CNS, preto sa nepodávajú u pacientov s postihnutím CNS pri SLE.

Azatioprín je purínový analóg – derivát 6-merkaptopurínu. Je to imunosupresívum, ktoré sa podáva v dávke 1 až 3 mg/kg/deň u pacientov s orgánovým postihnutím. Má kortikoidy šetriaci efekt; všeobecne sa považuje za menej účinný ako cyklofosamid ale má menej NÚ. Je indikovaný pri SLE s kožnými prejavmi, pneumóniou, serozitídou, vaskulitídou, miernych a stredne ťažkých formách glomerulonefritíd (GN). Azatioprín je účinný v udržaní supresie lupusovej glomerulonefritídy, preto sa odporúča po PL cyklofosamidom a u pacientov s tendenciou k reaktiváciám. Efekt azatioprínu sa preukázal aj pri hemolytickej anémii a autoimúnnej trombocytopenii (5). Najčastejšie NÚ azatioprínu sú gastrointestinálna neznášanlivosť, útlm krvotvorby a hepatotoxicita. Opísal sa i zvýšený výskyt hemoblastóz – najčastejšie leukémie a non-hodgkinovského lymfómu.

Cyklofosamid je alkylačná látka – derivát horčíčného dusíka. Pôsobí na nukleové kyseliny, najmä DNA. Pulzná liečba cyklofosamidom sa považuje za štandard v liečbe proliferatívnej lupusovej nefritídy. Cyklofosamid je indikovaný aj pri závažných formách SLE s postihnutím iných životne dôležitých orgánov: difúznej alveolárnej hemorágie, progredujúcej intersticiálnej pneumonitíde, pri postihnutí CNS a vaskulitídach. Podáva sa per os v dávke 1–2 mg/kg/deň iničiálne, udržovacia dávka je zvyčajne 0,5 mg/kg/deň. V liečbe SLE je účinnejší ako azatioprín alebo monoterapia glukokortikoidmi. Miesto perorálnej liečby cyklofosamidom sa v súčasnosti uprednostňuje PL cyklofosamidom v infúzi v dávke 0,5–1 g/m² každý mesiac (pol roka) potom každé 3 mesiace. Cyklofosamid bol účinný aj v modifikovanej PL v nižšej dávke (6 pulzov po 500 mg v 2-týždňových intervaloch) s následnou liečbou azatioprínom 1 mg/kg/deň (6). Účinnosť perorálnej a PL je približne rovnaká. PL cyklofosamidom má rýchlejší nástup účinku, nižší výskyt leukopénie, hepatopatie, hemoragickej cystitídy (7). Pulzná liečba cyklofosamidom sa môže kombinovať s antimalarikami, cyklosporínom A a plazmaferézou. Najčastejšie NÚ sú infekcie, poškodenie gonadálnych funkcií a malignity. Ani podávaním cyklofosamidom sa u všetkých pacientov nedosiahne remisia a vyskytujú sa relapsy.

Cyklofosfamid a riziko poškodenia gonadálnych funkcií. Poškodenie ovariálnych funkcií pri liečbe cyklofosfamidom kolíše od 12 do 54 %. Závisí od veku, dĺžky liečby, kumulatívnej dávky, ale aj od skóre orgánového poškodenia na začiatku pulznej liečby. Riziko poškodenia ovariálnych funkcií sa zvyšuje pri trvaní SLE dlhšom ako 5 rokov, ale i pri pozitívite protilátok anti-Ro a anti-U1RNP. Rizikové pre vznik amenorey po PL sú predovšetkým pacientky staršie ako 32 rokov (8). Ako prevencia poškodenia gonadálnych funkcií sa odporúča sa podanie hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), pretože sa predpokladá, že GnRH v hypofýze potláča tvorbu luteinizačného a folikuly stimulujuceho hormónu. Tým sa predchádza akcelerovanému dozrievaniu a následnej deplícii ovariálnych folikulov cyklofosfamidom. GnRH svojimi účinkami potláča ovariálne funkcie a akoby vytváral kludový alebo „prepubertálny“ stav (8). Poškodenie gonadálnej funkcie u mužov sa prejavuje prechodnou alebo permanentnou azoospermiou. Zisťuje sa u 50–90 % mužov liečených cyklofosfamidom. U prepubertálnych mužských pacientov sa gonadálne funkcie upravujú skôr ako u dospelých. Ako prevencia poškodenia gonadálnych funkcií u mužov sa odporúča podanie 100 mg testosteronu i.m. každých 15 dní (9).

Cyklosporín A je cyklický polypeptid pozostávajúci z 11 aminokyselín. Inhibuje proliferáciu T lymfocytov znižovaním produkcie interleukínu 2. Je účinný pri liečbe lupusovej nefritídy (10), trombocytopenie, znižuje klinickú aj autoprotilátkovú aktivitu SLE (11). Podáva sa v dávke 2,5–5 mg/kg/deň. Možno ho podávať i v prípadoch s NÚ alebo rezistenciou na cytostatiká. Cyklosporín A má glukokortikoidy šetriaci efekt, má účinnosť porovnateľnú s cytostatikami. Je vhodný i u detí a adolescentov miesto cytostatík. Bol účinný i v liečbe trombocytopenie. Je vhodný v kombinácii s metotrexátom alebo azatioprínom (11). Najčastejšie NÚ cyklosporínu A sú nefrotoxicita, hypertenzia, hirsutizmus a hyperplázia gingív.

Metotrexát v dávke 7,5 až 15 mg týždenne je účinný pri potlačení artritídy, kožných prejavov, prípadne sérozitídy. Podávanie MTX umožňuje zníženie dávky prednizónu. Efekt MTX na lupus-nefritídu, prípadne postihnutie CNS nie je jednoznačný (12).

Mykofenylát mofetil (MMF) je reverzibilný inhibitor inozín monofosfát dehydrogenázy uplatňujúcej sa pri syntéze purínov de novo. Pri liečbe SLE dokázala jeho účinnosť v dávke 1 až 2 g denne v liečbe GN a v prevencii relapsov SLE. Účinnosť MMF je porovnateľná s cyklofosfamidom (13). Jeho toxicita je nižšia ako toxicita cyklofosfamidu. Najčastejšie NÚ MMF sú nauzea, hnačky, leukopénia, anémia a infekcie cytomegalovírusom.

Leflunomid je inhibítor pyrimidínových báz používaný v liečbe RA. V otvorených pilotných štúdiách sa zistilo zníženie aktivity SLE (skóre ECLAM a SLEDAI). Nevyskytli sa závažné vedľajšie účinky. Leflunomid nemal vplyv na proteinúriu, ale z 20 pacientov so SLE s artritídou sa u 6 dosiahla úplná supresia (14).

Vysoké dávky intravenózných imunoglobulínov (IVIg) v dávke 400 mg/kg v infúzii 5 dní za sebou predstavujú imunoregulačnú liečbu bez infekčných komplikácií. Potláčajú tvorbu autoprotilátok, proliferáciu T lymfocytov a znižujú aktivitu NK buniek. Liečba

IVIg je indikovaná v liečbe trombocytopenie, pancytopenia, antifosfolipidového syndrómu, lupus-nefritídy s nefrotickým syndrómom rezistentnej na liečbu cytostatikami aj u tehotných pacientok s SLE (15).

Hormóny a antagonisty hormónov. Danazol je oslabený androgén, používa sa v liečbe trombocytopenie pri SLE a pri liečbe diskoidného lupus erytematózus. *Dehydroepiandrosterón* je androgén, jeho podávanie pri SLE znižovalo index aktivity SLE, zvyšovalo kvalitu života a libido u žien. *Bromokryptín* je antagonist dopamínu, ktorý znižuje sekréciu prolaktínu. Jeho užívanie pri SLE viedlo k zníženiu reaktivácií. *Tamoxifén* je antagonist estrogénov, jeho účinky na SLE nie sú jednoznačne preukázané.

Plazmaferéza je pri SLE indikovaná v týchto prípadoch: hyperviskozita, kryoglobulinémia, trombocytopenická purpura, vaskulitída CNS, progredujúca GN, katastrofický antifosfolipidový syndróm. Väčšinou sa aplikuje v kombinácii s imunosupresívami.

Cielená liečba SLE biologickými preparátmi

Objasnenie niektorých mechanizmov v patogenéze SLE odhalilo nové možnosti cielej liečby biologickými preparátmi – najmä monoklonovými protilátkami. Nová liečba SLE je zameraná na depléciu buniek imunitného systému a vybraných cytokínov. B lymfocyty hrajú kľúčovú úlohu v patogenéze SLE. Okrem toho abnormálna interakcia medzi B a T lymfocytmi je rozhodujúca pri vzniku a progresii SLE.

Lieky zamerané na aktivované imunokompetentné bunky pri SLE sú: rituximab (protilátka anti-CD20) a epratuzumab (anti-CD22) a anti-dsDNA tolerogén LJP394.

Rituximab je chimérická monoklonová protilátka proti receptoru CD20 na povrchu zreých B lymfocytov. Jeho podanie spôsobuje depléciu B lymfocytov. Rituximab je účinný v liečbe reumatoidnej artritídy i SLE. Od r. 2002 sa v pilotných štúdiách zistila účinnosť rituximabu v liečbe prejavov SLE rezistentných na konvenčnú liečbu, napr. postihnutie CNS, lupusovú nefritídu, vaskulitídu a hematologické prejavy. Pri liečbe rituximabom významne poklesla klinická aktivita SLE (16).

Epratuzumab (monoklonová protilátka anti-CD22) taktiež spôsobuje depléciu lymfocytov B a jeho podanie zlepšovalo skóre klinickej aktivity BILAG (17).

Tolerogén LJP394 tvoria 4 dvojspirálové oligodeoxynukleotidy s molekulovou hmotnosťou 54 kD. LJP394 indukuje toleranciu B-lymfocytov k dvojspirálovej DNA (dsDNA), takže nedochádza k tvorbe protilátok proti dsDNA. Jeho podanie u pacientov s SLE viedlo k zníženiu anti-dsDNA a kvality života u pacientov s SLE (18).

Látky s účinkom na kostimulačné molekuly. Na interakciu medzi T bunkou, B bunkou a alebo inou antigén prezentujúcou bunkou je potrebná kostimulácia. Je pripravených viacero biologických látok s účinkom zameraným na kostimulačné molekuly.

Blokovanie kostimulačných molekúl medzi T a B bunkami sa realizuje inhibíciou CD40-CD40 ligandy monoklonovou protilátkou anti-CD40, alebo blokovaním väzby kostimulačnej molekuly B7-1 s CD28 alebo kostimulačnej molekuly B7-2 s CTLA-4Ig.

Anticytokínová liečba. Bunky imunitného systému

sú aktivované cytokínmi. Stimulátor B lymfocytov (BlyS) nazývaný aj faktor aktivujúci B lymfocyty (BAFF) je cytokín zo skupiny faktorov nekrotizujúcich nádory (TNF). Viazá sa na 3 druhy receptorov na povrchu B buniek. LymfoStat-B je plne humánna monoklonová protilátka proti BlyS ktorá viaže a neutralizuje solubilný BlyS. sa skúšala u 57 pacientov so stabilnou formou SLE. Zistila sa redukcia periférnych B lymfocytov ale nie aktivity SLE (18). Pri SLE môžu byť blokované aj ďalšie cytokíny s pleiotropnými účinkami. Sú štúdie s blokádou interleukínu 10 (IL-10), TNF, ďalšie možnosti poskytujú aj blokáda IL-6, IL-18 (19).

Záver

Liečba pacientov s SLE sa riadi týmito zásadami:

- dávkovanie glukokortikoidov je individuálne podľa aktivity a závažnosti SLE; pulzná liečba metylprednizolónom umožňuje rýchlejší nástup účinku liečby
- voľba imunosupresívnej liečby závisí od klinického nálezu, závažnosti a priebehu SLE
- po dosiahnutí supresie sa odporúčajú udržiavacie dávky imunosupresív alebo sa podávajú menej toxické preparáty
- nevyhnutné je dlhodobé a pravidelné monitorovanie klinických prejavov, autoprotiátkovej aktivity SLE zamerané na prevenciu relapsov a prípadné nežiaduce účinky liečby
- včasná diagnostika a liečba sekundárnych infekcií, ktoré sú časté pri aktívnych formách ale aj v neskorých štádiách SLE.

Literatúra

1. **Rovenský J, et al.** Klinická reumatológia. Martin, Osveta, 2000; 1048 s.
2. **Pavelka K a kol.** Farmakoterapie revmatických onemocnění. Grada Publishing, a.s., 2005; 436 s.
3. **Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R.** Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985; 12: 692–694.
4. **Araiza-Casillas R, Cárdenas F, Morales Y, Cardiel MH.** Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus* 2004; 13: 119–124.
5. **Abu-Shakra M, Shoenfeld Y.** Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 152–153.
6. **Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D.** Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *The Euro-Lupus Nephritis Trial*, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121–2131.
7. **Lukáč J, Rovenský J, Cebecauer L, et al.** Intravenous versus oral cyclophosphamide therapy of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis (Annual European Congress of Rheumatology, 12–15 June, 2002, Stockholm, abstract)* 2002; 102.
8. **Katsifis GE, Tzioufas AG.** Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13: 673–678.
9. **Masala A, Faedda R, Alana S.** Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med* 1997; 15: 126: 292–295.
10. **Lukáč J, Rovenský J, Rauová L, et al.** Long-term cyclosporin A treatment in systemic lupus erythematosus. *Int J Immunother* 1996; 14: 33–40.
11. **Dostál C, Tesař V, Rychlík I, et al.** Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 1998; 7: 39–36.
12. **Sato EI.** Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 162–164.
13. **Chan TM, Li FK, Tang CS, et al.** A Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 1156–1162.
14. **Petri M.** High-dose Arava in lupus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S280.
15. **Vencovský J.** Léčba intravenosními imunoglobuliny – přehledný referát. *Čes Revmatol* 1996; 4: 20–24.
16. **Looney JR, Anolik J, Sanz I.** B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 180–185.
17. **Kaufmann J, Wegener WA, Horak ID, et al.** Initial clinical study of immunotherapy in SLE using epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody). *Arthritis Rheum* 2004; 50: S447
18. **Cardiel MH.** Abetimus sodium: a new therapy for delaying the time to, and reducing the incidence of, renal flare and/or major systemic lupus erythematosus flares in patients with systemic lupus erythematosus who have a history of renal disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 77–88.
19. **Furie R, Stohl W, Ginzler E, et al.** Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic results of a phase I single and double dose –escalation study of LymfoStat-B in SLE patients. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S377.
20. **Anolik JH, Aringer M.** New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract Res Clin Rheum* 2005; 19: 859–878.

Tab. 1. Liečba SLE.

Všeobecné zásady	Farmakologická liečba	Nefarmakologická liečba	Liečba orgánového postihnutia	Liečba NÚ
– poučenie pacienta – diétné zásady – režimové opatrenia – liečebný telocvik	– NSA – antimalariká – imunosupresíva – imunomodulanciá – hormóny – cieleňá biologická liečba	– plazmaferéza – lymfoplazmaferéza – imunoabsorbcia – ožiarenie lymfatického tkaniva – drenáž ductus thoracicus – extrakorporálna fotochemoterapia – imunoablatívna liečba	– vazodilatanciá – antikoagulanciá – kardiaká – antihypertenzíva – nootropiká – psychofarmaká – antikonvulzíva – gastroprotektíva – hepatiká – imunomodulanciá – pneumologiká – dermatologiká	– osteoporóza – hepatopatia – gastropatia – sek. imunodeficit – útlm krvotvorby – poruchy funkcie gonád

Abstrakta přednášek

49. KARDIOVASKULÁRNÍ PROJEVY SLE

Tegzová D., Jansa P., Ambrož D., Paleček T., Revmatologický ústav v Praze, II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK v Praze

Cíl: Byl sledován výskyt některých kardiovaskulárních projevů, konkrétně plicní hypertenze (PAH), chlopněních vad a perikarditidy u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) a s antifosfolipidovým syndromem (APS).

Metoda: Bylo vyšetřeno 100 pacientů se SLE bez anebo s přítomností sekundárního APS. Nemocní absolvovali podrobné vyšetření klinické, laboratorní včetně vyšetření spektra autoprotilátek a dále klidové a pozátěžové transtorakální echokardiografické vyšetření (zátěž byla simulována testem šestiminutovou chůzí) s dopplerovským vyšetřením. Bylo stanovena výše aktivity SLE pomocí indexu SLEDAI. Ti pacienti, u nichž byla zjištěna přítomnost plicní hypertenze, dále absolvovali pravostrannou katetrizaci se stanovením výše tlaku v a. pulmonalis a plicní vyšetření se spirometrií, DLCO, RTG plic. V případě podezření na plicní postižení bylo proveden i HRCT plic a bronchoskopie s bronchoalveolární laváží.

Výsledky: Středně významná chlopně regurgitační vada na mitrální nebo aortální chlopni byla zjištěna u 12 % pacientů, perikardiální výpotek byl přítomen u 15 % pac. U žádného z vyšetřených pacientů nebyl nárůst gradientů na trikuspidální chlopni po zátěži testem šestiminutové chůze dostatečný ke stanovení diagnózy plicní hypertenze. U 10 nemocných byla diagnostikována PH na základě echokardiografie. V jednom případě nález pravděpodobně souvisel s významnou mitrální vadou, v ostatních případech se nejspíše jednalo o plicní arteriální hypertenzi. U 4 pacientů byla PAH těžká (systolický tlak v a. pulmonalis 70–80 torrů), u 6 pacientů lehká (do 45 torrů). Pravostranná katetrizace byla provedena u 8 pacientů: u všech 4 s těžkou PAH a u 4 pacientů s mírnou PH. Všichni 4 nemocní s těžkou PH již zemřeli, příčinou smrti bylo pravostranné srdeční selhání, v jednom případě byla zjištěna miliární TBC plic. Všichni tito nemocní měli SLE s vyšší aktivitou (průměrné skóre SLEDAI 12), a 3 měli orgánovou manifestaci SLE (lupus nefritida, neuropsychiatrická manifestace). 2 pacienti měli postižení plicního parenchymu intersticiálním fibrotizujícím procesem. Autoprotilátková aktivita byla u těchto pacientů vysoká, ale spektrum autoprotilátek nebylo kvalitativně odlišné od typického nálezu při SLE. Jeden zemřelý měl sek. APS, jeden pozitivitu antifosfolipidových protilátek, ovšem bez přítomnosti klinického kritéria APS. Při pitvě byla prokázána přítomnost mikroangiopatie s obturací cévního lumen plicních arteriol a mikrotrombózy, tedy nález typický pro vaskulopatii při PH.

Závěr: V našem souboru byl prokázán výskyt PAH u pacientů se SLE a/nebo s APS u 10 % pacientů. Nebyla zjištěna korelace mezi výskytem jednotlivých autoprotilátek a PAH. Všichni 4 zemřelí pacienti měli těžkou PAH a vyšší aktivitu choroby. 40 % pacientů s PAH mělo postižení plicního parenchymu interstici-

álním fibrotizujícím procesem. Pozátěžové echokardiografické vyšetření po testu šestiminutové chůze nezvyšilo detekci plicní hypertenze, nutný je jiný a intenzivnější typ zátěže.

Podporováno grantem IGA MZ ČR č. NR 7898-3/2004

50. HLADINY sCD30 A sCD40L U NEMOCNÝCH SE SYSTÉMOVÝM LUPUS ERYTHEMATODES A JEJICH POTENCIONÁLNÍ VÝZNAM PRO SLEDOVÁNÍ AKTIVITY ONEMOCNĚNÍ

Žurek M.¹, Ciferská H.¹, Horák P.¹, Heřmanová Z.², Ordeltová M.², ¹III. Interní klinika FN a UP, ²Oddělení klinické imunologie FN a UP

Úvod: V patogenezi systémového lupus erythematoses (SLE) byla již prokázána řada imunologických abnormalit, které postihují různé složky imunitního systému. Interakce mezi T a B lymfocyty jsou zprostředkovány cytokinovými mediátory, jako jsou CD30/sCD30 a CD40/sCD40L patřící do rodiny proteinů blízkých tumor nekrotizujícímu faktoru. Solubilní ligandy a jejich receptory hrají stěžejní roli v aktivaci B lymfocytů a indukcii apoptózy.

Cíl: Porovnání sérových hladin sCD30 a sCD40L 23 pacientů se SLE (9 pacientů s prokázanou lupusovou nefritidou) s 10 zdravými kontrolami. Sledování vztahu ke klinickým a laboratorním ukazatelům SLE.

Metody: Hladiny sCD30, sCD40L, anti-C1q a anti-dsDNA byly měřeny komerčními ELISA sety. Složky komplementu C3 a C4 nefelometricky. Aktivita onemocnění byla hodnocena pomocí skórovacích systémů ECLAM a SLEDAI, míra poškození systémem SLICC.

