

1C Systémový lupus erythematosus a antifosfolipidový syndrom

SLE

Definice

SLE je systémové AIO, při kterém dochází k tvorbě **orgánově nespecifických** autoAb, ukládání imunokomplexů a **dalším imunopatologickým reakcím** navozujícím postižení **RŮZNÝCH orgánů**.

„Systémový = postiženo více orgánů“ „Lupus = nemoci kůže“ „Erytematoses = začervenání kůže“

Obecná charakteristika

SLE je onemocnění, které může postihnout **téměř jakoukoliv tkáň v těle** (CNS, PNS, srdce, plíce, ledviny, GIT, kůže, sliznice, krev a KD, klouby aj.) → proto může mít velmi variabilní **KO** i **laboratorní nález** → proto je **diagnostika** složitá a značně individuální, přičemž neexistuje žádné 100% specifické dg. kritérium. Vedle diagnostiky pro SLE existuje „**diagnostická klasifikace**“ (**zatímco cílem diagnostiky je stanovení prognózy a terapie, tak cílem diagnostické klasifikace je vytvoření homogenní skupiny pro výzkum! NEPLÉST!**) → s ohledem na to, že KO je variabilní, je i léčba variabilní podle: **aktivity, rozsahu a závažnosti** orgánového postižení → základem je hydroxychlorochin, někdy doplněný o KS a imunosupresiva, u refrakterního SLE sáhneme po biologické léčbě.

- pro chorobu je charakteristické střídání **remisí a relapsů** (tzv. „flare“ „flaring“ choroby) (tak jako třeba u RA)
- pro prognózu P má rozhodující význam postižení životně důležitých orgánů: **NS** (60 – 80 %), **ledvin (50 %)**, **srdce, plic**
- problémem je také častá **akcelerovaná ateroskleróza**, proto mají tyto P častější **ICHS** a často na to **umírají**

Rozdělení

- kromě SLE rozeznáváme i další nosologické jednotky, které se s SLE více či méně překrývají (sdružují):

Léky indukovaný lupus, Latentní lupus, Late-Stage lupus, Sjögrenův sy [Šegrenův sy], antifosfolipidový sy

Epidemiologie

- prevalence 20 – 30/100 000 obyvatel (relativně vzácné)
- častěji 5 – 10x jsou postiženy **ženy** (tak jako u většiny AIO př. u **PBC, RA** (ale ne třeba u **PSC**)) mladého věku (2. – 3. dekáda)

Etiologie

multifaktoriální onemocnění: **1. genetická predispozice**

2. faktory zevního prostředí – infekce viry, UV záření, léky, superantigeny= exoAg (typicky bakt. toxin), který způsobuje aktivaci velkého množství T-ly nezávisle na jejich Ag specifitě a bez nutnosti vystavení na povrch APC) aj.

Patofyziologie

- pravděpodobně na začátku je **porucha apoptózy**

postup: UV záření (nebo jiný faktor) = „trigger“ spouštějící AIO → poškodí DNA → apoptóza bb. → P s gen.

predispozicemi k SLE není schopen efektivně eliminovat apoptotický materiál včetně složek buněčného jádra (DNA, histony) → APC absorbuje jaderné antigeny → vystaví je na svém povrchu → to vede k:

a) polyklonální aktivaci B-ly = diferenciaci různých B-ly v různé plazmatické bb. => výsledkem jsou **polyklonální autoAb proti jaderným Ag** = směs autoAb namířených proti různým epitopům daného/daných Ag (monoklonální = Ab proti 1 epitopu daného Ag)

- př. **1. ANA**
- 2. anti-dsDNA**
- 3. anti-Sm** („anti-Smith“) = vysoce specifické pro SLE
- 4. Antifosfolipidové Ab**

- nevím co jsou ENA, jestli to není nějaká nadtrída těch anti-Sm – nutno zjistit???

b) nespecifickému zvýšení tvorby Ig

c) pokles počtu i aktivity T-ly

→ důsledkem je dysbalance (dysregulace) imunitního systému vedoucí k poškození různých orgánů (ať už autoAb nebo IK nebo aktivací komplementu nebo jinými mechanismy → v orgánech vzniká zánět (př. vaskulitida)?)