Výsledky: V souboru našich nemocných byla prokázána statisticky významná elevace hladin sCD30 u nemocných se SLE při srovnání se zdravými kontrolami. Statisticky významné rozdíly v hladinách sCD40L mezi zdravými kontrolami a pacienty se SLE se nepodařilo prokázat.

Podpora grantu IGA NR 8406

51. VYBRANÉ HORMÓNY U TEHOTNÝCH SO SYSTÉMOVÝM LUPUS ERYTHEMATOSUS, REUMATOIDNOU ARTRITÍDOU A JUVENILNOU IDIOPATICKOU ARTRITÍDOU

Žlnayová S.^{1,2}, Vigaš M.³, Rovenský J.¹, ¹Národní ústav reumatických chorob Piešťany, ²Slovenské léčebné kúpele Piešťany, a.s., ³Inštitút experimentálnej endokrinológie SAV Bratislava

Úvod: Tehotenstvo indukuje zmeny hladín rôznych hormónov, a tým aj zmeny imunitného systému za účelom ochránit semi-alogenetický plod od rejekcie. Tieto systémové zmeny ovplyvňujú aktivitu autoimunitných reumatických ochorení ako je systémový lupus erythematosus (SLE), reumatoidná artritída (RA), či juvenilná idiopatická artritída (JIA). Naším cieľom bolo určiť hladiny vybraných hormónov počas gravidity u pacientiek so SLE, RA a JIA a zároveň zistiť možný vzťah

medzi koncentráciou hormónov a aktivitou reumatických ochorení.

Metódy: Prospektívne sme sledovali 9 tehotných pacientiek so SLE, 12 gravidných s RA, 7 tehotných žien s JIA a skupinu 16 zdravých tehotných žien. Každý trimester, 1 alebo 2 dni po pôrode, 2 a 6 mesiacov po pôrode sme zrealizovali klinické vyšetrenie pacientiek, odbery krvi a moču. Aktivitu ochorenia sme hodnotili pomocou SLE Disease Activity Index (SLEDAI), RA Disease Activity Index (RADAI), počtom opuchnutých kĺbov (z 44) a hladín C reaktívneho proteínu (CRP). Pomocou radioimunoanalýzy sme stanovili hladiny dehydroepiandrosterónsulfátu (DHEAS), kortizolu a prolaktínu.

Výsledky: Aktivita SLE bola u všetkých pacientiek nízka až do obdobia 6 mesiacov po pôrode. Väčšina pacientiek s RA a JIA mala počas gravidity nízku aktivitu s tendenciou k zhoršeniu 2–6 mesiacov po pôrode. U pacientiek s SLE sme zistili signifikantne zníženú hladinu DHEAS počas celého obdobia sledovania v porovnaní so zdravými kontrolami. DHEAS pri SLE bol signifikantne znížený počas celého postpartálneho sledovania aj v porovnaní s RA a JIA. DHEAS u tehotných s RA a JIA bol signifikantne znížený v porovnaní s kontrolami od 2. trimestra. Zistili sme signifikantne znížené hladiny kortizolu u pacientiek s SLE v 2. trimestri, 1 alebo 2 dni po pôrode a 2 mesiace po pôrode v porovnaní so zdravými tehotnými. U pacientiek s RA a JIA boli hladiny kortizolu signifikantne znížené v 1. a 2. trimestri. Prolaktín bol signifikantne znížený u pacientiek s SLE v 2. a 3. trimestri a 6 mesiacov po pôrode v porovnaní s kontrolami. Pri porovnaní hladín prolaktínu pacientiek s RA, JIA a zdravých tehotných žien sme nezistili signifikantné rozdiely.

Záver: Zmeny jednotlivých hladín hormónov sú počas gravidity viac vyjadrené u pacientiek s SLE než s RA a JIA. Vo všetkých skupinách tehotných žien sme zaznamenali väčšinou nízku aktivitu základného ochorenia, čo súvisí s nízkou aktivitou ich ochorenia niekoľko mesiacov pred koncepciou. Nízka hladina protizápalového DHEAS a zároveň nízka aktivita SLE poukazujú na komplex hormonálnych a imunologických zmien (1).

REVMATOLOGIE VE VYŠŠÍM VĚKU Abstrakta vyžádaných přednášek

52. POLYMYALGIA RHEUMATICA A OBROVSKOBUNKOVÁ ARTERITÍDA, SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATOSUS VO VYŠŠOM VEKU

Rovenský J., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Reumatická polymyalgia (polymyalgia rheumatica – PMR) a obrovskobunková arteritída (OBA) sú systémové zápalové ochorenia, ktorých výskyt je pomerne zriedkavý. Stanovenie diagnózy je zložitá, vyžaduje nielen veľké klinické skúsenosti, ale okrem reumatológie aj dobré znalosti z iných medicínskych odborov. V súčasnosti sa PMR a OBA považujú za príbuzné choroby, ktoré postihujú hlavne osoby vo vyššom veku (70 r. a viac). Nedávne práce však poukázali na výskyt PMR a OBA aj v 4. a 5.

decéniu. Opísané sú aj prípady juvenilnej temporálnej arteritídy a OBA u novorodencov a v detskom veku, ktoré majú rýchly a fatálny priebeh (1).

Obe ochorenia sú sprevádzané nešpecifickými príznakmi ako sú malátnosť, únavnosť, subfebrilita, horúčky, nechutenstvo, chudnutie, celková slabosť. Obe môžu prebiehať súčasne a navzájom sa potencovať.

PMR sa začína zväčša náhle výraznými bolesťami svalstva ramenného pletenca, zriedkavejšie bedrového, pričom lokalizácia svalových bolestí býva symetrická, výnimočne asymetrická. Svaly bývajú bolestivé na tlak, opuch chýba. Bolesť sú trvalé, často sa vyskytujú aj v pokoji alebo v noci. Začiatok však môže byť aj pomalý, plazivý, čo významne sťažuje diagnózu.

Kĺbový nález nebýva výrazný. Vo väčšine prípadov sa nezistujú príznaky artritídy, výnimočná býva transiентná synovitída s lymfocytovými infiltrátmi. Neprítomnosť aktívnej artritídy u pacientov s PMR zásadne odlišuje toto ochorenie od reumatoidnej artritídy. Na periférii končatín sa môžu prejaviť zmeny typu algodystrofického syndrómu. Typická je rýchla terapeutická odpoveď na malé dávky glukokortikoidov.

OBA je primárna systémová vaskulitída, ktorá postihuje najmä veľké cievy vychádzajúce s aortálneho oblúka. Klinický obraz OBA je potom výsledkom lokalizácie a rozsahu cievného postihnutia.

OBA sa u 2/3 pacientov prejavuje bolesťami hlavy. Bolesť je výrazná, niekedy vystreľujúca, lokalizovaná najčastejšie v spánkovej oblasti, ale aj v záhlaví a prejavuje sa napr. pri česaní vlasov. Temporálne artérie bývajú zhrubnuté, palpačne bolestivé, v ich priebehu sú hmatateľné uzlíky, pulzácia býva oslabená alebo chýba. Koža nad artériou býva niekedy začervenaná. OBA s lokalizáciou na a. temporalis nemusí byť prvým prejavom ochorenia. Preto na základe histologického nálezu resekovanej úseku a. temporalis nemožno posudzovať kvantitu a kvalitu postihnutia iných tepien. Negatívny histologický nález na a. temporalis teda nie je dôkazom neprítomnosti OBA.

Neskoro diagnostikovaná a liečená OBA môže mať závažné až letálne následky pre pacienta. Jedná sa hlavne o stratu vízu, infarkt myokardu, náhlu cievnú príhodu, disekujúcu aneurizmu aorty, alebo prejavy končatinovej ischémie.

Z laboratórnych nálezov najdôležitejším ukazovateľom zápalovej aktivity pri oboch ochoreniach sú vysoké hodnoty sedimentácie erytrocytov (80–100/h). Okrem sedimentácie býva zvýšený aj C-reaktívny proteín (CRP) a aj ďalšie reaktanty akútneho zápalu. Vyskytuje sa i mierna hypochrómna anémia, môže sa zistiť i trombocytóza. Viaceré nozologické jednotky sa môžu prejavovať polymyalgickým syndrómom. Najčastejšie to býva reumatoidná artritída (RA), a to najmä vo vyššom veku. RA pomôže odlišiť od PMR artritický syndróm, vysoké titry reumatoidných faktorov a len čiastočná odpoveď na nízke dávky glukokortikoidov. Reumatoidný faktor pri PMR chýba alebo má nízke titry. Polymyalgický syndróm môže byť spojený aj s nádorovou chorobou. Preto pri bolestiach priečne pruhovaného svalstva a výraznom chudnutí je potrebné kompletne klinické, biochemické a imunologické vyšetrenie. Oddiferencovať je potrebné aj polymyalgie a artralgie, ktoré sú sprievodným javom pri hypothyreóze, ďalej chronický septický stav a zápalové

formy myopatie. Pomerne jednoducho možno od PMR odlíšiť bilaterálnu kapsulitídu ramenného kĺbu, a to podľa obmedzenia pasívneho pohybu. Týmto vyšetrením možno od PMR odlíšiť aj artrózu ramenných aj bedrových kĺbov. Tiež syndróm rotátorovej manžety, tzv. impingement syndróm, má svoj typický pohybový vzor. Veľkou diagnostickou pomôckou býva ultrasonografia.

V liečbe ako pri PMR tak aj pri OBA sa uplatňujú glukokortikoidy. Pri PMR sú to dávky obvykle do 15 mg prednizónu denne, pri OBA je potrebné zahájiť liečbu vysokými dávkami prednizónu (40–80 mg) denne hlavne v prípade poruchy zraku a hroziacej amaurozy. Liečba OBA a PMR musí byť dlhodobá aj po potlačení choroby udržiavacími dávkami glukokortikoidov (2).

Systémový lupus erythematosus (SLE), ktorý začína vo vyššom veku je definovaný vznikom ochorenia po 50. roku života. Začiatok ochorenia v starších vekových skupinách je menej častý. SLE diagnostikovaný vo vyššom veku sa vyskytuje u 12–18 % chorých. Prevalencia SLE je vyššia u žien ako u mužov, avšak tento pomer je nižší približne 7 : 1 v porovnaní s pomerom 9 : 1 v mladšom veku. Prvé príznaky, ale aj rozvinutý klinický obraz SLE, ktorý začína vo vyššom veku je rozdielny v porovnaní s SLE u mladých. Začiatok ochorenia je obvykle pozvoľný a prvé príznaky sú rozmanité. Medzi klinické príznaky patria polyartralgie, artritídy, kožné prejavy, zhoršenie kognitívnych funkcií, ale často sú to len nešpecifické príznaky ako je slabosť, únava, chudnutie, teploty, bolesti svalov a svalová slabosť. Pomalý začiatok, pestrá symptomatológia a hlavne menej častý výskyt SLE v tejto vekovej skupine sú dôvodom spočiatku nesprávne stanovenej diagnózy. Medzi najčastejšie chybné diagnózy patrí polymyalgia rheumatica, reumatoidná artritída, osteoartróza, infekcie a malignity. Vzácnnejšie sa jedná o primárny Raynaudov fenomén, diskoidný lupus erythematosus, chronickú aktívnu hepatitídu, fibrotizujúcu alveolitídu, ale tiež to môže byť tuberkulóza, subakútna bakteriálna endokarditída, idiopatická trombocytopenická purpúra, glomerulonefritída, chronické obličkové zlyhanie a fotodermatitída.

K najčastejším prejavom ochorenia v dobe stanovenia správnej diagnózy patrí artritída, pleuroperikarditída, neuropsychické poruchy, myozitída, pľúcne postihnutie, hematologické abnormality a častejší výskyt Sjögrenovho syndrómu. V priebehu choroby sa často stretávame s artritídou, pleuroperikarditídou a myalgiami. Menej často sa pri SLE diagnostikovaného vo vyššom veku vyskytuje alopecia, kožné zmeny, slizničné ulcerácie a glomerulonefritída. Antifosfolipidový syndróm sa u týchto chorých zisťuje menej často ako pri SLE v mladšom veku. Pri SLE vo vyššom veku je odlišný laboratórny obraz ochorenia. Výskyt anti-dsDNA protilátok môže byť znížený alebo taký istý, ako u mladších pacientov. Pozitivita protilátok U1RNP býva nižšia, u starších chorých sa zistila významne častejšia prítomnosť protilátok anti-Ro a anti-La v porovnaní s mladšími chorými. Pozitivita týchto autoprotilátok sa spája s výskytom Sjögrenovho syndrómu.

Priebeh SLE začínajúceho vo vyššom veku sa vo všeobecnosti považuje za miernejší, 5-ročné prežívanie u SLE, ktorý začína v staršom veku a v mladšom veku sa výrazne nelíši. Príčinou smrti u pacientov vyššieho veku obvykle nebývajú prejavy SLE, ale častejšie sú to

infekcie, kardiovaskulárne ochorenie, malignity, alebo liekmi spôsobené komplikácie.

Pri prejavoch kožných zmien sa obvykle podávajú antimalariká. Lupusová pneumonitída a hematologické abnormality vyžadujú liečbu glukokortikoidmi. Prednosť sa dáva perorálnej terapii, v prípade vážnejších komplikácií ochorenie je možné liečiť intravenózne glukokortikoidmi. V snahe redukovať riziko nežiaducich účinkov glukokortikoidov na minimum, je potrebné čo najskôr po dosiahnutí remisie ochorenia začať s postupnou redukciovou dávkou glukokortikoidov na najmenšie možnú účinnú udržiavaciu dávku. Pacientom sa pridávajú prípravky kalcia, vitamínu D a lieky s gastroprotektívnym účinkom. Lupusová nefritída sa lieči podobne ako u mladších pacientov cyklofosfamidom. Uprednostňuje sa pulzná liečba, ktorá sa podáva v prvých 6 mesiacoch v mesačných intervaloch a neskoršie každé 3 mesiace až do dosiahnutia remisie. Je potrebné pravidelne sledovať krvný obraz, pečňové enzýmy a močový sediment. Vysoký krvný tlak a prítomnosť antifosfolipidových protilátok môže viesť k vzniku mozgových cievnych príhod. V snahe predísť týmto komplikáciám je potrebná adekvátna liečba hypertenzie a podávania acetylsalicylovej kyseliny v antiagregačných dávkach, alebo podávanie antikoagulantov.

Veľmi dôležitou súčasťou liečby je správna informovanosť chorého o spôsobe životosprávy, rehabilitačnej liečby, vyhýbanie sa stresovým situáciám a priamemu slnečnému ožiareniu.

V mnohých prípadoch je potrebná úzka spolupráca reumatológa s ďalšími odborníkmi podľa klinickej manifestácie ochorenia (3).

Hoci SLE nepatrí medzi typické a časté reumatické ochorenie vyššieho veku, môže sa v tejto vekovej skupine objaviť a preto je potrebné pri diferenciálno-diagnostickom postupe myslieť i na túto nozologickú jednotku.

Literatura

1. **Rovenský J, Tauchmannová H, Štvrtinová V, Štvrtina S.** Príspevok k problematike juvenilnej temporálnej arteritídy. *Rheumatologia* 2005; 19(4): 153–155.
2. **Rovenský J, Tauchmannová H, Štvrtinová V, Štvrtina S, Duda J.** Polymyalgia rheumatica a aterosklerotická arteritída – význam faktorov podieľajúcich sa na závažnosti priebehu ochorenia. *Súčasná klinická prax* 2005; 3: 4–10.
3. **Tuchyňová A, Rovenský J, Lukáč J.** Systémový lupus erythematosus vo vyššom veku. *Postgraduální medicína* 2004; 6(1): 78–80.

53. REVMATOIDNÍ ARTRITIDA A SYSTÉMOVÁ SKLERODERMIE VE VYŠŠÍM VĚKU

Bečvář R., Vencovský J., Štork J.1, Jansa P.2, Revmatologický ústav Praha, 1Kožní klinika 1. LF UK a VFN; 2II. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění, které postihuje synoviální výstelku, šlachy a bursy. Klinicky se obvykle manifestuje symetrickou polyartritidou. U části nemocných nacházíme také systémové mimokloubní projevy, jako

je serozitida, vaskulitida, oční záněty, tvorba uzlů a osteoporóza. Pro RA je typická masivní tvorba proteinů akutní fáze a produkce autoprotilátek. Tato nemoc se vyskytuje u všech ras a postihuje třikrát častěji ženy než muže. Nejčastější klinické projevy jsou obsahem diagnostických kritérií RA (1) a zahrnují: symetrickou polyartritidu, ranní ztuhlost, artritidu ručních kloubů, revmatoidní uzly, přítomnost revmatoidních faktorů a typické rentgenové změny.

Prevalence choroby se pohybuje kolem 1 % a liší se geograficky. RA zkracuje život o 5–10 %, což je srovnatelné s koronární nemocí tří tepen. Jedná se o chronické dlouhotrvající onemocnění, takže prevalence v populaci starší 60 let dosahuje 2–3 % (2). Většinou se jedná o nemocné s řadu let probíhající chorobou, která vyvolala jako následek destruktivních změn kloubních tkání rozsáhlé deformity s následnými funkčními poruchami. RA obvykle začíná kolem 30. roku života, ale asi u 30 % nemocných až po 60. letech (RAVV). U této skupiny byly pozorovány určité odlišnosti od mladších jedinců, jak je uvedeno v tabulce 1 (3).

V klinickém obraze má RA široké spektrum projevů od případů s lehkou synovitiidou a krátkodobou ranní ztuhlostí až po rychle probíhající těžké destruktivní artritidy vedoucí k výrazným funkčním změnám až imobilitě. Tyto těžší formy bývají často provázeny mimokloubními příznaky. Perakutní až akutní začátek by pozorován v jedné studii u 26 % nemocných RAVV (4). Pro klasickou RA je typické polyartikulární symetrické postižení, ale na počátku někdy bývá pouze monoartritida nebo oligoartritida. Tato forma je u RAVV daleko častější s tendencí postihovat velké klouby. Velmi často onemocnění začíná na ramenních kloubech, a tak vzniká problém odlišit jej od revmatické polymyalgie (PMR), v některých případech to bývá nemožné. Postižení drobných ručních kloubů se u RAVV také objevuje, avšak postižení metatarzofalangeálních kloubů je méně časté než u RA ve středním věku (5). Extraartikulární projevy jsou poněkud častější u RAVV, ve středním věku obvykle nacházíme revmatoidní uzly zejména kolem kloubů, ale mohou vyskytnout v laryngu, plicích a srdci, ale ty u RAVV bývají méně časté. Časté je také postižení svalů, neboť při omezené hybnosti dochází k atrofii a svalové slabosti. Ve vyšším věku je tento vývoj zhoršen atrofiemi spojenými se stárnutím. Závažnější bývá také osteoporóza, která má ve vyšším věku více příčin. Další velmi závažnou komplikací je sekundární amyloidóza popisovaná u 7 % případů RA. Vyskytuje se zejména v pokročilých stádiích onemocnění, a tedy postihuje starší jedince s dlouhodobým průběhem. Manifestuje se především postižením ledvin a trávicího traktu. Nejčastějším očním projevem je suchá keratokonjunktivitida, kterou nacházíme až u třetiny nemocných. Někteří autoři rozdělují RAVV do tří skupin: První je klasická RA, druhá se velmi podobá PMR a třetí má příznaky Sjögrenova syndromu (6).

Výsledky laboratorních vyšetření se u klasické RAVV do určité míry liší. Ve vyšším věku bývá sedimentace erytrocytů a C-reaktivní protein vyšší než u klasické RA. Revmatoidní faktory jsou u klasické RA, přítomny až u 85 % nemocných, zatímco u RAVV asi u 65 % (7). Protilátky proti cyklickému citrulizovanému peptidu (antiCCP) jsou pozitivní jak u klasické RA tak u RAVV, avšak většinou negativní u PMR (8).

V diferenciální diagnóze RAVV připadá v úvahu již uvedená PMR, syndrom RS₃PE (remitující seronegativní symetrická synovitida s edémem s dolíčky), krystalové artropatie a paraneoplastická artritida. Seronegativní RAVV od PMR nám mohou odlišit zmíněné antiCCP, protože klinický obraz bývá totožný. Syndrom RS₃PE je vzácné onemocnění starších mužů, které bývá seronegativní, ale zjišťuje se zde přítomnost HLA B27. Dna a pseudodna ve vyšším věku mohou mít pomalejší začátek a u dny je třeba vždy myslet na sekundární příčinu (diuretická léčba). Artritida u staršího jedince by nás vždy měl vést k podezření na možnost paraneoplastického původu. Většinou bývají postiženy dolní končetiny a to v souvislosti s karcinomem mamky a prostaty.