SLICC Klasifikační kritéria (Systemic Lupus International Collaborating Clinics = Mezinárodní skupina zabývající se výzkumem SLE)

Tab. 14.19B – SLICC klasifikační kritéria SLE (2012)

Klinická	Laboratorní
1. Akutní kožní lupus	1. ANA
2. Chronický kožní lupus	2. Anti-dsDNA
3. Ulcerace v dutině ústní nebo nosní	3. Anti-Sm
4. Nejizvící alopecie	4. Antifosfolipidové protilátky
5. Artritida	5. Snížení komplementu C3, C4, CH 50
6. Serozitida	6. Pozitivní přímý Coombsův test bez hemolytické anémie
7. Renální manifestace (proteinurie, hematurie)	
8. Neurologické postižení (křeče, psychóza, mononeuritis multiplex, myelitida, periferní či kraniální neuropatie, akutní stavy zmatenosti)	
9. Hemolytická anémie	
10. Leukopenie ($\leq 4\,000/\text{mm}^3$)	
11. Trombocytopenie ($< 100\,000/\text{mm}^3$)	

Kritéria jsou splněna při přítomnosti 4 kritérií, z nichž musí být alespoň jedno klinické a jedno imunologické.

- **nejnovější jsou ACR/EULAR** kritéria, které různě bodově hodnotí jednotlivé klinické a laboratorní parametry podle toho, jak moc jsou pro dg. SLE specifické – např. Anti-dsDNA a Anti-Sm jsou za 6b, zatímco nejizvící se alopecie nebo přetrvávající horečka nebo antifosfolipidové autoAb jsou každé jen za 2b.

Daného P klasifikujeme jako P s SLE při zisku min. 10b. (biopticky potvrzená lupusová GN je dle stupně za 8 – 10b = velmi specifické kritérium)

Vstupním kritériem (abychom vůbec mohli pomýšlet na SLE) je pozitivita ANA (ty jsou u SLE vždy pozitivní, resp. musí být pozitivní)

CAVE! Klasifikační kritéria neslouží pro diagnózu, tu děláme individuálně, slouží pro vytvoření homogenního vzorku P ke studiím!

Klinický obraz

- velmi variabilní

- před ale i během manifestace lupusu někdy **nespecifické (flu-like)** příznaky (únava, subfebrilie, myalgie, artralgie, cefalea apod.)

- **počátek onemocnění může být:** perakutní / akutní / pozvolný

KŮŽE (nejčastěji; v 80 %):

1. **motýlovitý exantém na tváři** – typicky v úvodu onemocnění = *Akutní kožní lupus*
2. **akutní papulózní exantém na obličeji, šíjí či v horní části trupu** = *Akutní kožní lupus*
3. méně často **chronický diskoidní solární exantém** (obličej, výstřih) = *Chronický kožní lupus*
→ vede k hypopigmentaci, atrofii, jizvení kůže
4. **Nejizvěnatá alopecie**
5. Další kožní nálezy: fotosenzitivita, Raynaudův fenomén, livedo reticularis, teleangiektázie, urticaria, vaskulitida aj.

SLIZNICE (časté):

1. **Nebolestivé ulcerace DÚ a dutiny nosní**

NS (velmi časté, 60 – 80 %):

- a) **Psychiatrické poruchy:** kognitivní poruchy, afektivní poruchy („p. nálady“), organická psychóza (bludy a hlucinace), zmatenost
- b) **Neurologické poruchy:**

- b1) poruchy CNS:** cefalea až těžká migréna „Lupus headache“, CMP, epilepsie, chorea, aseptická meningit.
- b2) poruchy PNS:** motorická/senzitivní **polyneuropatie, mononeuritida**

- u části nemocných je dokonce postižení NS 1. projevem SLE

- KLOUBY** (velmi časté):
1. akutní či chronická **monoartritida** či **oligoartritida** či **polyartritida**
→ výsledkem chron. artritidy mohou být kloubní **deformity** (př. **Jaccoudova artropatie ruky**) a **nestability** (př. kolene) ← ale na rozdíl od RA to nevzniká v důsledku destrukce kloubních tkání ← např. u té Jaccoudovy a. dochází k zánětu kloubního pouzdra → fibrotické zatažení způsobí ulnární deviace a subluxaci v MCP
- LEDVINY** (téměř 50 %):
1. **Lupusová GN: proteinurie > 0,5g/24hod., hematurie** event. **válce v moči, ↓GF**
- má různé histopatologické typy → podle daného typu se odvíjí prognóza
- závažnost od **asymptomatické mikrohematurie - nefrotický sy - renální insuficienci**
- PLÍCE** (poměrně často)
1. hl. **pleuritida** (cca 50 % P) ← dobře odpovídá na KS a imunosupresiva
 2. méně často, ale závažnější **pneumonitida = kašel, dušnost, horečky**, vzácně se smrtící alveolární hemoragií
 3. někdy diagnostikujeme **primární PH** = negativní prognostický faktor
- SRDCE** (časté):
1. hl. **perikarditida** (cca 50 % P)
 2. méně často **myokarditida**
 3. často **chlopenní vady**
 3. vzácně **Liebmanna-Sacksova nebakteriální endokarditida**
- GIT** (málo):
- bolesti břicha, nauzea a vomitus, anorexie, mezenterická vaskulitida, pankreatitida, AI hepatitida, lupusová enteritida
- KREV A KRVETVORBA:**
1. **Hemolytická anémie** = anemický sy
 2. **Leukopenie** $4 \times 10^{12}/l$ leu a méně = **časté infekce**
 3. **Trombocytopenie** $100 \times 10^9/l$ trombocytů a méně = **krvácivé projevy (pod 50)**