Terapie RAVV má být vždy komplexní jako u běžné RA. Základní léčebné postupy jsou podobné. Vyšší věk má nesporný vliv na farmakodynamiku a farmakokinetiku a tak užití nesteroidních antirevmatik, kortikosteroidů a chorobu modifikujících léků se může lišit s ohledem na dávkování, nežádoucích účinků. Významným faktorem je také polymorbidita seniorů a s ní je spojené riziko lékových interakcí. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří cytopenie, trávicí obtíže, exantémy, nefrotický syndrom a hepatopatie. Nejčastěji se doporučuje podávat antimalarika, metotrexát, sulfasalazin a leflunomid. Dávku kortikoidů je třeba vždy pečlivě zvážit, neboť tato léčba vede k rychlejšímu úbytku kostní hmoty než u mladších jedinců. Účinnost a bezpečnost biologické léčby u RAVV se podle dostupných údajů příliš neliší od běžné RA.

Systémová sklerodermie

Systémová sklerodermie (SSc) je generalizované onemocnění pojivové tkáně, které se klinicky projevuje ztlustěním – fibrózou a sklerotizací kůže různého rozsahu (sklerodermie) a typickým postižením řady viscerálních orgánů (9). Současně dochází k fibrotickým a sklerotickým změnám ve stěně cév. SSc postihuje obvykle ženy v mladším a středním věku. Při studiu nemocných SSc ve vyšším věku (SScVV) se orgánové manifestace se mohou objevit časněji, jak prokázala práce Volkova a spol (10). Autoři porovnávali klinické projevy před a po 50. roku života a změny v závislosti na pohlaví. U nemocných SScVV došlo k rozvoji viscerálních projevů SSc v prvních třech letech onemocnění. Muži s SScVV měli převážně kožně difuzní formu nemoci s pokročilým kožním postižením a indurativními změnami a značné změny mikrocirkulace.

U SSc jsou myalgie, artralgie a artritidy jsou příznaky nespecifické, pro diagnózu spíše svědčí třecí šelesty šlachových pochev flexorů prstů horních končetin. Fibrotické změny v trávicím ústrojí vedou ke zpomalení pasáže až stáze obsahu a dilataci trávicí trubice. To se projevuje dysfágií, pyrózou, malabsorpcí a poruchami vyprazdňování. Tyto příznaky bývají u SScVV akcentovány.

Plicní postižení bývá ve formě postižení intersticia a plicní hypertenze. Častější je alveolitida s následnou fibrózou. Frekvence intersticiálního procesu zřejmě stoupá s věkem a často vede k sekundární plicní hypertenzi. Primární plicní hypertenze se podle amerických autorů vyskytuje dvakrát častěji u SScVV se začátkem nemoci po 60 letech (11).

Postižení srdce může mít několik forem. Perikarditida

je často asymptomatická, bývá častým sekčním nálezem. Postižení myokardu se manifestuje na vodivém systému poruchami rytmu a síňokomorovými bloky. U SScVV jsou tyto nálezy častější a závažnějšího charakteru (10). Renální manifestace se zjišťuje u 8–10 % nemocných. Nejzávažnější formou je sklerodermická renální krize s náhle vzniklou hypertenzi a rychlým rozvojem anurie.

V laboratorních nálezech obvykle zjišťujeme mírnou normochromní normocytovou anémii a trombocytopenii. Hodnoty reaktantů akutní fáze bývají lehce zvýšené nebo normální, a tedy nevystihují aktivitu choroby. Z imunologických vyšetření se popisuje přítomnost revmatoidních faktorů a kryoglobulinů až u 40 % nemocných. Antinukleární protilátky jsou pozitivní až v 90 % případů obvykle se zrnitým typem imunofluorescence. Specifičtější testem je přítomnost anticentromerových protilátek, které bývají pozitivní u 70 % nemocných s kožně limitovanou formou choroby. Naproti tomu až u 40 % nemocných s kožně difúzní formou se zjišťují protilátky proti DNA topoizomerase I (anti-Scl-70).

Prognóza nemocných je většinou dána závažností plicního postižení – intersticiální proces vede obvykle pomalu k rozvoji globální respirační insuficience s infaustním koncem. Plicní arteriální hypertenze se naopak vyznačuje rychlou progresí s velmi špatnou prognózou. Věk nad 75 let je u SScVV spojen s podstatně horší prognózou než u nemocných starších 60 let (12). Onemocnění probíhá daleko závažněji co do postižení jednotlivých orgánů a stav často komplikují různé komorbidity, proto je nutné co nejdříve stanovení diagnózy. U jedinců s SScVV je třeba věnovat zvláštní pozornost výskytu maligních procesů. Jedná se o tyto situace: solidní tumory u mužů s rozsáhlým kožním postižením, plicní fibróza je predispozicí karcinomu plic, karcinom prsu u žen a chronická refluxní ezofagitida a Barrettův jícn jsou predispozicí karcinomu jícnu.

Léčba SSc musí být vždy komplexní. Ovlivnit základní proces medikamentózní léčbou se zpravidla nedaří, u většiny preparátů byl pozorován účinek pouze na kožní složku onemocnění. V edematózní fázi choroby se

podávají kortikoidy s d-penicilaminem a při aktivní alveolitidě dlouhodobě kortikoidy a cyklofosamid. Další postupy jsou orgánově specifické a mají pouze symptomatický efekt. U případů s SScVV se základní léčebné postupy neliší od mladších pacientů, ale problémem jsou časté komorbidity a tedy riziko lékových interakcí. Budoucnost celkové léčby jistě spočívá v biologických preparátech, které budou více či méně zaměřené na jednotlivé fáze imunopatologického děje.

Literatura

1. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al.** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–24.
2. **Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC.** Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 917–926.
3. **Yazici Y, Paget SA.** Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis North Am* 2000; 26: 517–526.
4. **Corrigan AB, Robinson RG, Ternety TR, et al.** Benign rheumatoid arthritis in the aged. *BMJ* 1974; 1: 444–446.
5. **Van der Heijde DM, Van Riel PM, Van Leeuwen MA, et al.** Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 128–1289.
6. **Healy LA.** Rheumatoid arthritis in the elderly. *Clin Rheum Dis* 1986; 12: 173–179.
7. **Vencovský J.** Revmatoidní artritida ve vyšším věku. *Postgrad Med* 2004; 6: 73–77.
8. **Lopez-Hoyos M, Ruiz de Alegria C, Blanco R, et al.** Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 May; 43: 655–657.
9. **Medsgger TA.** Comment on scleroderma criteria cooperative study. In: Black CM and Myers AR (eds). *Systemic sclerosis (Scleroderma)*. 1st ed. New York, Glower Med, 1985: 235–249.

Další literatura u autora

Tab. 1. Srovnání obrazu klasické formy RA a vzniklé ve vyšším věku (upraveno podle Yaziciho a spol. (3)).

	Klasická RA	RA ve vyšším věku
Muži:Ženy	1:2	1:1
Věk začátku	30–50 let	Více než 60 let
Začátek	Postupný	Častější akutní, systémové projevy
Počet kloubů	Polyartikulární	Častěji oligoartikulární
Lokalizace postižení	Malé klouby	Častěji velké klouby
Průběh	Různá závažnost	Častěji závažnější
Prognóza	Různá	Častěji závažnější
Revmatoidní faktor	Častěji pozitivní	Častěji negativní

Abstrakta přednášek

54. POLYMYALGIA RHEUMATICA A OBROVSKOBUNKOVÁ ARTERITÍDA – Význam CD8+ T-lymfocytov

Blažičková S., Tuchyňová A., Rovenský J.,
Národní ústav reumatických chorôb Piešťany

Reumatická polymyalgia (polymyalgia rheumatica – PMR) a obrovskobunková arteritída (OBA) sú systémové

zápalové ochorenia, ktorých výskyt je pomerne zriedkavý. Etiopatogenéza oboch ochorení je nejasná. Zistená bola asociácia s HLA systémom, ako aj charakteristické znaky zápalovej odpovede imunitného systému. V patogenéze oboch ochorení sa uplatňujú mechanizmy bunkovej a humorálnej imunity. U PMR i OBA boli zistené zvýšené koncentrácie antifosfolipidových protilátok, avšak klinické príznaky antifosfolipidového syndrómu boli opísané iba zriedka.

V našom súbore pacientov sme vyšetřili 27 pacientov so susp. dg. PMR alebo OBA. U piatich pacientov sme

diagnózu PMR alebo TA nepotvrdili. U 22 pacientov s priemerným vekom 69,7 roka (50–82 rokov) sme klinický stav hodnotili ako PMR a/alebo (TA).

Okrem základných imunologických laboratórných parametrov sme sledovali zastúpenie jednotlivých subpopulácií lymfocytov periférnej krvi s cieľom zistiť postavenie najmä CD8+ T lymfocytov pri diagnostike PMR a OBA. Sledovaním základných subpopulácií lymfocytov periférnej krvi u pacientov s PMR, TA a PMR/TA sme zistili rozdiely medzi jednotlivými skupinami pacientov s PMR a OBA. Pacienti s OBA mali vyššie zastúpenie CD8+ T-lymfocytov V tejto skupine pacientov sme zaznamenali i zvýšenú aktiváciu CD8+ T-lymfocytov. V najširšej skupine pacientov s PMR (n=16) sme celkovo nepotvrdili literárnej údaje o zníženom počte CD8+ lymfocytov, ale u jednotlivých pacientov toto zníženie potvrdzujeme. Až u 56 % pacientov (10 zo 16) sme našli znížený počet CD8+ lymfocytov, ktorý sa upravil po 6 mesiacoch kortikosteroidovej terapie.

Porovnaním klinického stavu pacientov s laboratórnym nálezom sa zdá, že u časti pacientov so zníženými počtami CD8+ sa môže jednať o podskupinu chorých s ťažším priebehom ochorenia a sklonom k relapsu choroby.

55. PŘÍNOS ¹⁸F-FDG PET VYŠETŘENÍ V RÁMCI DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKY A DETEKCE VASKULITID VELKÝCH CÉV U NEMOCNÝCH S HOREČKAMI NEZNÁMÉHO PŮVODU

Řehák Z.¹, Fojtík Z.², Bolák K.¹, Staníček J.¹,
¹Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno, ²Interní hematologická klinika FN Brno Bohunice

Úvod: ¹⁸F-FDG PET je radioizotopová zobrazovací metoda detekující místa zvýšeného metabolického obratu glukózy. Lze ji využít nejen k diagnostice nádorů, ale i některých typů zánětů.

Cíl: Posouzení přínosu ¹⁸F-FDG PET v primární diagnostice vaskulitid velkých cév.

Soubor a metoda: V letech 2003 až 2005 bylo v brněnském PET centru vyšetřeno 35 nemocných pro horečku neznámého původu pomocí ¹⁸F-FDG PET. Podezření na vaskulitidu velkých cév bylo vysloveno při nálezů vysoké akumulace ¹⁸F-FDG ve stěnách velkých cév u 11 nemocných (31,4 % ze všech vyšetřených pro febrilie). Hodnoceno bylo 10/11 nemocných (2 muži a 8 žen ve věku 53–66 let, medián 62 let). Nemocní podstoupili další standardní vyšetření: CT angiografii (CTA), MR angiografii (MRA) a duplexní ultrasonografii (USG). Diagnóza byla ověřována histologicky (1x cévní biopsií) nebo terapií, efektem kortikoterapie v imunosupresivních dávkách (10x).

Výsledky: Žádným z CTA, MRA i USG vyšetření nebyla prokázána vaskulitida, ale 3 CTA a 1 MRA jsme považovali za abnormální. Nález obrovskobuněčné arteritidy z excize temporální tepny ukazuje limitaci PET vyšetření – nelze hodnotit cévy s průměrem menším než 5 mm. Na druhé straně PET sken prokázal extrakraniální postižení. U 7/10 nemocných byl proveden kontrolní PET sken při kortikoterapii s poklesem vaskulární akumulace

¹⁸F-FDG v souladu s poklesem laboratorních parametrů zánětu (FW, CRP).

Závěr: Pomocí ¹⁸F-FDG PET lze u nemocných s horečkou neznámého původu detekovat vaskulitidu velkých cév, a to i u nemocných, u kterých ostatní vyšetřovací metody selhávají a pravděpodobně dříve než morfologickými zobrazovacími metodami. Pomocí PET je možné i monitorovat aktivitu vaskulitidy během terapie.

56. ÚČINNOST GLUKOSAMIN SULFÁTU, CVIČENÍ A KOMBINACE OBOU POSTUPŮ U SYMPTOMATICKÉ GONARTRÓZY

Olejárová M., Svobodová R., Jarošová H., Votavová M., Pavelka K., Revmatologický ústav Praha

Cíle studie: Porovnat účinnost terapie glukosamin sulfátem (GS Condro 1600mg p.o. denně, 6 měsíců; n=25), fyzioterapie (skupinová LTV 2x týdně 30 minut, individuální 2x15 minut, 3 měsíce; n=31), kombinace obou postupů (n=21) oproti kontrolní skupině (analgetika, NSA; n=27).

Pacienti: Do studie bylo zařazeno 160 pacientů s gonartrózou rtg stádia I–IV, z nichž zatím 104 dokončilo sledování. Průměrný věk v celé skupině byl 62,7 let, BMI průměrně 28,9. Demografická charakteristika byla ve všech skupinách srovnatelná s výjimkou délky trvání nemoci.

Metodika: Při vstupu, po 3 a po 6 měsících byla hodnocena klidová bolest na vizuální analogové škále (VAŠ), námahová bolest (VAŠ), index WOMAC, rozsah flexe (FL), extenze (EX) a svalový test (ST) kolenního kloubu. Po 3 a 6 měsících byl hodnocen i celkový efekt terapie pacientem, revmatologem a fyzioterapeutem.

Výsledky: U všech skupin bylo oproti kontrolám zaznamenáno nevýznamné zlepšení klidové a námahové bolesti i indexu WOMAC. U všech tří skupin se zlepšil oproti kontrolám rozsah FL (významněji EX (nevýznamně)). Ke Zlepšení ST došlo nejčastěji u skupin GS, LTV i KOMB, zhoršení testu bylo pozorováno nejčastěji u kontrol. Rozdíly nebyly statisticky významné. Celkové zlepšení udávali pacienti u všech tří skupin, přičemž rozdíly oproti kontrolám byly statisticky významné po 3 i 6 měsících. Podobné, statisticky významné výsledky byly zaznamenány i při hodnocení revmatologem i fyzioterapeutem. Nežádoucí účinky byly vzácné (n=4).

Závěr: Terapie GS, LTV i kombinace obou postupů vede ke zlepšení subjektivních obtíží pacienta. Statisticky významné rozdíly oproti kontrolám byly pozorovány zejména při hodnocení efektu terapie pacientem a lékařem. Aditivní efekt obou postupů jsme neprokázali.

Tato práce vznikla za podpory firmy Green Swan Pharmaceuticals

57. VISOKOSUPLEMENTAČNÍ LÉČBA GONARTRÓZY

Stoklas J., Pink T., Chaker A., Černohousová I., Klinické oddělení ortopedie, Úrazová nemocnice v Brně

Symptomatická osteoartróza je nejrozšířenější forma

kloubního onemocnění, jehož celosvětový výskyt se odhaduje na 9,6 % u mužů a 18 % u žen starších 60 let. Viskosuplementace hyaluronanem nebo hylany se provádí s cílem doplnit synoviální tekutinu, která ztratila svou elasticitu při osteoartróze. Úloha intraartikulárních injekcí Hylanu u gonartrózy spočívá ve snížení bolesti a zlepšení funkce kloubu, tj. analgetické působení podmíněné sníženým drážděním receptorů pro bolest a mechanický efekt vyvolaný substitucí synoviální tekutiny a obnovením její elasticity a viskozity. Preparáty kyselina hyaluronové mají též protizánětlivý a chondroprotektivní efekt stimulací endogenní produkce KH. Hylan G-F 20 (Synvisc®) vedl k úlevě od bolesti při gonartróze v několika klinických a retrospektivních studiích s různými kontrolními skupinami, při nízkém výskytu nežádoucích účinků (NÚ) pohybujícím se mezi 0–2,7 % na injekci a 0–11,8 % na pacienta (2–6).

Za fyziologických podmínek zajišťuje kyselina hyaluronová v synoviální tekutině homeostázu na několika úrovních. Na úrovni makrohomeostázy má funkci lubrikační (viskozita) a umožňuje tlumení mechanického inzultu (elasticita), na úrovni minihomeostázy udržuje rovnovážný stav nitrokloubní tekutiny a v mikrohomeostáze reguluje interakce s buněčnými receptory. Při osteoartróze (OA) dochází k destrukci kloubní chrupavky, což vede k významnému poklesu tvorby KH.

V současnosti je dispozici k léčbě OA několik preparátů obsahujících agregáty KH různé velikosti. Zatímco skupina léků s agregáty o velikosti 0,6–2,1 milionu Da má biologický poločas eliminace 12 hodin a elasticitu 15 %, Hylan G-F 20 (Synvisc) s agregáty o velikosti 6 milionů Da má biologický poločas 70 hodin a elasticitu 78 %. Cochrenova metaanalýza klinických hodnocení účinnosti Synviscu ukázala, že KH a její deriváty jsou v léčbě gonartrózy účinnější než placebo, snižují intenzitu bolesti a vedou ke zlepšení funkce. Jsou účinnější v srovnání s intraartikulárně podanými kortikosteroidy a mají srovnatelný efekt s kontinuální léčbou nesteroidními anti-revmatiky. Účinek Synviscu je výraznější než průměr celé skupiny preparátů KH. Rozsáhlé klinické hodnocení (4253 pacientů) bezpečnostního profilu Synviscu ukázalo, že jeho nežádoucí účinky jsou vzácné a pouze přechodného charakteru. Po jejich odeznění obvykle následuje symptomatické zlepšení.

Prezentované výsledky ukazují, že léčba pacientů s gonartrózou prostřednictvím viskosuplementačního produktu hylan G-F 20 (Synvisc) přináší prospěch pro koleno, celkový zdravotní stav i kvalitu života související se snížením potřeby souběžné léčby a systémových nežádoucích reakcí.

V našem souboru prezentujeme výsledky u 50 pacientů.

20. září 2006

Abstrakta přednášek v satelitních symposiích

Firma Actelion Pharmaceuticals

KLASIFIKACE, KOŽNÍ PROJEVY A PLICNÍ MANIFESTACE SYSTÉMOVÉ SKLERODERMIE

Štokr J., Bečvář R.¹, Kožní klinika 1. LF UK
Praha, ¹Revmatologický ústav Praha

Termín sklerodermie zahrnuje heterogenní skupinu nemocí projevujících se ztuhlou kůží. Lze je rozdělit do těchto skupin: lokalizovaná (cirkumskriptní) postihující pouze kůži a systémová postihující také viscerální orgány a překryvné syndromy, kdy jsou přítomny příznaky ještě dalšího onemocnění pojiva. Systémovou sklerodermii můžeme rozdělit z hlediska rozsahu postižení krytu do těchto forem: limitovaná, difuzní, sclerodermia sine scleroderma. Podle většiny autorů u limitované formy kožní postižení nepřesahuje proximálně lokty a kolena. Limitovanou formu může dále dělit na digitální a ascendentní, kdy jedna může přejít v druhou.

Plicní postižení u SSc mívá formu intersticiální nebo plicní hypertenze. Hypertenze může být samostatná nebo se rozvíjí sekundárně při pokročilé difuzní fibróze. Častější je alveolitida s následnou fibrózou. U difuzní formy vzniká plicní fibróza a sekundární plicní hypertenze časně po začátku nemoci, kdežto u limitované formy se plicní postižení vyvíjí později a pomaleji. Vyšetření plic musí zahrnovat funkční testy, zobrazovací metody (HRCT hrudníku) a bronchoalveolární laváž (BAL). Při řešení grantové úlohy jsme zjistili mírně zvýšený počet lymfocytů a neutrofilů v tekutině z BAL, který koreloval s nálezem na HRCT. V léčbě aktivní alveolitidy se zatím užívá kombinace cyklofosfamidů a steroidů, nově se zkouší blokátory receptorů pro endotelin.

Tento referát byl připraven a uskutečněn za podpory grantu IGA MZ ČR č. NR 7886-3.

POSTIŽENÍ PERIFERNÍ CIRKULACE U SYSTÉMOVÉ SKLERODERMIE A MOŽNOSTI JEJICH LÉČBY

Soukup T., II. interní klinika FN Hradec Králové

Digitální ulcerace (DU) jsou v 30–50 % projevem systémové sklerodermie (SSc). Charakteristická je pro ně bolestivost, špatné a pomalé hojení, významné omezení funkce rukou. Jsou hlavní příčinou nemoci a funkčního omezení pacientů s SSc a mají významný vliv na kvalitu života. Doposud však nebyla nalezena specifická efektivní léčba.

Strukturální změny cév ve smyslu proliferativní okluzivní vaskulopatie s proliferací buněk hladkých svalů a endotelií nalzáme jak u plicní arteriální hypertenze (PAH), tak v místech vzniku DU při SSc. Zároveň jsou pozorovány zvýšené hladiny endotelinu v cirkulaci a lokálně endoteliální buněčná aktivace. Na základě těchto skutečností byl použit duální antagonist endotelinových receptorů bosentan k ovlivnění cirkulace u PAH a periferní cirkulace zejména s myšlenkou ovlivnění vývoje DU u SSc.