SEKUNDÁRNÍ ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

= **hyperkoagulační** porucha způsobená tvorbou autoAb proti **fosfolipidům** (některé koagulační f. je obsahují)

Definice: APS je definován jako kombinace klinického projevu (TEN či potrat/předčasný porod) + perzistující pozitivita antifosfolipidových Ab. Samostatná pozitivita protilátek nerovná se antifosfolipidovému syndromu!!!

- jedná se o jednu z **nejčastějších získaných trombofilií**

Dělení dle příčiny:

- a) **primární** = neznámá příčina
- b) **sekundární** = důsledek jiného onemocnění – nejčastěji **SLE** a jiné kolagenózy, ale i paraneoplastický

- KO:**
1. **TEN** (60 %)
 2. **iCMP** (30 %)
 3. **arteriální trombóza** (10 %)
 4. **POTRATY** nebo **PŘEDČASNÉ PORODY**
 5. vzácně katastrofický antifosfolipidový sy = mnohočetné tromby s MODS = asi de facto příčina DIC

Dg.: Např. u ženy s opakovanými potraty nebo s dg. SLE vyšetříme: **LA „Lupus Antikoagulans“ protilátky antikardiolipinové protilátky** (protilátky proti β_2 -glykoproteinu)

→ takovou těhotnou ženu profylakticky zajišťujeme **LMWH s.c. + 100mg ASA p.o.**

Diagnostika SLE

- je velmi individuální, neexistují dg. kritéria (pouze klasifikační kritéria) → proto dg. může být i časem přehodnocena
- anamnéza, fyzikální vyš., laboratoř, USG, biopsie (ledvin)

Laboratoř: ↑FW, ale normální CRP (naopak vzestup CRP = možná infekce), KO – anémie, leukopenie,

trombopenie ← např. kvůli tomu, že se proti všem těm složkám tvoří autoAb + vyšetříme moč.
 biochemicky a na sediment + hypergamaglobulinémie + C3 a C4 složka komplementu + Coombsův t.
ANA – nejsou specifické, ale jsou přítomny prakticky vždy! Negativita prakticky vylučuje dg. SLE?
anti-dsDNA a **Anti-Sm** jsou specifické pro SLE
 někdy **antifosfolipidové Ab** (antikardiolipinové, lupus antiokagulans, proti β 2-glykoproteinu)
 celá řada dalších autoAb

- pro dg. lupusové GN → biopsie s histopatologickým rozdělením

Terapie

- multidisciplinární (revmatolog, dermatolog, nefrolog, pneumolog aj.)
- liší se dle aktivity choroby a dle postižených orgánů
- cílem je dosažení dlouhodobé remise, ideálně s co nejnížší dávkou KS (KS jsou „dvojsečná zbraň“ = na jedné straně neúčinnější protizánětlivé léky jaké máme a na druhé straně léky s pestrou škálou NÚ) → při vzplanutí (flare) choroby → zvyšujeme dávku KS/immunosupresiv nebo měníme/přidáváme terapii
- pro neurolupus a pro lupusovou GF existují léčebné protokoly

1. Nefarmakologická opatření

- vyhýbat se slunci, nadměrné fyzické aktivitě, strava, očkování

2. Lehčí forma = kůže, klouby, lehčí hematologické patologie

LV: antimalarika (hydroxychlorochin – NÚ: retinopatie) (antimalarika jsou dnes základem!) + event. **KS**
 u artritid, kožních projevů a serositid se osvědčil: **metotrexát**
 bolest kloubů: NSA, analgetika