První klinická multicentrická placebo kontrolovaná studie RAPIDS-1 zjišťovala vliv bosentanu na vývoj nových DU. U pacientů léčených bosentanem byl během 16 týdnů významně redukován počet nových DU (mean 1.4 vs 2.7, p=0,008). Kromě toho byl zjištěn významný vliv na funkci rukou. Studie RAPIDS-2 sledovala vliv na tvorbu nových DU a na hojení stávajících DU během 24 týdnů. Podle této studie bosentan nejen redukuje vznik nových DU, ale také redukuje

bolest a zlepšuje funkci rukou. Terapie bosentanem není efektivní u Raynaudova fenoménu, ani nemá vliv na hojení stávajících DU.

Data provedených studií ukazují důležitý klinický efekt bosentanu na periferní vaskulární integritu a funkci. Bosentan byl dobře tolerován během celé doby studie i v další extenzi léčby po více než 28 týdnech.

Firma Sanofi-Aventis

DIAGNOSTIKA, PROGNÓZA A HODNOCENÍ AKTIVITY A ODPOVĚDI NA LÉČBU RA

Pavelka K., Revmatologický ústav Praha

Diagnostika RA: ve většině klinických studií a „Doporučení na léčbu“ se pro diagnostiku RA uvádějí klasifikační kritéria ACR, které mají sloužit jako zlatý standard pro diagnózu a zahájení léčby DMARDs. Ukazuje se však, že v některých případech je výhodné zahájit léčbu DMARDs ještě před splněním těchto kritérií. Určitým návodem mohou být Doporučení EULAR pro časnou artritidu. Postup u pacienta s časnou artritidou (často před splněním kritérií ACR) by měl obsahovat: detekci artritidy, vyloučení jiných onemocnění a vyhodnocení faktorů predikujících vývoj do perzistentní a erozní artritidy.

Prognóza RA: mezi prognostické ukazatele nepřímého vývoje patří: přetrvávající, nekontrolovaná polyartritida, trvale vysoké reaktanty akutní fáze, pozitivita revmatoidních faktorů, pozitivní anti CCP, rychle vznikající eroze, rychlý funkční pokles, systémové projevy a mimokloubní projevy.

Hodnocení aktivity: pro hodnocení aktivity se nejčastěji doporučuje používat validizované parametry: DAS 28, ACR 20, 50, 70, HAQ, RADAI, SDAI, CDAI. U DAS se pro definici odpovědi užívá pokles $> 1,2$ (odpověď dobrá), nebo $< 1,2 > 0,6$ (odpověď střední).

Remise: je definována jako DAS $< 2,6$, nebo DAS 44 $< 1,6$ nebo klasicky podle kritérií ACR. Zdůvodňuje se nutný průkaz současné klinické a rentgenové remise.

Rentgenová progres: v Evropě se nejčastěji používá van der Heide modifikace Sharpova skóre. Je nutné provádět u pacientů s RA snímky rukou a nohou alespoň v 1–2letých intervalech.

MONITOROVÁNÍ BEZPEČNOSTI LÉČBY U RA

Šedová L., Tegzová D., Revmatologický ústav Praha

K zabránění následkům revmatoidní artritidy (RA) jaké jsou kloubní destrukce, deformity, funkční omezení a předčasná smrt je nutná časná a adekvátní léčba. Nasazení choroby modifikující léčby (DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs) by mělo následovat nejpozději do 3 měsíců od stanovení diagnózy.

Frekvence projevů toxicity DMARDs se pohybuje od 0,1 do 5 %. Rozlišují se toxicita vzácná (vyskytující se v méně než 1% případů léčených pacientů), občasná (od 1 do 10 % případů) a častá (výskyt nad 10 %).

Při podání antimalarik je nutné frekvence kontrol

přizpůsobit rizikovým faktorům retinopatie u konkrétního pacienta, které jsou věk nad 60 let, kumulativní dávka, současné renální, hepatální nebo retinální postižení a nadváha.

Závažné nežádoucí účinky (NÚ) salazyoprinu jsou vzácné. Jedná se o idiosynkratickou reakci nejčastěji v podobě dřevňového útlumu. Je nezávislá na dávku a objevuje se většinou během prvních 3 měsíců léčby v nepředvídatelné době a tudíž nelze předejít ani extenzivním laboratorním monitorováním. Nejúčinnější prevence je poučení pacienta o charakteru příznaků a nutnosti vyhledání lékařské pomoci.

Při léčbě metotrexátem je kromě běžně se vyskytujících NÚ nutné monitorování event. plicní toxicity především vzácné akutní hypersenzitivní pneumonitidy, která může mít fatální následky. Názory na vliv tohoto preparátu na intersticiální plicní nemoc nejsou zatím jednotné.

NÚ vyskytující se při terapii leflunomidem nejsou většinou závažné avšak EMEA doporučuje intenzivní sledování jak krevního obrazu, tak i jaterních testů během 1. půl roku v krátkých intervalech.

Toxicita cyklosporinu A je závislá na dávce a během jeho podávání je nutné sledování kreatininu, kalia, krevního obrazu, jaterních testů a arteriální tenze.

Incidence závažnosti toxicity DMARDs lze ovlivnit pečlivým vyšetřením a identifikací rizikových faktorů toxicity, poučením pacienta o bezpečném dávkování a příznacích toxicity a přiměřeným monitorováním léčby. Frekvence monitorování je nutné volit tak, aby minimalizovala riziko prodlevy a naopak, co nejméně zatěžovala pacienta i zdravotnictví.

21. září 2006

Firma TEVA Pharmaceuticals

SOUČASNÉ POHLEDY NA VITAMIN D A AKTIVNÍ METABOLITY VITAMINU D V LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

Horák P., FN UP, III. interní klinika Olomouc

Postmenopauzální osteoporóza je onemocnění charakterizované zvýšenou fragilitou skeletu a zvýšením rizika zlomenin. Deficit estrogenů a změny v metabolismu vitaminu D jsou důležitými faktory v rozvoji osteoporózy. Analoga vitaminu D (alfacalcidol, calcitriol) prokázala svou účinnost ve zvýšení kostní minerálové density (BMD) a v redukci vertebrálních i non-vertebrálních zlomenin v několika prospektivních, randomizovaných a často placebem kontrolovaných studiích.

V současné době publikovaná data dvou rozsáhlých metaanalýz provedených dvěma nezávislými skupinami odborníků v USA a Kanadě prokázala větší efekt hydroxylovaných analogů vitaminu D (alfacalcidol, calcitriol) oproti klasickému D vitaminu. Zcela recentní randomizovaná, dvojitě slepá studie porovnává efekt a bezpečnost 1 μ g alfacalcidolu s 880 IU vitaminu D + 1 g calcia ve skupině 148 postmenopauzálních osteoporotických žen. BMD byl měřeno na počátku a po 12 a 18 měsících. Změny BMD (+2,33 %, resp. +2,87 %) vzhledem k úvodním hodnotám ve skupině léčené alfacalcidolem byla proti skupině léčené vitaminem

D a kalcium (0,70 %, resp. 0,70 %) statisticky významně ($p=0,018$, resp. $0,005$). K malému, ale nesignifikantnímu nárůstu BMD v oblasti prox. femuru došlo v obou skupinách. Vedlejší účinky byly zcela srovnatelné v obou skupinách. V hladinách kalcia nebyl zjištěn mezi skupinami signifikantní rozdíl.

S určitým zjednodušením lze uzavřít, že vitamin D je aktivní u nemocných s deficitem vitaminu D a/nebo normální ledvinnou funkcí a je akceptovaný celosvětově jako prevence u starších, nemůže být použitý v monoterapii pro redukci rizika pádů a osteoporotických zlomenin.

Analoga vitaminu D jsou léky působící nezávisle na hladině vitaminu D a na renálních funkcích, působí na kosti, svaly a redukují pády a incidenci periferních jakož i vertebrálních zlomenin.

KOMPLEXNÍ POHLED NA LÉČBU OSTEOPORÓZY – SNÍŽENÁ SVALOVÁ SÍLA JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR

Jenšovský J., Osteocentrum ÚVN Praha

Je potřeba stále zdůrazňovat, že tzv. D vitamin je historický název pro skupinu steroidních hormonů. Jedná se o evolučně jeden z nejstarších působků, který se objevil již u planktonu a sehrál významnou úlohu umožněním přechodu savců na zem. Cílové tkáně pro tyto steroidy jsou v celém těle (kosti, ledviny, střevo, kůže, příštitná tělíska, pankreas, gonády, mozek, krevtovrný a imunitní systém). V globálně stárnoucí populaci se základním problémem v rovině endokrinologické stávají poklesy hladin různých působků a jejich dynamika, tzv. pauzy. Tak je známa kromě menopauzy a diskutované andropauzy i adrenopauza (pokles především DHEA) či somatopauza (pokles GH). Méně si uvědomujeme, že existuje i velmi významný, numericky z hlediska hladin laboratorních „subklinický“ deficit D vitamínu, který má naopak velmi dalekosáhlé důsledky v klinické praxi. Nepochybně existuje i „D pauza“! Hladiny D vitamínu klesají u 70letého člověka na polovinu hladin u mladých dospělých. Víme, že ve vyšších deceniích tvoří ženy po srovnatelné expozici slunci 4x méně D vitamínu než ženy mladé. Dochází k snižování počtu i citlivosti receptorů pro D vitamin. Nedostatek D vitamínu v průběhu stárnutí je jistě procesem kontinuálním, nejprve hovoříme o jeho snížení (insuficienci, inadequacy) a postupně o deficitu (deficienci). Populačním problémem je již období insuficience, které se projevuje tzv. frailty syndromem. Ten zahrnuje bolest svalovou a kostní, sarkopenii a sníženou svalovou výkonnost, sníženou mobilitu, stabilitu a sklon k pádům a posléze frakturám. Toto vše je součástí bludného kruhu vzniku osteoporózy („osteopenia follows sarcopenia“). Chronická mírná sekundární hyperparatyreóza v důsledku subklinického nedostatku D vitamínu je základním etiologickým momentem vzniku involuční osteoporózy. Nízké hladiny D vitamínu jsou spojeny s dvojnásobným rizikem fraktur kčku femoru. Při tom jednoduchou a levnou saturací pacientů D vitamínem lze těmto následkům velmi spolehlivě zabránit. Také efekt veškeré antiresorpční terapie je podmíněn dostatečnou saturací kalciumem a D vitamínem.

V době, kdy se stav skeletu stává limitujícím faktorem přežití a kvality života stárnoucí populace je třeba zařadit „D pauzu“ k rutinním diferenciatně diagnostickým úvahám a její řešení k základním „anti-aging“ postupům.

AKTIVNÍ METABOLITY VITAMINU D V LÉČBĚ GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÉ OSTEOPORÓZY

Scheinost M., Revmatologický ústav Praha

Osteoporóza je progresivní systémové metabolické onemocnění charakterizované sníženou kvalitou a úbytkem kostní hmoty, které je se svým negativním důsledkem ve formě nízkozátěžových zlomenin výrazným zdravotnickým, sociálním a ekonomickým problémem. U pacientů trpících systémovým zánětlivým onemocněním přispívá k etiologickým faktorům běžným u primární osteoporózy také terapie glukokortikoidy a vliv zánětlivého mikroprostředí.

Úloha prostého vitaminu D v prevenci a terapii glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIOP) a zánětem indukované osteoporózy je dlouho známá. Objevení nových účinků u syntetických analogů hormonu D na imunitní systém, svalovou funkci a kostní metabolismus nutí k přehodnocení strategie léčby GIOP a zánětem indukované osteoporózy pomocí preparátů s vitamínem D.

Při volbě preparátu s vitamínem D u pacientů s revmatickým onemocněním léčených kortikoidy je třeba si uvědomit výrazný rozdíl mezi pouhou suplementací prostého vitaminu D a terapií hormonálními analogy s pleiotropním účinkem. Suplementace prostým vitamínem D není na rozdíl od hormonálních analogů účinná u nemocných s normální hladinou vitaminu D, ale jen u deficientních pacientů. Pomineme-li obecně menší léčebné účinky prostého vitaminu D, zůstává jeho hlavním nedostatkem neúčinnost u pacientů s rezistentní osteoporózou, u nemocných s vysokými dávkami glukokortikoidů či renální insuficiencí. Hormonální analoga jsou účinná i v těchto případech.

Nevýhodou této terapie je vyšší cena a větší riziko nežádoucích účinků. V současnosti probíhá vývoj analogů hormonu D s potlačenými hyperkalcemickými vlastnostmi, který by umožnil použití těchto léků ve vysokých koncentracích s co nejmenšími nežádoucími účinky.

22. září 2006

Firma Boehringer Ingelheim
UPDATE MELOXIKAMU
– ZNÁME DOBRĚ MOVALIS?

Pavelka K., Revmatologický ústav Praha

Meloxicam je preferenční nesteroidní antirevmaticum, schválené FDA a EMEA pro léčbu osteoartrózy, revmatoidní artritidy a suspenze též pro léčbu juvenilní idiopatické artritidy u dětí. Kromě těchto indikací byly provedeny ještě úspěšné studie u ankylozující spondylitidy, akutní dny, jako profylaxe osifikací po

aloplastice kyčle, dále u akutního back pain, bolestivého ramene a dalších akutních bolestí. V indikaci akutní bolesti se většinou kombinovalo parenterální (i.m.) podávání s perorálním. Ve většině situací byl meloxikam účinnější než placebo a stejně účinný jako srovnávaná NSA.

Gastrointestinální bezpečnost meloxikamu je relativně dobrá. V metaanalýze Singha byl srovnáván výskyt GIT NÚ v řadě klinických studií, přičemž relativní riziko (OR) bylo pro PUB (OR=0,52; 95 % CI 0,28–0,96), pro GIT NÚ (OR=0,64; 0,59–0,69), pro dyspepsie (OR=0,73; 95 % CI 0,64–0,84) a pro přerušeni léčby (OR=0,59; 95 % CI 0,52–0,67). Lepší GIT snášenlivost meloxikamu oproti standardním NSA byla nalezena i v otevřené, kohortové studii IMPROVE: Přímá srovnávací, prospektivní studie s meloxikamem oproti selektivním i neselektivním NSA, která by prospektivně hodnotila výskyt PUB, však provedena nebyla. Proto je při aplikaci meloxikamu nutné respektovat Doporučení EMEA pro neselektivní NSA.

Metaanalýza ani kohortová studie z UK nepotvrdila vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod po meloxikamu. Studie z USA přinášejí rozporuplné výsledky. Jsou nutné další studie, ale zatím je nutné akceptovat mírně vyšší kardiovaskulární riziko po meloxikamu, jak u ostatních neselektivních NSA.

Výhodou meloxikamu je možnost podávání jedenkrát denně a dobrá compliance pacienta. Po dramatických událostech v letošním roce nedošlo v USA na rozdíl od koxibů k poklesu spotřeby meloxikamu, naopak k mírnému vzestupu.

Firma Pfizer

CELECOXIB V LÉČBĚ ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDY

Pavelka K., Revmatologický ústav Praha

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou účinnými léky ankylozující spondylitidy (AS), když poskytují rychlou úlevu od zánětlivé bolesti v zádech, ale i periferních kloubech, zmenšují ztuhlost a zlepšují funkci. Užívají se často jako monoterapie a dlouhodobě. Mohou proto také vyvolávat nežádoucí účinky a to především gastrointestinální.

Celecoxib je COX-2 selektivní lék, který prokazatelně vyvolává méně závažných GIT nežádoucích účinků než neselektivní NSA. Kromě revmatoidní artritidy a osteoartrózy byl zkoušen úspěšně v léčbě AS a získal tuto indikaci. Nicméně šlo o studii relativně krátkodobou (6 týdnů) a hodnocen byl vliv pouze na subjektivní parametry (bolest, ztuhlost, funkce). Nedávno byla dokončena dlouhodobá (2roční) studie s aplikací celecoxibu u aktivní AS. Pacienti dostávali zpočátku 2x denně 100 mg celecoxibu a tato dávka mohla být zvýšena na 2x denně 200 mg. Skupina A dostávala léky pravidelně denně, skupina B na principu on demand – pouze, když potřebují. Strukturální změny byly hodnoceny na krční a bederní páteři pomocí modifikovaného skóre „Stoke AS Spine Score“. Studii dokončilo 76/111 pacientů ve skupině s kontinuálním podáváním a 74/104 pacientů ve skupině on demand. Rentgenová progresse byla v kontinuální skupině $0,4 \pm 1,7$, ve sku-

pině on demand $1,5 \pm 2,5$ ($p=0,002$), což je signifikantně méně.

Nežádoucí účinky byly mírně častější ve skupině s kontinuálním podáváním, ale rozdíly nebyly statisticky signifikantní.

Jde o první objektivní studii, která prokazuje, že kontinuální podávání NSA u AS zpomaluje rentgenovou progresi onemocnění, aniž by zvyšovalo významně toxicitu.

23. září 2006

Firma Janssen Cilag

LÉČBA PRŮLOMOVÉ BOLESTI U OSTEOARTRÓZY A REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

Pavelka K., Revmatologický ústav Praha

Cílem léčby osteoartrózy (OA) je kontrola bolesti, zlepšení kvality života a prevence progresse nemoci. K léčbě bolesti se používají především slabá analgetika (např. paracetamol) a dále nesteroidní antirevmatika (NSA). NSA se používají u OA masivně, ale proti jejich používání je řada výhrad, především v oblasti výskytu jejich potenciálně závažných nežádoucích účinků gastrointestinálních, ale i kardiovaskulárních a renálních. Proto se stále více hovoří o možnosti aplikace opioidů a to slabých i silných u OA. Nejvíce důkazů z randomizovaných, kontrolovaných studií je o tramadolu, oxydonu, dihydrokodeinu, fentanylu a hydromorfonu.

Pod názvem průlomová bolest se v onkologické praxi rozumí několikahodinové zvýšení intenzity bolesti. V revmatologické praxi pak exacerbace bolesti spíše v řádu dnů a týdnů.

Autor prezentuje případ pacientky s progredující artrózou kolenních kloubů, která byla po selhání léčby paracetamolem léčena NSA. Po neselektivních NSA vznikla NSA indukovaná gastropatie, po koxibech hypertenze. Úspěšné kontroly bolesti bylo dosaženo až po aplikaci transdermálního fentanylu v dávce 50 mcg/h. Situaci vyřešila aloplastika kloubu. Dále autoři prezentují případ průlomové bolesti v zádech u nemocné s revmatoidní artritidou, která byla způsobena vznikem spondylodiscitidy a spinální stenózy. Uspokojivé úlevy od bolesti bylo dosaženo až po nasazení transdermálního fentanylu v dávce 100 mcg/h. Definitivní řešení přinesla až operace – laminektomie. Autoři dále diskutují příčiny průlomové bolesti u revmatoidní artritidy, která nemusí přímo souviset s intenzitou zánětu např.: osteonekróza, osteoporotická fraktura, vaskulitida, mono-polyneuritida, radikulární bolesti.

Opioidy mohou být velmi výhodným prostředkem tlumení bolesti i v revmatologii. Zvláště při exacerbaci chronické, nemaligní bolesti u osteoartrózy a revmatoidní artritidy.

Opioidy jsou i pozitivně hodnoceny v „Doporučeních pro léčbu OA kyčelních a kolenních kloubů“. Po úspěšné otevřené studii byla publikována úspěšná dvojslepá studie s aplikací transdermálního fentanylu u osteoartrózy kolenních kloubů u pacientů čekajících na endoprotézu, jejichž bolest byla nedostatečně tlumená být i maximálním režimem NSA a analgetik.

21. září 2006

Abstrakta přednášek v sekci středně zdravotnických pracovníků

SYSTÉMOVÉ VASKULITIDY (ÚVOD DO TÉMATU)

Hrnčíř Zb., 2. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Systémové vaskulitidy (SV) představují skupinu nemocí způsobených celkovým zánětem (a nekrozou) cév různého průsvitu a následným poškozením orgánů a tkání. SV mohou být primární a sekundární. Primární SV vznikají zpravidla na imunopatologickém základě a jsou definovány nomenklaturou a klasifikací podle konference v Chapel Hill, 1992. Sekundární SV mohou komplikovat nádorová onemocnění, infekty, ale také farmakoterapii (hypersenzitivita na léky) a systémová revmatická onemocnění (revmatoidní artritida, SLE aj.) nebo jiné imunopatologické nemoci (např. Crohnova choroba).

Přístup k rozpoznání SV zahrnuje dva základní na sebe navazující kroky: 1. krokem je průkaz vaskulitického syndromu, a 2. krokem jeho zařazení ve spektru SV. Pracovní postup má tuto gradaci: (1) klinické podezření, (2) základní vyšetření, (3) cílená vyšetření, a (4) rozhodující nálezy.

Úkolem terapie SV je potlačení aktivity, zábrana/minimalizace poškození a udržení/obnova funkcí postižených orgánových systémů a tkání. U aktivní formy SV vychází terapie z principu tzv. obrácené pyramidy, tj. s maximální intenzitou léčby při jejím startu. Základem je imunosupresivní terapie glukokortikoidy samostatně nebo v kombinacích s cyklosporinem, cytostatiky, polyvalentním imunoglobulinem a dalšími přístupy.

Úvod do složitého tématu SV je podložen demonstrací 20 obrazů a stručnou charakteristikou SV, se kterými v oblasti revmatologie přicházejí pracovníci ve zdravotnictví nejčastěji do kontaktu.

Závěr: SV jsou onemocnění jejichž rozpoznání a léčba patří v revmatologii k nejnáročnějším. Předpokladem úspěchu je kvalitně připravený tým. Zdravotníci pracovníci nejrůznějších profilů jsou jeho nezastupitelnou součástí. Kvalitní připravenost je dynamický pojem, jehož obsah se musí neustále doplňovat a obnovovat; k tomuto cíli je zaměřena prezentace o SV.

KŮŽE A REVMATICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Korandová J., Revmatologický ústav Praha

Zdravá a nepoškozená kůže plní hned několik významných funkcí – má za úkol chránit vnitřní orgány před poškozením a infekcí, reguluje tělní teplotu, umožňuje absorpci vitamínu D a maz, který kůže vylučuje brání nadměrným ztrátám tělní tekutiny. Nervové receptory umístěné v kůži nám umožňují vnímat pocity jakými jsou tlak, dotyk, bolest, teplota.

Kůže revmatiků (především pacientů se zánětlivým onemocněním pojiva) má často v důsledku nemoci i léčby

zhoršenou kvalitu a je vystavena zvýšenému riziku poškození. Mimo jiné se tak stává vstupní bránou infekce. Ze strany ošetrovatelského personálu proto vyžaduje velkou pozornost.

Přednáška má za cíl seznámit posluchače:

- s anatomii kůže
- s riziky a nejčastějšími důvody, které vedou k poškození kožní integrity (anemie, nutriční deficit, extra-artikulární / kožní projevy revmatických onemocnění, inabilita, farmakoterapie, vaskulitidy)
- se způsoby vyšetřování kvality kožní integrity (vč. edukačního programu zaměřeného na pacienty)
- s plánováním adekvátní ošetrovatelské péče

V následujícím bloku přednášek pak budou sestry seznámeny s hojením jednotlivých typů ran.

MYOZITIDY

Šplíchalová R., Revmatologický ústav Praha

Myositis je autoimunitní onemocnění charakterizované svalovou slabostí a nehnisavým zánětem příčné pruhovalného svalstva. Stanovení této diagnózy není snadné, příznaky má společné s jinými onemocněními, proto jedním z rozhodujících kritérií je svalová biopsie. V některých případech se může jednat o overlap s jiným onemocněním.

Toto onemocnění postihuje převážně ženy v dospělém věku. Významnou roli v léčbě této nemoci hraje kromě lékové medikace i rehabilitace. Přes všechny snahy i experimentální použití biologických léků však toto onemocnění není vyléčitelné, dochází pouze k remisím.

KENDALL, CMAS SVALOVÉ TESTY U DĚTÍ S JDM Z POHLEDU FYZIOTERAPEUTA

Vojtkovská P., Oddělení dětské rehabilitace FN-Brno

Kendall (Manual Muscle Testing) a CMAS (Childhood Myositis Assessment Scale) svalové testy jsou pomocné vyšetřovací metody, které se indikují u dětí s JDM od 4 let. Stupnice, podle které se hodnotí, má u Kendall testu rozmezí 0–10 bodů a testuje se 8 základních svalových skupin. Sečtením dosažených bodů dostaneme Kendall score, jehož maximální hodnota je 80 bodů. Široké rozmezí stupnice a přesné znění jednotlivých hodnotících bodů snižuje riziko subjektivního hodnocení.

CMAS test se skládá ze 14 dílčích testů. Prvních 8 testů vydrže měřené pomocí časomíry a následujících 6 vytváří obraz o funkci a koordinaci svalů. Výsledné CMAS score je 0–52 bodů.

Ve FN-Brno na našem pracovišti dětské rehabilitace jsme s těmito testy začali pracovat v roce 2002. Sledujeme pravidelně v půlročních intervalech 8 pacientů. Podařilo se nám i zjednodušit komunikaci mezi fyzioterapeuty a odbornými lékaři. Díky přehlednosti výsledků mají požadavky kladené odbornými lékaři konkrétní podobu a přinášejí pacientovi efektivní léčbu. Pro naše pracoviště jsou testy přínosem a můžeme je jen doporučit.

FYZIOTERAPEUTICKÉ POSTUPY U DIFUZNÍCH CHOROB POJIVA

Ištvánková E., Revmatologický ústav Praha

Všechny choroby spadající do této skupiny mají společného jmenovatele. Jde o onemocnění autoimunity. Hlavními zástupci jsou: systémový lupus erythematos, progresivní systémová skleróza, myozitida, dermatomyozitida.

U všech zástupců difuzního onemocnění pojiva jsou postiženy jednotlivé systémy nebo orgány. Často jde o postižení kombinované. Postiženy bývají klouby a páteř, kůže s podkožím, svaly, srdeční a cévní systém, trávicí trakt, plíce, ledviny, nervový systém.

Místní změny ovlivňují celkový stav organismu a jeho kondici.

Je třeba rozlišit, zda se jedná o stav lehký či život ohrožující. V prvním případě se zaměříme spíše na prevenci následných těžkých změn pohybového aparátu, ve druhém na razantní léčbu.

Příčina vzniku nemocí není dosud známa, proto při výběru metodiky postupujeme symptomatologicky. Při postižení kloubů a páteře volíme metodiky proti bolesti, proti vzniku kontraktur, deformit a atrofií. Jde o celou škálu léčebné tělesné výchovy, technik měkkých tkání, masáže, vodoléčbu, elektroléčbu, ergoterapii. Při postižení srdce a cév – metodika pro kardiaky, při plicním postižení – dechová gymnastika, při postižení ledvin dbáme na přiměřenost zátěže, při postižení nervového systému užíváme fyzioterapeutické metodiky běžné v neurologii.

V neposlední řadě dbáme na pozitivní působení na psychiku pacientů, kteří často pociťují tělesný diskomfort a jsou si vědomi nevyléčitelnosti své choroby.

LÉČEBNÁ TĚLESNÁ VÝCHOVA V BAZÉNU

Bittnerová O., Revmatologický ústav Praha

Oddělení léčebné rehabilitace Revmatologického ústavu je vybaveno bazénem. Voda v bazénu je přizpůsobena našim pacientům, jak teplotou, tak funkčností.

Chladnější voda by měla účinek zcela opačný, proto je teplota vody nastavena na 32 – 34 °C. Je to pro pacienty nejen účinné, ale i příjemné.

Posuvné dno s využitím hydrauliky umožňuje méně pohyblivým pacientům snadný přesun do bazénu. Bazén je vybaven i odnímatelnými madly, která slouží k snadnějšímu nácvičku chůze ve vodním prostředí. Nácviček je pak obdobný jako ve speciálním vodním koridoru. Rovněž hydraulické lehátko je velkým pomocníkem k přemístění imobilních nebo špatně mobilních pacientů do bazénu.

Cvičení v bazénu je významnou podpůrnou formou terapie u pacientů s revmatickými chorobami. Spojuje se zde pohyb s tepelným účinkem vody. Cvičí se s nadlehčením a proti odporu vody.

Ideální počet pacientů v našem bazénu o rozměrech 6 x 3 m, je 6 osob.

V našem ústavu provádíme skupinová cvičení v bazénu. Využívají ho pacienti nejvíce s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, s diagnózou coxarthrózy i gonarthrózy, spondylarthrózy, různých artralgií i ver-

tebrogenických obtíží. Rovněž pacienti po operaci totální endoprotézy kyčelních a kolenních kloubů využívají cvičení v bazénu.

Hlavní účinky léčebného tělocviku v bazénu jsou termické účinky vody, tlak a vztlak, dále odpor vody a vyloučení gravitace.

INFORMOVANOST A VYUŽITÍ KOMPENZAČNÍCH POMŮCEK NEMOCNÝMI MYOZITIDOU A SYSTÉMOVOU SKLERODERMÍÍ

Daňková M., Šenková J., Bradna P., Revmatologické oddělení, II. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Postižení kůže a svalu jsou průvodními projevy řady systémových chorob pojiva, zejména dermatomyozitidy/polymyozitidy a systémové sklerodermie. U těchto nemocných není dostatečně zmapováno, které činnosti jim hlavně ztěžují denní život.

Provedli jsme průzkum mezi nemocnými sledovanými revmatologickým oddělením II. interní kliniky FN a LF v Hradci Králové. Celkem jsme pomocí dotazníku oslovili 46 nemocných myozitidami a 44 nemocné trpící systémovou sklerodermií. V obou skupinách jsme neodlišovali nemocné s výraznějšími a méně progresivními formami choroby a oslovili jsme všechny pacienty, kteří byli s daným onemocněním vyšetřeni v ambulancích kliniky v průběhu roku 2006. Navratnost dotazníku byla 58,7 % u nemocných myozitidami a 68,2 % u nemocných sklerodermií.

Skupina nemocných systémovou sklerodermií je ve svých denních aktivitách postižena významněji, jen 10 % nemocných není omezeno v běžných denních činnostech, zatímco u nemocných myozitidami je bez většího defektu 22,3 % nemocných. Některé potíže, například obtížné až nemocné oblečení ponožek postihly 38,5 % celé sestavy, přesto jen jeden nemocný (1,75 %) používá pomůcku, byť je dostupná na trhu. Příčinou tohoto stavu je nejčastěji neinformovanost nemocných o dostupnosti pomůcky, neboť například závažné potíže při chůzi jsou kompenzovány u 88 % postižených.

Závěry naší práce mapují spektrum postižených činností a dostupných kompenzačních pomůcek u obou skupin diagnóz. Tyto možnosti snížení hendikepu by měly být nemocným zdravotníky cíleně nabízeny.

VZDELÁVANIE SESTER V REUMATOLÓGII – SÚČASNÝ STAV A NAŠA VÍZIA DO BUDÚCNOSTI

Jedličková K., Národný ústav reumatických chorôb Piešťany

Vzdelávanie sestier na Slovensku prebieha v súčasnosti na 3 úrovniach, ako vyššie odborné štúdium, špecializačné štúdium alebo vysokoškolského štúdium 1. a 2. stupňa.

Sestry pracujúce v reumatológii, ktoré sa chcú ďalej vzdelávať si môžu zvoliť VŠ, ktorej študijný program logicky poskytuje len všeobecné poznatky týkajúce sa ošetrovatelstva. Druhou možnosťou je špecializačné štú-

dium v špecializačnom odbore ošetrovateľská starostlivosť v odboroch interného lekárstva, kde sa však problematike reumatológie venuje iba okrajovo a navyše je zamerané skôr medicínskym smerom. V minulosti organizovala Slovenská postgraduálna akadémia medicíny tematický kurz Ošetrovanie pacienta s reumatickou chorobou, tento sa však naposledy konal v roku 1996.

V oblasti reumatológie pracuje v súčasnosti na Slovensku okolo 140 sestier, z čoho viac ako tretina je v ambulantnej sfére. Na Slovensku je jediným oficiálnym lôžkovým reumatologickým pracoviskom NÚRCH v Piešťanoch. Reumatických pacientov samozrejme ošetrojú aj sestry na iných lôžkových oddeleniach, najčastejšie interných a ortopedických. Ešte pred niekoľkými rokmi boli pre nás najbohatším zdrojom informácií a praktických rád staršie kolegyne–sestry, ktoré ich nadobudli dlhoročnou skúsenosťou, pozorovaním a praxou s reumatickými pacientami. Vďaka veľkej pracovnej mobilite sestier, sa však tento spôsob „vzdelávania“ v súčasnosti výrazne obmedzili.

Súčasná prax iba potvrdzuje, už dlhšie existujúcu požiadavku na odbornú príručku, či učebnicu z oblasti ošetrovateľstva v reumatológii, ktorá by bola určená sestram poskytujúcim ošetrovateľskú starostlivosť pacientom s reumatickými ochoreniami. Táto by mala byť obsahujúca základné informácie o jednotlivých druhoch reumatických ochorení, ich diagnostike a liečbe, ale predovšetkým sa zamerať na praktické rady a špecifiká ošetrovateľskej starostlivosti. S vašou pomocou by sme mohli túto požiadavku naplniť.

MEZILIDSKÉ VZTAHY – KOMUNIKACE MEZI ZDRAVOTNICKÝM PERSONÁLEM A PACIENTEM A JEJICH MOŽNÉ PROBLÉMY

Lösterová M, Pešinová V., Revmatologický ústav Praha

Komunikace zdravotníka s pacientem je nedílnou součástí terapeutického/ošetrovateľského procesu.

Kvalita komunikace může poměrně významně ovlivnit výsledek naší péče. Pacient od svého lékaře nebo sestry očekává nejen pomoc od svého problému, ale i pochopení, vstřícné jednání, zájem o jeho osobu a empatii.

Náš způsob komunikace a budování vzájemného vztahu jsou ovlivňovány mnoha faktory, přičemž ne zcela uspokojivý vztah může být podmíněn chybami, kterých se často, byť neúmyslně, dopouštějí obě zúčastněné strany.

Jedním z faktorů, které mají vliv na kvalitu našeho vzájemného vztahu je to, zda se jedná o akutní či chronické onemocnění (v případě chronicky nemocného pacienta se vztahy ke „svému“ lékaři / sestře prohlubují a stávají se více osobními).

Vzájemný vztah zdravotník x pacient se sice vyvíjí postupně, neměli bychom však zapomínat na to, že si pacient svůj obrázek o zdravotnících utváří již při vstupu do zdravotnického zařízení.

První kontakt s nemocným většinou navazuje sestra. I ostatní zdravotníci by si však měli všimnout chování pacienta již v čekárně. Důležité je, aby uměli správně vyhod-

notit všechny formy pacientovy komunikace (jeho verbální i neverbální projevy).

Nezanedbatelný vliv na průběh a výsledek naší komunikace má i námi „používaný jazyk“. Zdravotníci, především lékaři, až příliš často používají odbornou terminologii, které pacient nerozumí, pacient zase často neumí popsat svůj zdravotní stav nebo své obtíže stručně a věcně tak, aby je lékař správně pochopil. Hovoříme o tom, že lékař i pacient mluví „svou řečí“. Takový způsob komunikace vede často k rozladění a nespokojenosti pacienta. Vznikne jakási „komunikační bariéra“, která se ještě prohloubí má-li pacient pocit, že lékař / jiný zdravotník „na něho nemají dostatek času“ a proto s ním příliš komunikovat nechťejí.

V komunikačních technikách by se zdravotníci měli zdokonalovat cíleně a vždy by měli jednat podle „Etického kodexu práva pacientů“ a dodržovat „Desatero soukromí pacienta“.

LÉKOVÁ TERAPIE V REVMATOLOGII POHLEDEM SESTRY

Bočková E., Dětské oddělení, Krajská nemocnice Pardubice

V dětské revmatologii užíváme řadu velmi účinných, moderních léků a to často v nejrůznějších kombinacích. Některé z léků jsou základní, jiné doplňkové. Autorka chce upozornit na potřebu zamyšlení se nad tím, zda vždy dostatečně informujeme děti a rodiče o tom, jak jednotlivé léky užívat například ve vztahu k jídlu, čeho se vyvarovat během jejich užívání, apod. Nastolena je i otázka, zda je při užívání kombinace více léků prakticky možné vždy vyhovět všem doporučením a jak velký je význam jejich striktního dodržování. Sdělení upozorňuje i na skutečnost, že právě edukace pacienta v této oblasti by měla být jednou ze samozřejmých součástí náplně práce sestry v dětské revmatologické ordinaci. Jako na velmi důležité je také upozorněno na potřebu systematického budování důvěry ve vztahu s dětmi, abychom byli schopni posoudit jejich compliance v užívání léků.

Autorka se zamýšlí i nad tím, zda jednotně informujeme rodiče a děti o způsobu aplikaci injekčního Methotrexatu. Uvádí poznatky z vlastní zkušenosti, doporučení z českých i zahraničních zdrojů o aplikaci MTX.

Příspěvek si neklade za cíl stanovit nějaké striktní závěry a doporučení. Účelem je spíše ukázat problematiku medikamentózní léčby v revmatologii z pohledu sestry a upozornit na otázky s tím spojené. Vyvolání potřeby společného hledání odpovědí (lékaři i sestrami) ve prospěch našich pacientů by mělo být účelem tohoto sdělení.

PREVENCE TUBERKULÓZNÍCH INFEKČÍ PŘI ANTI-TNF ALFA TERAPII

Vinšová E., Revmatologický ústav Praha

Tuberkulóza (TBC) je chronické infekční onemocnění vyvolané mykobakteriemi. Nejčastěji postihuje plíce, ale může se vyskytnout v jakémkoli jiném orgánu. Tomu odpovídají i různorodé klinické projevy, které však jsou vesměs doprovázeny systémovými příznaky (febrilie, hubnutí, pocení, únava).

Diagnóza je mnohdy svízelná. Predevším v počátkoch probíhá onemocnění subklinicky neboli nerozpoznané.

V období veľkého pokroku léčby zánětlivých revmatických onemocnění pomocí biologických preparátů vystává nutnost prevence a časné diagnózy TBC, vzhľadom k jejímú častějšímu výskytu při blokádě TNF alfa, který se mimo jiné podílí na ochraně organismu proti mykobakteriím.

K prevenci i diagnóze TBC se používají kromě klinického a rentgenologického vyšetření i kožní test Mantoux II a nově Quantiferon-TB, který zjišťuje infekci průkazem specifických antigenů tuberkulózy v plazmě.

Důsledná terapie latentní TBC umožňuje léčbu pomocí blokátorů TNF alfa i u těchto rizikových pacientů.

ÚČINNOST HUMIRY U PSORIATICKÉ ARTRITIDY (KAZUISTIKA)

Friedová J., Revmatologický ústav Praha

Psoriatická artritida (PsA) je zánětlivé revmatické onemocnění ze skupiny séronegativních spondylartritid, které se vyskytuje u pacientů s kožní psoriázou v osobní nebo rodinné anamnéze. Klinický obraz kloubního i kožního syndromu je pestrý a závažnost obou dvou není na sebe vázaná. Při léčbě je nutné potlačit příznaky jak kloubní, tak i kožní, nebo alespoň kožní příznaky léčbou artritidy nezhoršit. Tzv. biologika jsou novou terapeutickou možností pro pacienty s PsA, která dokáže působit příznivě právě na obě postižení. Sdělení je dokumentováno výborným léčebným efektem adalimumabu u pacienta s PsA.

JUVENILNÍ IDIOPATICKÁ ARTRITIDA – LÉČBA ENBRELEM

Kohoutová K., Revmatologický ústav, Praha

Juvenilní idiopatická artritida je chronicky probíhající onemocnění, v jehož rámci dochází k poškození kloubů.

Cílem léčby je zastavit rozvoj zánětu a udržet funkci kloubu:

Možnosti léčby-NSAID Kortikosteroidy DMARD Biolo-gická léčba Enbrel-lidský protein obsahující plnohodnotný rozpustný receptor pro TNF-alfa.

V Revmatologickém ústavu je léčeno Enbrelem 21 pacientů s dg. JIA – dochází k poklesu zánětlivých parametrů a DAS 28 skóre, zvyšuje se kvalita jejich života.

Z nežádoucích účinků je nejčastější lokální alergie v místě vpichu.

DŮVERA VO VZŤAHU PACIENT – SESTRA

Nováková M., Národní ústav reumatických chorób, Piešťany

Důvera vo vzťahu medzi pacientom a sestrou je dôležitá pre skvalitnenie ošetrovateľsko-terapeutického procesu. Vybudovať takýto vzťah si však vyžaduje ochotu jednej i druhej strany. Na získanie dôvery môžeme využiť všetky prvky verbálnej i neverbálnej

komunikácie, a to počas celej hospitalizácie, počnúc prvým kontaktom s pacientom.

Ak sa nám dôvera podarí získať, pacient sa „otvorí“, zverí sa i so svojimi ťažkosťami, obavami, ktoré by zostali inak utajené. Takto získané informácie môžeme potom efektívne využiť v starostlivosti o neho. Nesmieme zabúdať, že dôvera je veľmi krehká, a to čo sme pracne budovali, môže zničiť jediné neuvážené slovo, reakcia, či nepremyslený čin. Existujú tiež určité skutočnosti (zlé personálne vzťahy, nedostatok záujmu, času...), ktoré bránia vo vytvorení dôverného vzťahu medzi sestrou a pacientom.

Dôvera vo vzťahu sestra – pacient obohacuje obe zúčastnené strany. Je šťastím mať rád svoju prácu, nachádzať v nej seberealizáciu a uspokojenie. Pacienti vedia vycítiť, aký je náš vzťah a postoj k nim, a opätovať ho. V každom pacientovi treba vidieť predovšetkým človeka.