3. Těžší forma = postižení ledvin, plic, srdce atd...

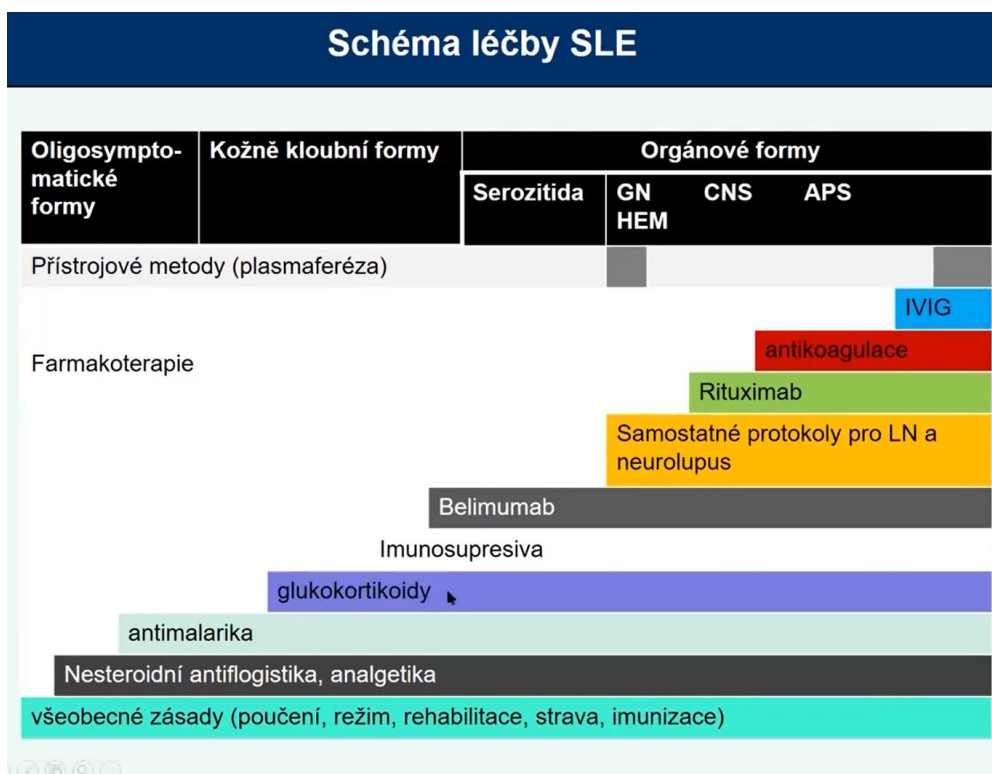
LV: hydroxychlorochin + střední až vysoké dávky **KS + immunosupresiva** (azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin A, mykofenolát mofetil) → u refrakterních případů → **biologická terapie (belimumab = Ab proti B-ly; rituximab (off-label) = anti-CD20)**

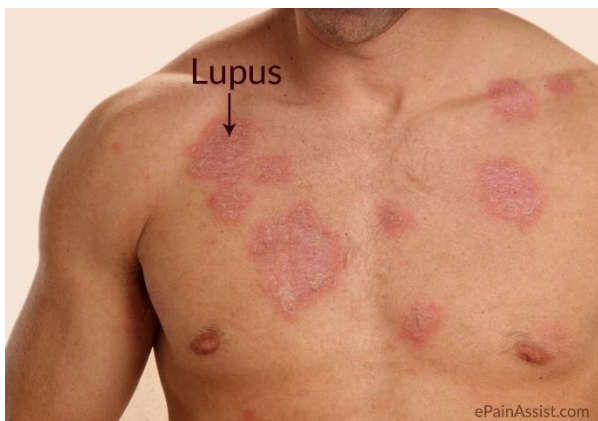
NÚ KS: ↑ infekce, steroidní diabetes, osteoporóza, hypertenze, vřed, Cushingův sy, psychické změny

NÚ immunosupresiv: hepatotoxicita, hematotoxicita, nefrotoxicita, onkogenita, **oportunní infekce**

Antifosfolipidový sy

LV: antikoagulancia





diskoidní lupus

4D Vyšetřovací metody v revmatologii

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyš. = GALS, distance

3. Laboratorní vyš.

- a) KO+diff. + FW + biochemie
- b) sérologie - autoAb
- c) mikrobiologie – infekční vs. neinfekční artritidy
- d) genetické vyš. – HLA B27

4. Zobrazovací vyš.

- a) RTG – ruky, páteře, SI kl., hrudníku, polykacího aktu
- b) CT, MR
- c) USG – kloubů
- d) angiografie – u vaskulitid
- e) PET/CT
- f) kostní denzitometrie

5. Invazivní vyš.

- a) biopsie – kůže a podkoží, synovie, svalů, ledvin
- b) punkce kl. výpotku

1. Anamnéza

- revmatické choroby jsou nezhoubné choroby **systémové**, proto musí být anamnéza komplexní se širokým záběrem na prakticky všechny orgánové systémy a s důrazem na **klouby, skelet, kůži, ledviny, plíce, srdce, GIT, CNS**

- NO:**
- 1. **detailní info o** vzniku **potíží**, lokalizaci, intenzitě, vyvolávajících či úlevových f. → **dnavý záchvat** se rozvine často **přes noc**, lokalizován na **MTP kl. palce nohy**, nezhoubná v návaznosti na **dietní (alkoholovou) chybu** a bolest **ustupuje po NSAID**
 - 2. pátráme po **nespecifických celkových projevech** (slabost, únava, anorexie, subfebrilie aj.)
 - 3. při **poškození kloubů** zjišťujeme: **mono-** vs. **oligo-** vs. **poly-?**, **akutní** vs. **chronický?**, **ranní ztuhlost nad 30 min se zlepšením po rozcvíčení** vs. **krátká ranní ztuhlost a bolesti zhoršující se při aktivitě?**, **lokalizace?**, **otok?**, další příznaky?
- OA:** **chronická onemocnění a AIO?** (řada z nich je asociována s revmatologickými (často AI) onemocněními): **CHRS** (SLE a naopak CHRS vede k renální osteodystrofii), **endokrinopatie** (př. **Hashimotova tyreoiditida – AIO** se sdružují, **Cushingova choroba** – možná příčina osteoporózy, **hyperPTH** – kostní defekty), **IBD** (enteropatické artritidy), **psoriáza** (psoriatická artritida)
- RA:** typicky **ankylozující spondylartritida** je silně asociována s **HLA B27** (tento haplotyp může P zdědit), RA?, psoriáza?, osteoporóza? kolagenózy? dna?
- FA:** **diuretika** → hyperurikémie, hypoCa²⁺ (kromě Ca šetřících = hydrochlorothiazid, indapamid, chlortalidon)
KS → Cushingův sy (měsícovitý obličej, strie, trunkální obezita, tenké končetiny, akné, bříci šíje), osteoporóza, DM, atrofie kůže a svalů, ID, adrenální insuficience (proto vysazovat pomalu), katarakta, mineralokortikoidní NÚ = AH, ↑Na⁺, ↓K⁺;
statiny → myopatie
NSAID → vředy
amiodaron, propafenon aj. → léky indukovaný lupus
- GA:** **opakované potraty** → antifosfolipidový sy
opožděné menarché/předčasná menopauza → ↑riziko osteoporózy

2. Fyzikální vyš.

- celkové vyš., vyš. kůže, vyšetření pohybového aparátu (GALS) a orientační neurologické vyš.

GALS = Gait (chůze), Arms (HKK), Legs (DKK), Spine (páteř)

a) Pohledem

- celkový habitus

- fyz. klouby mají ušlechtilý tvar → patologicky deformity, zduření, otoky, abnormální postavení

revmatické uzly – RA

dnové tofy – dna

kalcifikace – sklerodermie

mikrostomie, radiální sbíhání řas, maskovitý obličej – sklerodermie

motýlovitý exantém – SLE

ulnární deviace – RA

zarudnutí nad kloubem – pomýšlím více nad infekční etiologií či krystaly indukovanou artropatií

b) Pohmatem

deformace – př. kvůli osteofytům

fluktuace – otok

Celsovy znaky – infekce

krepitace = jemné – hypertrofie synoviální membrány (RA)

drásoty = hrubé – osteoartróza

- vyšetření rozsahu pohybu **aktivně** vs. **pasivně** → zapíšeme jako ROM (Range of motion – př. kyčelní kl. 20-0-140 = extenze – startovací (anatomická) pozice – flexe)

c) Vyšetření páteře

- pohledem zezadu i ze strany → hodnotíme fyziologická zakřivení + zda není skolióza →

hyperlordóza/hyperkyfóza/aplanace = vyrovnání → **gibbus** = výrazné zakřivení páteře způsobené deformací těl

- palpací a poklepem hodnotíme bolestivost trnů obratlů

- vyšetřujeme pohyblivost páteře:

1. Schoberova a 2. Stiborova distance = slouží pro posouzení rozvinutí/nerozvinutí páteře

= **Schoberův test** = vyhmátnu si trn L5 (cca na úrovni spojnic spinae iliacae posteriores superiores) udělám si

1. tečku na P → udělám si 2. tečku 10 cm nad 1. tečkou → vyzvu P k maximálnímu předklonu → neztěší-li se vzdálenost mezi 1. a 2. tečkou o min. 4cm (tj. 14cm mezi body) = patologické