NAŠE SKÚSENOSTI S APLIKÁCIOU BIOLOGICKEJ LIEČBY

Popelárová V., Národní ústav reumatických chorób, Piešťany

V posledných rokoch došlo v liečbe zápalových reumatických ochorení k určitým zmenám. Popri klasických bazálnych liekoch sa začala používať tzv. biologická liečba. Jej cieľom je zníženie zápalovej aktivity ochorenia, spomalenie a zastavenie procesu poškodzovania kĺbov, a tým zlepšenie fyzického i psychického stavu pacienta a zlepšenie kvality jeho života.

V Národnom ústave reumatických chorób v Piešťanoch funguje od roku 2001 centrum pre aplikáciu biologickej liečby u rezistentných foriem vybraných zápalových reumatických chorób. Naše pracovisko je určené na aplikáciu intravenózných prípravkov, ktorým je t.č. iba infliximab.

Počas existencie centra bolo zaradených na liečbu infliximabom spolu vyše 175 pacientov s diagnózami reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

Radi by sme sa podelili o naše skúsenosti s postupmi používanými pri aplikácii infliximabu, s organizáciou práce a vedením dokumentácie na našom pracovisku, a tiež výskytom nežiadúcich účinkov pri aplikácii infliximabu u našich pacientov.

Abstrakta nástěnkových sdělení

PROGNOSTICKÁ HODNOTA MAGNETICKEJ REZONANCIE RUKY PRI REUMATOIDNEJ ARTRITÍDE VZHLADOM K BUDÚCIM RÁDIOGRAFICKÝM ERÓZIAM

Bakošová J., Máliš F., Rovenský J., Národní ústav reumatických chorób, Piešťany

Úvod: Magnetická rezonancia (MR) je významnou diagnostickou metódou u pacientov so včasnou reumatoidnou artritídou (RA). Dokáže zachytiť kostné

a mäkkotkanivové zápalové zmeny, ktoré nie sú v tom čase zobraziteľné konvenčnou rádiografiou (rtg). Cieľom práce bolo zhodnotiť vzťah medzi zápalovými zmenami zachytenými na MR ruky a počtom erózií zobrazených na rtg snímke o tri roky neskôr.

Metódy: U 13 pacientov so včasnou RA, ktorí spĺňali American College of Rheumatology kritériá pre RA, na MR pozorovaným edémom kostnej drene, kostnými eróziami alebo synovitídou v metakarpofalanageálnych (MCP) kĺboch 2–5, rádiokarpálnom, rádioulnárnom, a interkarpálnych kĺboch (spolu 91 lokalít u 13 pacientov) dominantnej ruky pred 3 rokmi, sa vykonalo rádiografické vyšetrenie tej istej ruky na zhodnotenie a porovnanie počtu kostných erózií.

Výsledky: Pred tromi rokmi sa u 13 pacientov odhalili len 2 kostné erózie na rtg snímkach, 10 edémov kostnej drene a 8 erózií na MR. 4 nové kostné erózie zachytené t.č. na rtg sa vyvinuli na mieste MR zisteného edému kostnej drene pred tromi rokmi, 4 nové kostné erózie v miestach MR dokázaných kostných erózií. V 32 lokalitách s MR zistenou synovitídou (bez edému kostnej drene alebo erózie v tom istom mieste) vzniklo 10 nových kostných erózií na rtg. Žiadna kostná erózia sa nevyvinula v mieste bez MR dokázaných zápalových zmien. Štatisticky signifikantne sa nové rtg diagnostikované kostné erózie vyvinuli v miestach MR zistených zápalových zmien pred tromi rokmi.

Záver: Pri RA je detekcia kostných erózií rtg oneskorená oproti MR. MR ruky je dôležitá v predikcii rádiologických erózií pri RA, čo môže ovplyvniť aj stratégiu liečby ochorenia.

VÝROČNÍ EVROPSKÝ REVMA TOLOGICKÝ KONGRES, AMSTERDAM, 21.–24. 6. 2006

Bardfeld R., Revma Liga v ČR, Praha

Evropské revmatologické kongresy EULAR se staly v posledních letech již tradicí. Pořádají se pravidelně každý rok v červnu. Jsou příležitostí k setkání několika tisíc účastníků. Jde přitom o vědecké konference, satelitní sympozia, nástěnková sdělení, zasedání sociálních lig a středních zdravotnických pracovníků, dále probíhají výstavy farmaceutických firem a zdravotnické techniky, jakož i odborné literatury.

Revmatologie má v Holandsku mnohaletou tradici. Známá jsou výzkumná revmatologická pracoviště, např. v Amsterdamu a Leydenu. Česká revmatologie se na kongresu EULAR i letos prezentovala řadou vědeckých přednášek, nástěnkových sdělení, jakož i aktivitami v sekcích středních zdravotnických pracovníků a sociální lig. 8. výroční evropský revmatologický kongres se bude konat v Barceloně (Španělsko) ve dnech 13.–16. června 2007.

PRŮBĚH LUPUSOVÉ NEFRITIDY BĚHEM GRAVIDITY A PO PORODU U PACIENTKY S SLE

Böhmová J., Revmatologická ambulance III. IK, FN USA Brno

Úvod: SLE je závažné autoimunitní onemocnění,

kteří vede často u pacientek ke spontánním potratům, předčasnému porodu nebo poškození plodu. Dále po porodu dochází často k manifestaci onemocnění nebo k relapsu choroby. Gravidita u těchto pacientek je vždy riziková a vyžaduje konkrétní řešení jednotlivých případů. Farmakoterapie u těchto žen musí sledovat dva cíle – zdraví matky, prevenci poškození či ztráty plodu a prevenci vzniku neonatálního lupusu.

Popis případu: V kazuistice je prezentován případ pacientky, která byla od svých 14 let sledována pro idiopatickou trombo-cytonenickou purpuru a ve 24 letech prodělala thymectomii pro myastenia gravis.

Ve 33 letech byla stanovena diagnóza systémového lupus erythematoses na podkladě kritérií: pozitivní ANA 1:320, pozit ds – DNA a ENA, drobný pleurální výpotek, teploty a proteinurie do 1 g/24 h. Podle renální biopsie byla verifikovaná lupusová nefritida I A. Pacientka byla léčena kortikoidy, později cyklosporinem s dobrým efektem. Vzhledem ke stabilizaci proteinurie a remisi onemocnění vysazen cyklosporin a snížena dávka kortikoidů na 10 mg denně. Pacientka se přes uvedená rizika rozhodla otěhotnět. Během těhotenství byla pravidelně hodnocena aktivita onemocnění dle SLEDAI skóre a pravidelná UZ vyšetření plodu. Po předchozí hematologické přípravě a infuzní terapii kortikoidy porodila v termínu zdravé dítě. Po porodu dochází opět ke zhoršení ledvinných funkcí a proteinurie až na 2,5 g/24 h. Bylo nutno zvýšit dávky kortikoidů a opět nasadit cyklosporin, poté pokles proteinurie.

V roce 2005 provedena rebiopsie ledviny s výsledkem: mesangiální lupusová nefritida IIa s fyziologickými renálními funkcemi a uspokojivou KVP/24 hod do 300 mg. Pacientka nyní je v remisi onemocnění.

Závěr: Gravidita u pacientek s SLE a lupusovou nefritidou může mít příznivý průběh a vést k porodu zdravého dítěte, pokud pacientka otěhotní plánovitě v remisi onemocnění, za správně vedené léčby.

VZTAH APOPTOTICKÉ POPULACE B A T LYMFOCYTŮ K HLADINÁM SCD30 A SCD40L U NEMOCNÝCH SE SYSTÉMOVÝM LUPUS ERYTHEMATODES

Ciferská H.¹, Horák P.¹, Heřmanová Z.², Ordeltová M.², Žurek M.¹, Pospíšilíková Z.¹, ¹III. interní klinika FN a UP, ²Oddělení klinické imunologie FN a UP

Cytokinové mediátory CD30/sCD30 a CD40/s CD40L patří do rodiny proteinů blízkých tumor nekrotizujícímu faktoru (TNF), hrají stěžejní roli v aktivaci B lymfocytů a indukci apoptózy rovněž u SLE.

Cílem práce bylo nalezení vztahu mezi apoptotickou populací B a T lymfocytů k hladinám sCD30 a sCD40L u 30 pacientů se SLE. T (CD3) a B lymfocyty (CD 19) byly určeny metodou průtokové cytometrie, jejich apoptotické populace pak metodou dvojitého značení využívající annexinu a propidium jodidu. Hladiny sCD30, sCD40L, anti-C1q a anti-dsDNA byly měřeny komerčními ELISA sety, složky komplementu C3 a C4 nefelometricky. Aktivita onemocnění byla hodnocena pomocí systému ECLAM a SLEDAI, míra poškození SLICC.

Zastoupení aptotické populace CD3 u všech

nemocných se SLE bylo $5,34 \pm 3,1 \%$, ve skupině s lupusovou nefritidou (LN) $5,81 \pm 3,35 \%$, bez LN $4,4 \pm 2,04 \%$ a u CD19 v celé skupině $21,09 \pm 7,89 \%$, s LN $21,78 \pm 7,09 \%$ a bez LN $19,7 \pm 9,49 \%$. Hladiny sCD30 u všech nemocných se SLE byly $44,24 \pm 34,65$ IU/ml, ve skupině s lupusovou nefritidou $58,15 \pm 39,46$ IU/ml a bez přítomnosti ledvinného poškození $33 \pm 19,83$ IU/ml. Nebyl nalezen statisticky signifikantní vztah mezi apoptotickou populací B a T lymfocytů a hladinami sCD30 a sCD40L v celém souboru nemocných a jednotlivých podskupinách. Rovněž chybí korelace mezi apoptotickými indexy B a T lymfocytů a tradičními ukazateli onemocnění (C3, C4, DNP, anti-dsDNA) a skórovacími systémy ECLAM, SLEDAI.

Nepodařilo se prokázat přímou souvislost mezi hladinami sCD30 a sCD40L a apoptotickými populacemi T a B lymfocytů u SLE, z rozboru literatury je však zřejmé, že tyto molekuly hrají klíčovou roli v apoptóze B a T lymfocytů.

Podpora grantu IGA MZdr ČR č. NR 8406.

EXTRAPITUITÁRNÍ PRODUKCE PROLAKTINU VE VZTAHU K REVMAICKÝM CHOROBÁM

Fojtíková M.¹, Černá M.², Čejková P.², Růžičková Š.¹, Moszkorzová L.¹, Štolfa J.¹, Dostál C.¹,
¹Revmatologický ústav Praha, ²Oddělení molekulární a buněčné biologie, 3. lékařská fakulta UK Praha

Úvod: Vzájemné vztahy mezi neuroendokrinním a imunitním systémem hrají významnou roli v udržování a obnově rovnováhy organismu. Individuální schopnost organismu udržet, eventuálně vyrovnat se s narušením své rovnováhy, tak závisí na jemné regulaci mezi oběma systémy, která je zprostředkována endokrinním, parakrinním a autokrinním působením hormonů, cytokinů a neurotransmiterů. Dysfunkce v těchto vztazích může být jeden z důvodů vnímavosti jednotlivce k rozvoji autoimunitních chorob. K hormonů reagujícím na neuroendokrinní a imunitní podněty patří prolaktin.

Prolaktin je jedním z faktorů stimulujících T lymfocyty k produkci prozánětlivých cytokinů, účastní se na dozrávání a diferenciaci B i T lymfocytů a zesiluje humorální i imunitní reakce. Vliv prolaktinu na rozvoj, eventuálně progresi chorob spojených s alterovanou imunitou je podpořena nálezem hyperprolaktinémie u četných autoimunitních onemocnění.

Prolaktin je 23 kDa polypeptid, jenž je sekretován nejen z laktotropních buněk adenohipofýzy, ale i z četných extrapituitárních lokalit – včetně T a B lymfocytů a monocytů. Produkce prolaktinu v T a B lymfocytech, které zároveň exprimují jeho receptor, je spojena s jeho lokální auto- a parakrinní aktivitou. Právě porucha v této komunikaci, kdy dochází k nadbytečné lymfocytární produkci tohoto cytokinu může být jedním z mechanismů vedoucích k dysbalanci a následném rozvoji onemocnění.

Lymfocytární produkce prolaktinu je řízena stejným genem jako jeho produkce pituitární. Gen pro prolaktin, uložený na krátkém raménku 6. chromozomu

(6p22.2-p21.3), obsahuje 6 exonů, přičemž exon 1A je nekódující oblast transkribována pouze mimo hypofýzu. Extrapituitární produkce prolaktinu je řízena alternativním promotorem (gen regulující oblasti), vzdáleným 5,8 bp (párů bazí) od hypofyzárního. V části alternativního promotoru, v oblasti GATA sekvence, byl zjištěn jednonukleotidový polymorfismus (-1149 G/T SNP) vedoucí ke zvýšené produkci mRNA (messengerové ribonukleové kyseliny) prolaktinu. Asociace mezi G alelou toho polymorfismu a SLE byla prokázána u nemocných z Velké Británie, nicméně nepotvrzena ve studii italské.

Cíle studie: Cílem naší studie bylo zjistit frekvenci genotypů a alel -1149 SNP extrapituitárního promotoru genu pro prolaktin u nemocných SLE, RA a PsA.

Zjistit možné souvislosti tohoto polymorfismu se začátkem onemocnění SLE a orgánovou manifestací choroby.

Pacienti a metodika: skupina nemocných čítala 156 SLE, 173 RA a 50 PsA pacientů. V závislosti na věku v době diagnózy SLE jsme pacienty rozdělili do 3 skupin, vzhledem k majoritnímu období výskytu SLE ve 2. a 3. dekádě, a to: 1. věk dg. pod 20, 2. věk dg. mezi 21–40, 3. věk dg. nad 41 let. Z orgánových manifestací SLE jsme sledovali: CNS, ledviny, srdce, plíce, klouby, kůže. Všichni nemocní patřili do Registru vybraných systémových chorob a byli pacienti RÚ Praha. Jako kontrolní skupinu jsme použili zdravé jedince, dárce krve a studenty medicíny.

Isolace DNA z periferní krve byla provedena pomocí standardních metod. K detekci -1149 G/T SNP byla použita metoda PCR –RFLP.

Statistická analýza: k určení frekvence alel i genotypů byl použit test v kontingenčních tabulkách a Fischerův exaktní test, signifikance definována $P < 0,05$ s použitím Bonferroniho korekce.

Výsledky

Systémový lupus erythematoses

U nemocných SLE jsme neprokázali rozdíl mezi frekvencí genotypů a alel -1149 G/T SNP extrapituitárního promotoru genu pro prolaktin ve srovnání s kontrolní skupinou. Rovněž distribuce frekvencí sledovaného polymorfismu mezi oběma pohlaví je rovnoměrná.

V závislosti na věku jsme detekovali statisticky významný rozdíl frekvence GG genotypu u nemocných s věkem dg. mezi 21–40 lety, a sice: 44,8 % v této skupině ku 15,8 % ve skupině pod 20 a 24,0 % u nemocných nad 41 let; $P_c = 0,023$; OR 2,94, CI 1,43–5,96.

U této střední věkové skupiny byla častěji nalezena G alela, a to u 63,2 %, oproti 42,1 % u 1. a 52,0 % u 3. skupiny. Tento nález si po korekci nepodřel statistickou významnost; $P_c = 0,078$.

Při porovnání nemocných SLE s jednotlivým orgánovým postižením jsme zjistili silnou spojitost mezi G alelou a postižením kloubů, 41,0% ku 15,4% bez kloubních projevů, $P_c = 0,00864$, OR = 2.56, CI 1,51–4,33. U ostatních orgánových manifestací jsme neshledali žádného rozdílu.

Revmatoidní artritida

U nemocných s RA jsme zjistili signifikantně vyšší frekvenci GT heterozygotů vzhledem ke kontrolní skupině, a sice 56,1% ku 41,5%; $P_c = 0,039$, OR = 1,82, CI 1,34–2,88. Neprokázali jsme žádný rozdíl mezi distribucí alel i genotypů u mužů a žen.

Psoriatická artritida

Frekvence alel i genotypů -1149 G/T SNP extrapituitárního promotoru genu pro prolaktinu byla obdobná u nemocných s PsA a kontrolní skupinou.

Závěr: 1149 G/T SNP extrapituitárního promotoru genu pro prolaktinu hraje roli v patogenezi SLE, představuje predispoziční faktor pro manifestaci onemocnění ve 2. a 3. dekádě a přítomnost G alely je spojena s kloubním postižením. Naše výsledky jsou v souladu s italskou studií, nepodporují však zcela nálezy z Velké Británie. Asociace G alely s kloubními projevy SLE je nálež nová.

Role prolaktinu jako možného patogenetického činitele u revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy je studována, nicméně -1149 G/T SNP extrapituitárního promotoru genu pro prolaktinu u obou onemocnění nebyl doposud popsán. Revmatoidní artritida je spojena s výskytem G/T heterozygotního genotypu. Náš náález podporuje vliv prolaktinu produkovaného lymfocyty na rozvoj tohoto onemocnění.

Vliv -1149 G/T SNP extrapituitárního promotoru genu pro prolaktinu na patogenezi psoriatické artritidy jsme nezjistili. V literatuře popisovaný benefit těchto pacientů po farmakologickém snížení prolaktinu v séru ovšem naznačuje možný vliv tohoto hormonu na onemocnění, avšak vede spíše k hypotéze vlivu hypofyzárního prolaktinu.

PRIMÁRNÍ ANGIITIDA CNS

Franeková L.¹, Philipp T.¹, Sedláčková M.¹, Brožová K.², ¹Revmatologické a rehabilitační oddělení FTN, Praha, ²Dětské neurologické oddělení FTN, Praha

Úvod: Primární angiitida CNS (PACNS) je vzácné onemocnění charakterizované vaskulitidou malých a středních cév mozku a míchy. Vyskytuje se kolem 40. roku věku s mírnou převahou mužů, benigní varianta naopak postihuje mladé ženy. Projevuje se bolestí hlavy, poruchami paměti, demencí, zmateností, kraniální neuropatií, křečemi a také CMP. Na rozdíl od systémových primárních vaskulitid dochází jen výjimečně k elevaci FW a pozitivitě ANCA protilátek, nedochází ke kožním či dalším orgánovým projevům. Je nutné vyloučit sekundární vaskulitidy polékové, při infekčních chorobách, či při systémových onemocněních pojiva, zejména SLE. Likvor vykazuje vyšší obsah bílkovin a lymfocytózu, u benigní formy je likvor zcela normální. Často (40 %) normální angiografický náález. Někdy je nutná biopsie mozku.

Popis případu: 18letá pacientka byla hospitalizována pro bolesti hlavy a levostrannou hemiparesu, hemiataxi a výpadek levého zorného pole. Hormonální ATK neužívala, drogy popírá, klíště neměla. CT i MR mozku popisuje četná ložiska ischemie temporookcipitálně vpravo. Náález v likvoru normální. Při MR angiografii byly popsány v povodí ACP l.d.x. úseky oslabeného až přerušovaného signálu svědčící pro vaskulitidu. Laboratoř před zavedením léčby v normě.

Diagnóza: benigní varianta PACNS. Pacientce podána pulzní léčba Solumedrolu, po níž došlo k regresi neurologického deficitu během 6 dnů, až na výpadek v zorném poli, který ve zmenšené míře přetrvává dodnes.

Přidán Imuran a dávka kortikoidů postupně detrahoována.

Závěr: Úkolem revmatologa při průkazu vaskulitidy CNS je provedení diferenciální diagnostiky, optimálně před zavedením kortikoterapie. Nasazení léčby nelze odkládat, kvůli možnému prohlubování ischemie s rizikem trvalých následků. Terapie PACNS je obdobná jako u systémových vaskulitid a je v kompetenci neurologa.

DIAGNOSTIKA ANCA A ANTI-PR3 PROTILÁTKO VYBRANEJ SKUPINE AUTOIMUNITNÝCH OCHORENÍ

Gürtler L, Cebecauer L.¹, Oddelenie klinickej imunológie, FNŠP Bratislava, Petržalka, ¹NURCH Piešťany

Ciele: Zhodnotiť prínos nepriamej imunofluorescencie pri detekcii ANCA protilátok. Porovnať rozdielne diagnostické metódy, nepriamu imunofluorescenciu (IF) a ELISA. Navrhnuť optimálny diagnostický postup na detekciu.

Metódy: Retrospektívna analýza výsledkov za obdobie 2000–2005. Cielene sme vybrali 218 sér, ktoré boli vyšetrené oboma metódami. Substráty – podložné sklíčka s ľudskými neutrofilmi fixovanými v etanole (firmy Binding Site) – boli spracované štandardným postupom (riedenie séra 1:20, konjugát FITC anti-human IgG). Intenzita pozitívnej fluorescencie bola interpretovaná pri skriningovom zväčšení semikvantitatívne. Presný IF vzor bol hodnotený pri väčšom (konfirmačnom) zväčšení. Anti-PR3 protilátky sme detekovali ELISA kitom firmy Hycor (priama ELISA s purifikovaným natívnym antigénom, konjugát IgG). Hodnoty sme rozdelili na negatívne (< 8 U/ml), tesne nad hranicou positivity (8,01–12), ľahko (12,01–30), stredne (30,01–50), vysoko (50,01–100) a veľmi vysoko pozitívne (>100).

Výsledky: ANCA fluorescenciu sme hodnotili ako negatívnu (85), hraničnú, tj. ± (17) a pozitívnu (116). Z celkového počtu anti-PR3 pozitívnych sér (75) bolo 39 (52 %) vysoko a veľmi vysoko pozitívnych hodnôt. V skupine cANCA pozitív (42) bolo 31 sér (73,8 %) s intenzitou 1(2)+ a 2+. 6 sér (14,3 %) bolo IF pozitívnych, ale ELISA negatívnych. Intenzita cANCA IF korelovala s hodnotami anti-PR3. V skupine pANCA pozitív (47) bolo 11 sér (23,4 %) s anti-PR3 pozitivitou. V skupine atypických ANCA pozitív (27) boli 4 séra anti-PR3 pozitívne. Pri hodnotení podľa intenzity IF sme zistili, že z atypických ANCA pozitív bolo 18 (66,7 %) intenzity 1+ až 1(2)+, z pANCA pozitív bolo 39 (82,9 %) 2+ a viac, z cANCA pozitív bolo 22 sér (52,4 %) 2+ a viac. Zo 17 sér (7,8 %), ktoré boli hodnotené ako hraničné (±), bolo 8 anti-PR3 negatívnych.

Záver: Pozitívne hodnoty anti-PR3 získané ELISA je vhodné rozdeliť na viaceré podskupiny. Čím je hodnota vyššia, tým je väčšia pravdepodobnosť, že bude korelovať s cANCA pozitivitou. Existujú séra, ktoré sú súčasne pANCA aj anti-PR3 pozitívne. Intenzita pANCA nekoreluje s hodnotami anti-PR3. Atypické ANCA väčšinou nemajú pozitívnu koreláciu s anti-PR3. Napriek hraničnej fluorescencii možno detekovať výraznú anti-PR3 pozitivitu. Ak ide o nekorelujúci

výsledek typu cANCA IF negativny, ale anti-PR3 pozitivny, rozhoduje hodnota anti-PR3 a typ klinického ochorenia. Každú ANCA IF pozitivitu treba konfirmovať ELISA testom (najčastejšie anti-PR3/anti-MPO). Pri diagnostike ANCA protilátok by mali byť všetky séra testované ANCA IF aj ELISA anti-PR3 a anti-MPO. Tieto testy by sa mali vykonávať na skúsených pracoviskách alebo v referenčných laboratóriách.

REVMATOIDNÍ ARTRITIDA A ZAMĚSTNANOST V ČESKÉ REPUBLICE

Hánová P.¹, Pavelka K.¹, Dostál C.¹, Holcátová I.², Vítová J.³, Vlasáková V.³, Novotný V.⁴, Augustinová S.⁵, Kortusová M.⁵, Rosaninová A.⁶, Šmejkal J.⁶, Preissová M.⁴, ¹Revmatologický ústav, Praha, ²Ústav epidemiologie, 1. LF UK, Praha, ³Nemocnice České Budějovice, ⁴privátní revmatologická ambulance, Cheb, ⁵Medipont, České Budějovice, ⁶privátní revmatologická ambulance, České Budějovice

Cíl studie: Posoudit, zda onemocnění revmatoidní artritidou (RA) ovlivňuje pracovní schopnost pacientů.

Metodika: Zpracovány byly údaje z epidemiologické studie zkoumající incidenci a prevalenci RA ve 2 oblastech ČR v letech 2002–2003. Zaměstnanost, čili aktivní účast pacientů na pracovním trhu byla analyzována vzhledem k době trvání onemocnění a dosaženému vzdělání (stratifikováno dle věku a pohlaví). Jako kontrolních srovnávacích údajů o celorepublikové zaměstnanosti bylo použito dat Českého statistického úřadu z roku 2003.

Výsledky: Údaje o zaměstnání poskytlo 411 pacientů s RA, z nichž bylo do analýzy zařazeno 232 v produktivním věku se středním trváním RA 7 let. Celková míra ekonomické aktivity pacientů s RA se nelišila od celkové populace a tvořila 60,4 % ve srovnání s 59,9 % populace ČR. Při 10letém trvání RA poklesla zaměstnanost ve skupině 40–49 a 50–59letých na třetinu resp. polovinu. Zaměstnanost klesala s trváním choroby ve skupině žen i mužů rovnoměrně. Při stratifikaci dle věku byl nalezen významný rozdíl mezi populací ČR a pacienty s RA pouze ve skupině 40–59letých. Nebyl nalezen významný rozdíl mezi vzděláním pacientů s RA, kteří si udrželi zaměstnání a vzděláním ekonomicky aktivní populace ČR.

Závěr: Trvání RA negativně ovlivňuje zaměstnanost pacientů, ale celková zaměstnanost pacientů s RA je srovnatelná s celkovou populací ČR. Po odstranění vlivu věku a vzdělání na zaměstnanost je prokazatelný rozdíl jen ve vyšším produktivním věku. Tato data jsou konsistentní s údaji publikovanými ve světové literatuře.

NEOBVYKLÝ PROJEV PSORIÁZY – PSORIATICKÁ NEFROPATIE – (KAZUISTIKA)

Horák P.¹, Zadražil J.¹, Štrébl P.¹, Tichý T.², Nikorjaková I.³, Zíma P.⁴, ¹III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc, ²Oddělení patologie, LF UP Olomouc, ³Interní oddělení NsP Přerov, ⁴Oddělení nemocí kožních, NsP Přerov

Nemocný ve věku 62 let s mnohaletou anamnézou histologicky verifikované psoriázy byl hospitalizován pro nefrotickou proteinurii, hematurii, renální insuficienci a arteriální hypertenzi. Nemocný nevykazoval známky kloubní psoriázy. Rozbor moče a močového sedimentu prokázal proteinurii 6,74 g/24 hodin a mikroskopickou hematurii. Plazmatická koncentrace močovin byla 12,1 mmol/l, kreatinémie 213 smol/l a clearance kreatininu 0,95 ml/s. Sonografické vyšetření potvrdilo normální nálezy na obou ledvinách. Renální biopsie prokázala difúzní mezangioproliferativní IgA glomerulonefritidu. Imunologické testy (C3, C4, ANA, ENA, RF, dsDNA) vykazovaly normální hodnoty. V literatuře je referováno o 10 případech IgA nefropatie u nemocných s psoriázou. Studiu charakteru a četnosti případných renálních projevů psoriázy nebyla v uplynulých letech věnována náležitá pozornost, cílem tohoto sdělení je vzbudit zájem odborné veřejnosti o tuto problematiku. K objasnění skutečné incidence postižení ledvin u nemocných s psoriázou doporučujeme u těchto nemocných rutinně provádět vyšetření močového sedimentu a v případě patologického nálezu v moči či abnormálního nálezu při funkčním vyšetření ledvin indikovat renální biopsii.

FYZIOTERAPEUTICKÉ A ERGOTERAPEUTICKÉ POSTUPY PO TOTÁLNÍCH NÁHRADÁCH KLOUBŮ ZÁPĚSTÍ A RUKY

Jarošová H., Ištvánková E., Revmatologický ústav Praha

Revmatoidní artritida (RA)

RA je chronické onemocnění charakterizované zánětem synoviální tkáně kloubů a šlachových pochev

Postižení ruky u RA je velmi časté, zvláště zápěstí, MCP kloubů, PIP. Postižení MCP a CMP palce je nejčastější.

Zánět, deformity ruky

Může vést k oslabení podpurných kloubních stru tur, destrukcím chrupavky a erozím kostí

Šlachová imbalance

Ligamentózní laxita

Instabilita a subluxace nebo kompletní dislokace kloubu

Ankylosis kloubu

Cíle fyzio- a ergoterapie

Zásadní: Zvýšení kvality života

Být maximálně nezávislý, provádět ADL samostatně

Mít dobrou funkci ruky – sílu stisku, rozsah pohybu, koordinace malých svalů ruky, mít dobrou opozici palce

Mít zaměstnání

Fyzioterapie a ergoterapie po náhradách MCP

Ruka je elevována s extendovanými prsty na 5 dní pooperačně do palmární plastové dlahy

Supervidovaný cvičební režim je započat v extenční dlaze po dobu 6 týdnů – progresivní aktivní a pasivní mobilizace MCP kloubů

Fyzioterapie a ergoterapie po implantaci náhrad MCP kloubů ruky

Cílem není maximální ROM, ale základní funkce ruky – úchop

Maximální pozornost – extenzory, mm. lumbricales et interossei, ne pouze flexory

Opozice palce

Fyzioterapie a ergoterapie po implantaci náhrad MCP kloubů ruky

Během cvičení by DF měla být 30 st. flexe – podmínka pro kvalitní úchop

Užití dynamických denních dlah proti ulnární deviaci – 6 týdnů

Na noc dlaha s extenzí prstů v mírné radiální dukci – 12 týdnů

Fyzioterapie a ergoterapie po implantaci náhrad kloubů zápěstí

Bezprostředně v neutrálním postavení sádrová dlaha (MCP k loketnímu kloubu) – snímatelná pro převazy a pasivní fyzioterapii – 4 týdny

Elevace ruky – závěsná dlaha nad lůžkem (látkový závěs)

Pasivní fyzioterapie 3. – 4. pooperační den (s dopomocí) k hranici bolestivosti

Aktivní fyzioterapie po 4 týdnech

NEZNÁMÉ ZNÁMÉ ONEMOCNĚNÍ PRIMÁRNÍ CAMPTOCORMIA

(z latiny campto hřbet, cormia ohnutý)

Kalous K., Soukromá neurologická ambulance Praha

Synonyma onemocnění:

Bent spine syndrome

Floppy head syndrome

Dropped head syndrome

Jde o postižení paraspinálních svalů v oblasti bederní, hrudní nejčastěji však šíjní a horní hrudní. Syndrom může být součástí generalizovaného nervosvalového onemocnění jako je myasthenia gravis, polymyositis nebo motor neuron disease nebo může být i samostatné. Někteří autoři udávají jako příčinu izolovanou myopatii paraspinálních svalů (Katz, 1996) a odlišují ji jako specifické onemocnění projevující se progredující slabostí jednotlivých skupin těchto svalů. Jiní (Serratice, 1996, Umpatti, 2002) jako onemocnění jehož etiologie je nejasná. Soudí na ochabnutí svalů v rámci chronického přetěžování při změnách postury během stárnutí. Objevuje se i nálezy fokální zánětlivé myopatie.

Onemocnění přichází v 7. dekádě nebo později, postihuje muže i ženy stejně. Typická je porucha držení hlavy, která přepadává a může dojít až k opírání o hrud. Stav může provázet porucha polykání a dýchání ne z postižení svalů, ale z narušené postury. Porucha se může postupně šířit i na další paraspinální svalové skupiny a vést k celkovému ohýbání.

Elektromyografické vyšetření má zásadní význam pro diferenciální diagnostiku primární camptocormie (posouzení postižení paraspinálních svalů) a vyloučení generalizovaného nervosvalového onemocnění v rámci myasthenia gravis, polymyozitidy či motor neuron disease.

KVADRUPLEIE NA PODKLADĚ KOMPRESIE KRČNÍ PÁTEŘE ZÁNĚTLIVÝM INFILTRÁTEM PŘI WEGENEROVĚ GRANULOMATÓZE

Miklošová M.¹, Tomš J.¹, Soukup T.¹, Bradna P.¹,

Nožička Z.², Rencová E.³, Málek V.⁴, ^{12.} interní klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, ²Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, ³Oční klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, ⁴Neurochirurgická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod: Wegenerova granulomatóza (WG) je nekrotizující vaskulitida postihující zejména horní a dolní dýchací cesty a ledviny. Méně často se může projevit postižením centrálního nervového systému nebo granulomy v atypických lokalizacích.

Popis případu: 56letý pacient byl vyšetřován pro dráždivý kašel a dušnost. Na rtg snímku plic patrný plošné infiltráty a granulomy, na podkladě biopsie plic provedené při thorakotomii diagnostikována WG. Tuto diagnózu podpořila pozitivita c-ANCA. Postižení ledvin nebylo klinicky dominantní, projevilo se pouze mikroskopickou hematurií v úvodu onemocnění (nefrobiopsie neindikována). Významné bylo postižení očí – retinální vaskulitida, skleritida a granulom v levé očnici způsobující protruzi očního bulbu. Podány pulzy metylprednisolonu (5x1000 mg) a současně zahájena aplikace cyklofosfamidem parenterálně. Po 3 měsících byla léčba cyklofosfamidem ukončena pro komplikace respirační infekcí a podezření na pneumocystovou infekci, pacient léčen perorální kortikoterapií (mehtylprednisolon 24 mg denně).

Za 12 měsíců od manifestace onemocnění došlo ke vzniku bolestí v oblasti krční páteře s propagací do horních končetin, obtíže postupně progredovaly, proto byl pacient přijmut k hospitalizaci. Během hospitalizace se náhle rozvinula paraplegie dolních končetin a sfinkterová dysfunkce, při MR vyšetření zjištěna komprese krční páteře na podkladě zánětlivého infiltrátu v předním epidurálním prostoru (segmenty C2-7). Indikována urgentní neurochirurgická operace s dekompresí krční páteře (laminektomie C3-6). Po operaci přetrvává kvadruplegie, anestezie od segmentu C3 a nutnost umělé plicní ventilace.

HYPOKALEMICKÁ PARALÝZA JAKO PRVNÍ PROJEV SJÖGRENHOVA SYNDROMU – KAZUISTIKA

Minxová L.¹, Skálová S., Slezák R.², ¹Dětská klinika, ²Stomatologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

16letá dívka hospitalizována na naší klinice v 1/05 pro závažné polykací obtíže s atrofickou glositidou, hmotnostní úbytek a těžkou svalovou slabostí s neschopností samostatné chůze. Zjištěny zvýšené laboratorní markery zánětu (FW 60/92, CRP 37 mg/l) a svalové enzymy (ALT 0,96 μ kat/l, AST 2,86 μ kat/l, CK 106,4 μ kat/l, myoglobin 1582 μ g/l), závažná hypokalemie (K 1,8 mmol/l).

Na základě průkazu hyperchloremické metabolické acidózy (Cl 120 mmol/l, pH 7,31, BE -10,0 mmol/l, s-HCO₃ 14,7 mmol/l) s normálním sérovým anion gapem, těžké hypokalemie a vysokého pH moči 7,5 s pozitivním

močovým anion gapem diagnostikována renální tubulární acidóza distálního typu. Renální biopsií objektivizována chronická tubulointersticiální nefritida. Imunorevmatologickým vyšetřením prokázána pozitivita ANA/IF, ENA ss-A/Ro, ss-B/La, výrazně zvýšené hodnoty RF ELISA (IgM 261 IU/ml, IgG 209 IU/ml, IgA 526 IU/ml), CIK 106 arb.j., IgG 24,8 g/l. Sialometrií doložena snížená produkce slin. Vzhledem k výše uvedeným klinickým a laboratorním nálezům stav při absenci průkazu jiného systémového onemocnění uzavírán jako primární Sjögrenův syndrom s hypokalemickou paralýzou při renální tubulární acidóze distálního typu. Po korekci hypokalémie Sholovým roztokem a KCl i.v. i p.o. rychle vymizely známky paralýzy, po nasazení kortikoidů klesly laboratorní zánětlivé parametry a ustoupily systémové příznaky. Po 12 měsících v léčbě přidán cyklosporin A pro přetrvávající laboratorní aktivitu základního onemocnění a opakovaný obtížně korigovatelný sklon k hypokalémii.

Závěr: Kazuistika demonstruje případ pacientky s těžkou hypokalémií a následnou hypokalemickou paralýzou. Příčinou hypokalémie byla renální tubulární acidóza distálního typu jako součást renálního postižení při primárním Sjögrenově syndromu.

ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF IL-15 AND IL-13 GENES TO RADIOGRAPHIC PROGRESSION OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Němec P.¹, Goldbergová M.², Gatterová J.³, Vašků A.², Souček M.¹, ¹Revmatologie, II. interní klinika, FN u sv. Anny v Brně, ²Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno, ³Revmatologický ústav Praha

IL-15 is a proinflammatory cytokine that mediates pleiotropic effector function in RA. IL-15 is detected at highly enhanced concentrations in the serum and synovial fluids of RA patients, compared to other rheumatic disorders and healthy controls. IL-13 is also abundantly expressed in RA synovial fluid and highly secreted by macrophages during synovitis.

The aim of the study was to find the association of single nucleotide polymorphisms of IL-15 and IL-13 genes and plasma levels of IL-15 and IL-13 to RA phenotype.

A total of 134 patients with RA and control group of 150 subjects of similar age and sex distribution were consecutively recruited into the study. Radiographic damage of the hands was scored according to the Sharp-van der Heijde method. Total Sharp score (TSS) and monthly progression rate of TSS were calculated. Genotyping was performed by PCR and RFLP methods and serum levels of IL-15 and IL-13 were measured by ELISA.

We detected no differences in IL-15 A14035T polymorphism and IL-13 C1112T polymorphism in genotype distributions and/or allelic frequencies in case control design. Significant allelic differences of IL-13 C1112T polymorphism (Pa=0.03) were observed within RA group subdivided according to progression rate of TSS with higher prevalence of T allele within more progressive RA subgroup. In this study, significantly higher serum levels of IL-15 were detected within

patients with RA compared to control group (P<0.05). The results obtained in this study proved evidences of elevated serum levels of IL-15 within RA patients. Moreover, the relation of IL-13 C1112T polymorphism to progression rate of disease was found.

BIOLOGICKÁ LÉČBA RA: MOŽNOSTI PREDIKCE LÉČEBNÉ ODPOVĚDI

Němec P., Revmatologie II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

Biologická léčba přinesla průlom do terapie RA. Avšak ne všichni pacienti s RA odpovídají dobře na tuto léčbu. Navíc tato terapie může být spojena s rizikem nežádoucích příhod. Z těchto důvodů je predikce odpovědi na anti-TNF α terapii extrémně užitečná. Doposud nejsou k dispozici klinické ani laboratorní markery, které by byly schopny predikovat léčebnou odpověď.

RA je chronické, zánětlivé onemocnění s významným podílem genetické predispozice. Gen pro TNF α leží ve vysoce variabilní oblasti genomu na krátkém raménku 6. chromozomu. V promotorových sekvencích genu pro TNF α bylo identifikováno několik jednonukleotidových záměn (SNP). Ve vztahu k RA je intenzivně studována především záměna guaninu (G) za adenin (A) na pozici -308. Předpokládá se, že jednotlivé varianty tohoto SNP mohou ovlivňovat produkci TNF α . Opakovaně byla prokázána asociace tohoto SNP se závažností průběhu RA. V poslední době se objevilo několik prací prokazujících lepší odpověď na anti-TNF α terapii u pacientů s RA homozygotů GG.

U 28 pacientů s RA, zařazených do projektu ATTRA, byl metodou PCR a RFLP detekován genotyp polymorfismu -308 genu pro TNF α . Bylo identifikováno 19 pacientů s genotypem GG a 9 pacientů s genotypem AG. Medián DAS 28 před zahájením anti-TNF α byl v první skupině 6,84 a ve druhé 6,48. Srovnávali jsme rozdíly v klinické odpovědi na terapii mezi oběma skupinami v 10, 22 a 54. týdnu léčby. Za signifikantní klinickou odpověď byl považován pokles DAS 28 \geq 1,2. U všech pacientů v obou skupinách a ve všech sledovaných týdnech došlo k signifikantnímu poklesu DAS 28. Ve skupině homozygotů GG byl zaznamenán pokles DAS 28 v jednotlivých týdnech o 45; 40 a 45 %, zatím co ve skupině heterozygotů AG o 28; 33 a 19 %. Vzhledem k malému počtu pacientů nebyl rozdíl statisticky významný. Výsledky naznačují, že pacienti s RA s genotypem GG polymorfismu -308 genu pro TNF α mohou lépe odpovídat na terapii anti-TNF α preparáty.

VASKULITIDA VELKÝCH CÉV JAKO INICIÁLNÍ PROJEV AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE

Pospíšilíková Z.¹, Horák P.¹, Vavrková H.¹, Szotkowski T.², Mysliveček M.³, ¹III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc, ²Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc, ³Klinika nukleární medicíny LF UP a FN, Olomouc

Pod pojmem vaskulitida je zahrnuta heterogenní

skupina onemocnění, jež je charakterizována zánětem cév, který vede k poruše prokrvení oblasti zásobované příslušnými cévami. Vaskulitidy podle příčiny lze dělit na primární neboli idiopatické a sekundární, provázející jiné onemocnění.