= **Stiborův test** = to samé, ale bod č. 2 je na úrovni trnu C7 (vertebra prominens) a min. rozvinutí je o 6 cm

3. Thomayerova distance = P udělá předklon, normálně by se měl dotknout prsty země, ale tolerujeme 10cm (nad 30cm je to jasná patologie)

4. Forestierova distance = vzdálenost mezi zátylkem a zdí (fyz. 0, při hrudní hyperkyfóze > 0)

5. Menelův manévr = slouží pro odlišení toho zda bolest pochází z postižení SI kl. nebo L páteře

= P leží na břichu → provádíme extenzi a vnitřní rotaci v kyčli (nadzdvihneme nohu) a přitom fixujeme (přitlačíme k podložce) sakrum →

a) vyvolá-li to bolest, kterou P běžně pociťuje => sakroilitida

b) nevyvolá-li to bolest, ale vyvoláme-li bolest, když fixujeme L páteř => vertebrogenní původ

Diff. dg. odlišení nezářlivého a zánětlivého postižení kloubů

	<u>Nezářlivé (př. atřóza)</u>	<u>Zánětlivé (př. RA, SLE)</u>
Kdy bolí:	po námaze/večer	ráno
Noční bolesti:	nejsou	jsou (jsou ale i u nádorů a infekcí)
Ranní ztuhlost:	max. 30 min	nad 30 min
Celkové příznaky:	nejsou	jsou

3. Laboratorní vyš.

- biochemické vyšetření krve
 - nespecifické ukazatele zánětu: FW a CRP
 - kys. močová – hyperurikémie typická pro dnovou artritidu
 - kreatinín a myoglobin – pro určení svalového poškození
 - Ca, P, PTH, 25-hydroxyvit D3, markery kostní remodelace (osteocalcin, ALP, prokolagen)
- mikrobiologické vyšetření
 - pro dg. infekční a reaktivních artritid
 - kultivace kloubního výpotku, výtěru z tonzil a stanovení titru ASLO (antistreptolysin O)
 - sérologické testy – např. na boreliu, chlamydie, yersinie a salmonely

imunologické vyš.

RA: dg. hl. klinická, +RF (v 1/3 negativní), **Ab proti cyklickým citrulovaným peptidům = anti-CCP**

SLE: ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, antifosfolipidové

Antifosfolipidový sy: LA (Lupus Antikoagulans), antikardiolipinové, proti β 2-glykoproteinu

difúzní forma SSc: anti-Scl-70

limitovaná forma SSc: anti-centromerové

Sjögrenův sy: anti-Ro, anti-La

Idiopatické myozitidy: anti-Jo1, anti-Mi2

ANCA+ vaskulitidy: **Granulomatóza s polyangitidou** (Wegenerova granulomatóza)
mikroskopická polyangitida
Eozinofilní granulomatóza s polyangitidou (Sy Churga-Straussové)

IK+ vaskulitidy: **Henoch-Schönleinova purpura**
Kryoglobulinemická vaskulitida (postvirová)

Kdy se vyskytuje pozitivita +RF „ChRONIC“:

- Ch – Chronické nemoci (plic, jater aj.)
- R – RA
- O – Other rheumatic diseases (SLE, Sjögrenův sy)
- N – Neoplázie
- I – Infekce (chronické)
- C – Cryoglobulinémie

gentické vyš.

HLA B27 – ankylozující spondylitida

4. Zobrazovací vyš.

- **RTG**
 - nejčastěji RTG snímek kloubů – pro hodnocení: šířky kloubní štěrbiny, periartikulární ~~ř~~idnutí kostí, přítomnost kalcifikací
 - RTG páteře – k hodnocení zakřivení páteře, degenerativních nebo zánětlivých změn, kompresivních zlomenin obratlů
 - snímek SI skloubení
 - RTG lebky – např. u Pagetovy choroby, mnohočetném myelomu
 - RTTG hrudníku – sledování plicních manifestací revmatických chorob (vaskulitidy, SLE)
 - RTG oblasti paranazálních dutin
 - RTG polykacího aktu (k posouzení poškození jícnu při systémové sklerodermii)
- **CT** – viditelné hl. drobné změny (eroze, fraktury, výhřezy plotének)
- **MR** – zachytí současně kost i měkkotkáňové struktury (kloubní výstelka, chrupavka, šlachy a vazy)
- **angiografie** – k posouzení změn na cévním systému u vaskulitid
- **UZ** – hl. kloubů
- **PET/CT**

Kostní denzitometrie:

T-skóre = 1 směrodatná odchylka od průměrné hodnoty BMD v [g/cm²] u mladých zdravých dospělých osob téhož pohlaví.

„Normální nález“: **BMD = $\geq$ -1 T-skóre** (tj. nejhůř -1 T-skóre)

„Osteopenie“: BMD = mezi -1 až -2,5 T-skóre
„OSTEOPORÓZA“ BMD = $\leq$ -2,5 T-skóre (tj. -2,5 a horší (třeba -2,8))

CAVE! U dětí, **mladších osob** do 50 let a **premenopauzálních žen** hodnotíme Z-skóre = 1 SD od průměrné BMD pro téhož věku → je-li Z-skóre $\leq$ -2 SD = „významně snížená BMD vzhledem k věku“; Je-li Z-skóre lepší tzn. nad -2 = „přiměřený nález“

Invazivní vyšetření

- hl. **bioptické vyšetření**
- **punkce kloubního výpotku** – vyšetření makroskopické (množství, barva, zákal, viskozita), mikrobiologické, cytologické a biochemické
- **biopsie synovie** – při ASK
- **biopsie kůže a podkoží** – dg. metoda u chorob postihujících současně pohybový aparát a kůži
- **biopsie ledvin**

5C Vaskulitidy malých cév

Definice systémových vaskulitid

Systémové vaskulitidy jsou zánětlivá onemocnění cévní stěny vedoucí k poruše perfuze tkání a k poruše integrity cév.

Systémové vaskulitidy jsou heterogenní, neinfekční, vesměs imunopatologicky podmíněná zánětlivá onemocnění cévní stěny spjaté s:

- a) **poruchou integrity**
- b) **proliferací podmiňující zúžení až uzávěr** cév vedoucí k poruše **perfuze** tkání a orgánů.

Obecná charakteristika systémových vaskulitid

- vaskulitidy mohou být jako **samostatná onemocnění** nebo mohou **komplikovat systémová onemocnění pojiva** – př. RA, SLE či Sjögrenův sy
- jedná se o relativně vzácná onemocnění, diagnostika je často nelehká a pozdní (i kvůli tomu, že se na ně nemyslí)

Klasifikace vaskulitid podle kalibru cév

A) VASKULITIDY VELKÝCH TEPEN = postihují **aortu a její větve**

1. Takayasuova arteritida
2. Obrovskobuněčná arteritida

B) VASKULITIDY STŘEDNÍCH TEPEN = postihují i malé tepny, ale nepostihují arterioly-kapiláry-venuly

1. Polyarteritis nodosa
2. Kawasakiho ch. (děti do 5 let.; 1. horečka 5 dní 2. bilat. konjunktivitids, 3. exantém 4. změny rtů a jazyka 5. ↑LU 6. erytém dlaní a plosek | riziko KVS komp.; IVIG a ASA)

C) VASKULITIDY MALÝCH TEPEN = mohou postihnout i střední tepny, ale char. je postižení **arteriol-kapilár-venul**

- | | | |
|--|---|-----------------------------------|
| 1. Mikroskopická polyangitida | } | |
| 2. Granulomatóza s polyangitidou = Wegenerova granulomatóza | } | ANCA + TYTO HL. UMĚT!!! |
| 3. Eosinofilní granulomatóza s polyangitidou = Sy Churga-Strausové | } | |
| 4. Henoch-Schönleinova purpura | } | |
| 5. Kryoglobulinemická vaskulitida | } | Imunokomplexové (většinou ANCA -) |
| 6. Lupusová nebo revmatoidní vaskulitida | } | |
| 7. Jiná imunokomplexová vaskulitida | | |
- aj. (kožní leukocytoklastická vaskulitida)

Klasifikace podle etiologie a patogeneze

1. **Primární** = nejasná etiopatogeneze; céva musí být primárně postižena

a) většinou **protilátkové** – př. ANCA + → ANCA stimulují neutrofilů k produkci ROS a sekreci lysozomálních enzymů → poškození tkání

2. **Sekundární** = provází jiné onemocnění

b) většinou **imunokomplexová** = **ukládání IK do cévy** = **hypersenzitivní reakce 3. typu** (Henoch-Schönleinova je IK, ale je primární)
př. paraneoplázie, polékové, postradiační, posttransplantační, drogy, infekční vaskulitidy, SLE/RA a jiná systémová AIO?