V této kazuistice prezentujeme případ 60letého muže, vyšetřovaného pro febrilie s vysokými parametry zánětu. Pacient byl komplexně přešetřen, včetně CT hrudníku, břicha, vyšetření značenými leukocyty, endoskop. metodami, biopsií kostní dřeně, jater bez konkluzivního výsledku včetně sérologických a kultivačních testů. Provedená vyšetření neprokázala infekční ani neoplastickou etiologii procesu. Pro systémové onemocnění svědčily normální hodnoty prokalcitoninu a zvýšená hodnota CIK (98), ostatní imunolog. markery však byly v normě. Během vyšetřovacího procesu pacient podstoupil 2x vyšetření PET: poprvé s nálezem lehce zvýšené aktivity kostní dřeně difuzního typu (vyšetření kostní dřeně v té době jen s nálezem reaktivní hyperplazie granulopoezy), podruhé s odstupem dvou měsíců s nálezem výrazného vychytávání FDG v oblasti aort. oblouku a jeho větvích. Stav byl na základě PET uzavřen jako obrovskobuněčná vaskulitida. Byla zahájena léčba Prednisonem (60 mg/d) s promptním efektem na teploty a laboratorní markery zánětu. S odstupem měsíce kontrolní laboratorní vyšetření ukázalo významnou leukocytózu s přítomností 12 % blastů v periferní krvi. Vyšetření kostní dřeně prokázalo AML typu M4 dle FAB klasifikace. Byla zahájena indukční chemoterapie s dobrým efektem.

Tímto případem chtějí autoři poukázat na možná úskalí diferenciální diagnostiky horečnatých stavů a současně na mnohdy problematickou interpretaci PET nálezů.

RUPTÚRY ŠLIACH V OBLASTI REUMATOIDNÉHO ZÁPĚSTIA

Pravda Ľ., Ortopedicko-traumatologické odd., Nemocnica A. Wintera Piešťany

Úvod: Ruptúry šliach extenzorov pravidelne sprevádzajú pokročilé deštrukcie reumatoidného zápästia. Vznikajú buď náhlym výpadom funkcie, alebo postupným oslabovaním extenzie prstov. V konečnom dôsledku výrazne limitujú činnosť pacienta.

Material a metodika: V rokoch 1991 až 2005 sme na našom oddelení odoperovali 76 reumatoidných zápästí, v kombinácii s ruptúrami šliach extenzorov. Celkove bolo rupturovaných 49 extenzorov. Najčastejšie boli postihnuté extezory 5., 4. prsta a palca. Problematické boli ruptúry, ktoré boli fixované v pakete reumatoidného granulačného tkaniva, pričom predoperačne existovala náznakovitá extenzia prstov am block. Skutočný stav extenzorov sa ukázal peroperačne po tenosynovektómii, čo nás častokrát postavilo do kritickej situácie ako zistený nález riešiť. U jednotlivých ruptúr extenzorov sme použili sutúru šlachy so susednou – end to side. (4. a 5. prst). Veľmi zriedka šlachy musculus extenzor indicis proprius. U viacpočetných ruptúr tenoplastiku s použitím m. extenzor indicis proprius, m. extenzor carpi radialis resp. m. ext. pollicis brevis

a konečne po discízii proximálnej časti rupturovaného extenzoru a po preklopení jej polovice sutúrou end to end s distálnym pahýlom.

Výsledky: Pri jednotlivých ruptúrach extenzorov tenoplastika priniesla praktický pôvodný rozsah pohybu postihnutého prstu. U viacpočetných ruptúr výsledok závisel od miesta ruptúry, kombinácii rupturovaných šliach a tým aj od možnosti tenoplastiky. U všetkých pacientov sme dosiahli obnovenie funkcie i keď nie vždy úplné, ale aj s tým pacienti boli spokojní.

Záver: Ruptúry šliach extezorov u pacientov s reumatoidnou artritídou sú závažnou komplikáciou deštrukcie zápästia, ktorá okamžite oberá pacienta o sebestačnosť. Mnohopočetné ruptúry sú často operačným problémom, čo zvyšuje význam preventívnej synovektómie, tenosynovektómie a včasného riešenia deštruktívnych zmien reumatoidného zápästia.

MNOHOČETNÉ OSTEONEKRÓZY V SOUVISLOSTI S MASIVNÍ LÉČBOU GLUKOKORTIKOIDY U NEMOCNÉ JUVENILNÍ DERMATOMYOZITIDOU

Skácelová S, Gatterová J, Dejmková H., Revmatologický ústav Praha

Úvod: Vyšší incidence osteonekrózy v souvislosti s léčbou glukokortikoidy byla podrobně studována u nemocných systémovým lupus erythematoses (Nagasawa, 2005), pozorována byla i u dalších chorob, např. SARS (Griffith, 2005). Rizikovými faktory jsou pulzní režim aplikace, vysoké iniciální dávky a výše kumulativní dávky kortikoidu, současná cytotoxická léčba.

Popis případu: 23letá žena, osm let léčená pro juvenilní dermatomyozitidu, bez pozoruhodností v rodinné anamnéze a v předchorobí. V úvodu systémového onemocnění dominovala svalová slabost a tvorba podkožních i svalových kalcifikací, byly přítomny systémové příznaky, polyartritida, dysfagie, rash a sicca syndrom. Nemocná byla léčena kombinovanou imunosupresí. Glukokortikoidy byly podávány perorálně (iniciální dávka 50 mg, udržovací dávka 10–15 mg ekvivalentu prednisonu denně) a v i.v. pulzech (0,5–1 g methylprednisolonu a 4 týdny, minimálně po dobu 2 let). Z bazální terapie vystřídala methotrexat, cyklosporin A, leflunomid a azathioprin. Záhy po zavedení steroidní léčby se projeví její vedlejší nežádoucí účinky: cushingoidní habitus, osteoporóza, arteriální hypertenze, katarakta, hyperlipidémie. Ve 20 letech věku konstatována přítomnost četných osteonekróz v oblasti kolen, pravého hlezna a dorza pravé nohy. Nyní nemocná přichází pro bolesti a otok pravého kotníku. Na rtg snímku patrná progresse osteonekrózy pravého talu a subtalárně. Pro pokročilost nálezů nelze implantovat endoprotézu a do budoucna je zvažována artrodéza.

Diskuse: Příčina osteonekrózy zůstává většinou neznámá. U naší nemocné je při absenci jiných rizikových faktorů souvislost rozvoje mnohočetných osteonekróz s aplikací vysokých dávek kortikoidů velmi pravděpodobná.

NÁLEZ INTRADURÁLNÍHO ÚTVARU V OBLASTI Cp U PACIENTA S AS

Svobodová R., Revmatologický ústav Praha

Úvod: Ankylozující spondylitida (AS) je chronické zánětlivé onemocnění ze skupiny spondylartritid neznámé etiologie postihující zejména mladé muže. Prevalence se odhaduje na 0,2–0,9 %. Neurinomy jsou benigní nádory vycházející z nervové pochvy, dobře ohraničené, vyrůstající excentricky z příslušného míšního kořene.

Popis případu: 40letý pacient s diagnózou ankylozující spondylitidy IV. stadia HLA B27 pozitivní. První symptomy onemocnění se objevily již v 15 letech, diagnóza byla stanovena v roce 1990, kdy mu bylo 24 let. V únoru r. 2004 mu byla provedena excize neurinomu v pravé axile.

V RÚ byl poprvé vyšetřen 3/04 pro bolesti horní poloviny hrudníku a sternokostálních kloubů zhoršující se pohybem HK, které omezovaly pacienta v dýchání. Bolesti páteře nebyly přítomny. V klinickém obraze dominoval nález svalové dysbalance, poruchy statiky a dynamiky páteře, blokády SC skloubení a hypotrofie interskapulárních svalů. Hodnoty RAF byly nízké. Rtg potvrdilo AS IV. stadia. Na C páteři byla vyslovena suspekce na discitidu. Provedená MR prokázala intradurální útvar, v.s. neurinom, d. dg. meningeom ve výši C4. K vyloučení podílu tohoto nálezu na obtížích nemocného bylo provedeno EMG a elektrofyziol. vyš., neurolog doporučil konzervativní postup. Byla tedy zahájena rehabilitace za hospitalizace s dobrým efektem, ale jen po dobu trvání cvičení. Pro progrese bolesti po dimisi zvýšil nemocný dávku NSA s následným vývojem duodenální eroze. NSA byla vysazena a základní onemocnění exacerbovalo. Bolesti bránily pacientovi cvičit a omezovaly jeho dýchání.

Diskuse: Při bolestech v rámci zánětlivého revmatického onemocnění je nutno pomyslet i na jiný etiologický původ obtíží a podrobit pacienta důkladnému vyšetření. Nález neurinomu se s největší pravděpodobností podílí na potížích nemocného, bolestivou stimulací způsobuje reflexní změny v horní polovině hrudníku a je součástí mechanismu vzniku „circulus vitiosus“.

WEGENEROVA GRANULOMATÓZA S ASPERGILLOMEM

Vítová J., Interní odd. Nemocnice
České Budějovice, a.s.

Kazuistika pacienta r. 1942 s dg. WG r. 2000 na TRNO. Nedochozěl na kontroly. V 8/2005 přijat na int. odd. pro masivní alveolární krvácení do obou plicních křídel + renál. insuff + krvácení do GIT (vřed. ch.). Zvládnuto. V 11/2005 Aspergillom L plíce-obtížná dg. z BAL Následuje atypická pneumonie P plíce + trombóza femoropopliteální dx a trombóza v. basilica sin. Současné ster. DM, hypertenze a těžká polyneuropatie a kardiální selhání. Několik týdnů pac. imobilní, parent. výživa. Teprve v 4/2006 opak. rtg a CT bez známek WG a Aspergillomu na plicích, renální insuff. mírná a stabil., pacient plně mobilní.

Autorka chce nastínit obtížnost strategie léčby

aktivní vaskulitidy spolu se závažnými komplikacemi (např. výše imunosuprese, délka léčby varikonazolem, konzervativní či operativní léčba Aspergillomu).

ÚLOHA IL-15 V AKTIVACII B LYMFOCYTOV

Zánova E.^{1,2}, Rudnicka W.¹, Kontny E.¹, Radzikowska R.¹, Maslinski W.¹, ¹Ústav patofyziologie a imunologie, Ústav reumatologie, Varšava, ²Národní ústav reumatických chorob, Piešťany

B lymfocyty zohrávají důležitou úlohu v patogenéze reumatoidnej artritidy, produkují různé autoprotilátky a sú nevyhnutne potrebné ako antigén prezentujúce bunky pre aktiváciu T lymfocytov. Okrem toho, pre B lymfocyty produkujúce je charakteristická schopnosť samoobnovy.

IL-15 je kľúčový cytokín spájajúci vrodenu a získanu imunitu. Je produkovaný viacerými typmi buniek a tkanív (1). Má vplyv na viaceré biologické účinky B lymfocytov. Zahŕňa podporu proliferácie a maturácie týchto buniek, sekreciu imunoglobulínov, izotypovú zmenu a prevenciu apoptózy. Ligand TLR9 (2) a CpG oligonukleotidy sú predstaviteľmi iných silných aktivátorov B lymfocytov.

Cieľ: Porovnanie vplyvu IL-15 a CpG oligonukleotidov na aktiváciu B lymfocytov, zhodnotenie exprese vybraných aktivačných markerov (CD86 a CD69).

Materiál a metódy: Periférna krv odobratá od zdravých darcov na citriňan sodný, proces bunkovej izolácie, interleukín 15, oligonukleotidy CpG a GpC, bunková kultivácia, analýza prietokovou cytometriou.

Výsledky: Po stimulácii IL-15 nachádzame signifikantne zvýšenú expresiu CD 86 a zvýšenú expresiu CD69 na B lymfocytoch. Tento vplyv IL-15 bol porovnateľný s vplyvom CpG oligonukleotidov. Kostimulácia IL-15 a CpG oligonukleotidov ukázala aditívny/synergický efekt.

Záver: Zo získaných výsledkov uvádzame, že IL-15 a TLR9 ligand môžu kooperovať na B bunkovej aktivácii.

PROJEKT ATTRA: AKTUÁLNÍ VÝSLEDKY DLOUHODOBÉHO SLEDOVÁNÍ BEZPEČNOSTI A ÚČINNOSTI ANTI TNF α LÉČBY U PACIENTŮ S RA

Tegzová D., Vencovský J., ¹Svobodník A., ¹Švihálek J., ¹Dušek L., Gatterová J., Šléglová O., Jarošová K., Pavelka K., Revmatologický ústav Praha, ¹Centrum biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně

Cíl: Na základě dat národního registru biologické léčby zhodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnost anti TNF α léčby u pacientů s RA.

Metoda: Pacienti splňující kritéria České reumatologické společnosti pro biologickou léčbu byli léčeni přípravkem infliximab, adalimumab nebo etanercept ve standardním dávkování. Účinnost léčby byla hodnocena prostřednictvím DAS skóre analyzovaného v prospektivně definovaných časových intervalech. Hodnocení bezpečnosti bylo založeno na záznamech

všech zjištěných nežádoucích příhod a účinků u léčebných pacientů. Data o účinnosti a bezpečnosti byla doplněna sledováním kvality života prostřednictvím standardizovaných dotazníků kvality života (HAQ, Euro Qol, SF 36).

Výsledky: V rámci registru ATTRA zahájilo do současnosti léčbu biologickou terapií celkem 880 pacientů, z čehož 420 (47,7 %) dostalo infliximab, 316 (35,9 %) adalimumab a 144 (16,4 %) etanercept. Z těchto pacientů léčbu již z různých důvodů ukončilo celkem 131 (31,2%) pacientů na infliximabu, 46 (14,6 %) pacientů na adalimumabu a 18 (12,5 %) pacientů na etanerceptu. Medián follow-up sledování pacientů byl pro infliximab 27,8 měsíců, pro adalimumab 12,2 měsíců a pro etanercept 17,8 měsíců, medián doby léčby byl 27,8 měsíců pro infliximab, 11,5 měsíců pro adalimumab a 14,6 měsíců pro etanercept. Nejčastějšími důvody pro předčasné ukončení léčby byly nežádoucí účinky (71 pacientů) a neúčinnost léčby (66 pacientů). Hodnoty DAS skóre při zahájení léčby v rámci registru se nelišily mezi pacienty na přípravku infliximab, adalimumab a etanercept ($6,6 \pm 0,77$; $6,6 \pm 0,84$; $6,5 \pm 0,92$) a ve všech třech skupinách byl zaznamenán statisticky signifikantní pokles hodnot DAS po 10 týdnech léčby ($P < 0,001$), tento pokles setrval až do týdne T54, kdy byly pro jednotlivé skupiny zjištěny následující hodnoty DAS: $4,5 \pm 1,48$; $4,3 \pm 1,55$; $4,0 \pm 1,48$. Hodnoty kvality života korelovaly s ukazateli aktivity onemocnění hodnocenými DAS. Radiologická progresa byla hodnocena u 58 pacientů s infliximabem. Průměrná rtg progresa před zahájením léčby byla 0,56/měsíc, po roce léčby poklesla na 0,27/měsíc, což znamená 50% zpomalení. V celém souboru pacientů bylo zjištěno celkem 447 nežádoucích nežádoucích účinků a celkem 161 závažných nežádoucích účinků, přičemž 52 závažných nežádoucích účinků bylo hodnoceno ve vztahu k biologické léčbě. Celkový počet zjištěných nežádoucích příhod může být podhodnocen z důvodu změn v logistice farmakovigilance v září 2004.

Závěr: Terapie všemi blokátory TNF α má pozitivní poměr benefit/risk. Ukončení z důvodu nežádoucích účinků bylo u 8,1 %. Nebyly žádné významné závažné nežádoucí účinky vyjma 3 případů infekce TBC. Rtg progresa byla u skupiny nemocných léčených infliximabem zpomalena o 50 %.

Podporováno Výzkumnými záměry Ministerstva zdravotnictví České republiky NO: 000 000 23728

ZVÝŠENÁ EXPRESE RESISTINU V SYNOVIÁLNÍ TKÁNI U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU.

POZITIVNÍ KORELACE SÉROVÉHO RESISTINU S AKTIVITOU CHOROBY

Šenolt L.¹, Housa D.², Vernerová Z.², Svobodová R.¹, Veigl D.³, Anderlová K.⁴, Pavelka K.¹, Haluzík M.⁴, ¹Revmatologický ústav, ²Oddělení patologie, 3. LF UK, Praha, ³Ortopedická klinika, ⁴3. interní klinika, 1. LF UK, Praha

Úvod: Resistin, peptidový hormon regulující inzulínovou rezistenci a obezitu, má vztah k zánětu.

Cílem této práce bylo určit expresi resistinu v synoviální tkáni (ST), stanovit jeho hladinu v séru a SF u pacientů s RA, osteoartrózou (OA) a spondylartrritidou (SpA) a sledovat vztah resistinu k zánětu a klinické aktivitě RA.

Metody: Expresi resistinu v ST byla stanovena imunohistochemicky a jeho lokalizace pomocí konfokálního mikroskopu. Typizace buněk byla provedena za použití protilátek proti buněčným znakům CD68, CD138, CD20 a CD3. Resistin v séru a SF byl stanoven ELISA kitem.

Výsledky: Intenzita barvení resistinu byla obdobná v oblasti intimi, ale významně vyšší v subintimální oblasti ST RA oproti OA. U RA ST vykazovala exprese resistinu stejnou lokalizaci s makrofágy (CD68+), B-lymfocyty (CD20+), plasmatickými buňkami (CD138+), ale již ne T-lymfocyty (CD3+). Oproti OA, byla u RA a SpA pacientů koncentrace resistinu vyšší v SF než v séru ($p < 0,001$). Hladina resistinu v SF byla nejvyšší u pacientů s RA, následováno SpA a OA ($37,5 \pm 13,4$ vs. $14,9 \pm 12,1$ vs. $1,6 \pm 0,8$ ng/ml, $p < 0,001$). U RA a SpA pacientů byl sérový resistin významně vyšší než u OA pacientů ($7,0 \pm 3,0$ a $6,0 \pm 2,3$ vs. $4,4 \pm 1,6$ ng/ml, $p = 0,002$). Zvýšená sérová hladina resistinu u RA pacientů pozitivně korelovala s CRP ($r = 0,53$, $p < 0,02$) a DAS28 ($r = 0,44$, $p < 0,05$).

Závěr: Zvýšená tvorba resistinu v místech lokálně probíhajícího zánětu a asociace zvýšeného cirkulujícího resistinu s CRP a aktivitou choroby poukazuje na možný význam resistinu v patologickém procesu RA.

VÝSLEDKY OSTEOLÓGICKÉHO VYŠETŘENÍ SOUBORU PACIENTŮ PO NÍZKOZÁTĚŽOVÉ FRAKTUŘE PROXIMÁLNÍHO FEMURU

Šimková G., Skácelová S., Scheinost M., Vaculík J., Dungal P., Pavelka K., Revmatologický ústav Praha, Ortopedická klinika IPVZ, Fakultní nemocnice Na Bulovce Praha

Úvod: Nízkozátěžové fraktury proximálního femuru jsou spojeny s vysokou morbiditou, mortalitou a značnými ekonomickými náklady.

Metodika: Vyšetřili jsme celkem 39 pacientů (28 žen a 11 mužů) po operaci proximálního femuru pro nízkozátěžovou zlomeninu. Průměrný věk nemocných byl 75,9 let. Provedli jsme základní laboratorní vyšetření, stanovili jsme PTH, kalcidiol, kalcitriol, TSH, kostní markery. Pacienti se podrobili denzitometrickému vyšetření a rtg vyšetření hrudní a bederní páteře.

Výsledky: Průměrná doba u žen od menopauzy byla 29,6 let. Z 28 žen pouze 1 užívala po menopauze HRT. Bederní páteř byla denzitometricky hodnotitelná u 33 nemocných, průměrné T-skóre bylo -2,2 SD. Scan proximálního femuru byl proveden u 32 pacientů. Průměrná hodnota T-skóre v oblasti total hip byla -2,3 SD, v oblasti femur neck byla -2,8 SD. U 17 nemocných byly diagnostikovány vertebrální fraktury. U 24 pacientů jsme stanovili diagnózu primární osteoporózy. Sekundární etiologii osteoporózy jsme potvrdili u 15 vyšetřovaných (primární hyperparty-

reóza 5, chronická renální insuficience 3, zvýšená funkce štítné žlázy 2, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza 5). Snížená hladina kalcidiolu byla zjištěna u 18 pacientů.

Závěr: Spolupráce s Ortopedickou klinikou IPVZ na tomto projektu nadále pokračuje a uvedené výsledky jsou pouze průběžné. Z dosavadních výsled-

ků lze poukázat na vysokou incidenci hypovitaminózy D v souboru. Hodnoty T-skóre se s výjimkou oblasti femur neck pohybovaly v pásmu osteopenie, což potvrzuje, že kostní denzita je pouze jedním z rizikových faktorů určujících fragilitu kosti.

*Podporováno výzkumným záměrem MZ ČR VZ:
MZ0 0002384101*