Obecný klinický obraz

celkové příznaky (horečka, anorexie, ↓hm., únava, artralgie, myalgie, pocení, anémie) + **příznaky z ischemie daných tkání** (kůže, CNS, KVS, plíce, ledviny, sítnice, klouby...)

Obecná diagnostika

1. **Klinický obraz**

2. **Laboratoř** (↑FW, ↑CRP, +ANCA nebo -ANCA, ↑gamaglobulinů a ↓C3 a C4 složky komplementu, průkaz různých autoAb, postižení ledvin = ↑urea a kreatinin a ↓GF, event. hematurie)

3. **Biopsie cévy/orgánu s histologickým a imunohistochemickým vyš. = DEFINITIVNÍ DG.**

4. **CT/MR angiografie** (někdy SPECT, PET/CT)

Obecná terapie

často takto: 1. **indukční terapie: vysokodávkované KS** nebo **KS + imunosupresiva** → poté 2. **udržovací dávky KS**
tzn. třeba 5 – 10 mg Prednisonu

KS, imunosupresiva, biologická terapie (rituximab), jiná léčba = plazmaferéza, IVIG, Cotrimoxazol (u Good-Pasteurova sy, WG), dialýza, PTA, bypassy atd...

ANCA asociované vaskulitidy (ANCA +)

ANCA = Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies

- nejvýznamnější jsou ANCA proti MPO = Myeloperoxidáza a PR3 = Proteináza 3, ale ANCA jsou namířené proti celé řadě dalších Ag (př. laktoferin, elastáza, karepsin, lysozym...)
- provedením **přímé imunofluorescence** (**bioptický vzorek** se inkubuje s laboratorní Ab konjugovanou s fluoresceinem) rozdělíme ANCA na:
 - p-ANCA = perinukleární
 - c-ANCA = cytoplasmatické
 - a-ANCA = atypické
- **nepřímá imunofluorescence** (= protilátky ze **séra** necháme navázat na antigenní substrát a na ně ve druhém kroku navážeme laboratorní protilátky (Ig) konjugované s fluoresceinem)

1. Granulomatóza s polyangitidou = Wegenerova granulomatóza

Obecná charakteristika

WG je systémová nekrotizující granulomatózní vaskulitida malých a středních cév neznámé etiologie charakterizovaná:

1. vaskulitidou HCD a DCD
2. nekrotizující glomerulonefritidou
3. dále **celkovými příznaky** a příznaky z **poškození dalších orgánů** (oči, GIT, PNS, muskuloskeletál, srdce aj.)

Epidemiologie

- o něco málo častěji **muži**, pouze u bílé rasy
- středního věku (45 – 55 let)

Etiopatogeneze

Nejasná, ale můžeš říct např. to, že ANCA stimulují neutrofily k produkci ROS a sekreci lysozomálních enzymů

Klinický obraz

HCD (v 90 % postiženy):

- chronická **rýma**, chronická **sinusitida**, **epistaxe**, ulcerace a krusty až **destrukce nosních chrupavek** → perforace nosního septa či vznik **sedlovitého nosu**
- často recidivující laryngitidy, otitidy

DCD (plíce) (v 90 % postiženy): - kašel, **dušnost**, **bolest** na hrudi, **hemoptýza až život ohrožující** (kvůli intraalveolárnímu krvácení)

LEDVINY (často, ale ne na počátku):

- zprvu **mikrohematurie** a **malá proteinurie** → někdy během týdnů až **ledvinné selhání s nutností dialýzy** (na podkladě **nekrotizující GN**; je to jedna z ANCA+ paucimunních **RPGN** = Rychle Progredujících GN)

CELKOVÉ PŘÍZNAKY:

- myalgie, artralgie, únava, ↓hm., teploty

DALŠÍ ORGÁNOVÉ PROJEVY:

- často **periferní neuropatie**, konjunktivitida, episkleritida, **granulom orbity** → **unilat. exoftalmus**; méně GIT potíže

Diagnostika

- tak jako u většiny vaskulitid, tak i u WG vypracovala *American College of Rheumatology* klasifikační kritéria (což sice není to samé jako dg. kritéria, ale v Česku se to stejně zaměňuje) 2 ze 4 kritérií:

1. Zánět dutiny nosní či DÚ
2. Nález na RTG (uzly, infiltráty, dutiny)
3. Močový sediment (mikrohematurie nebo ery válce)
4. Biopsie (granulomatózní zánět perivaskulárně)

Anamnéza (nástup plíživý, někdy ale i fulminantní), **fyzikální vyš.**

Laboratoř (↑FW, ↑CRP, ↑leu, **anémie** normocytární normochromní nebo mikrocytární hypochromní (při opakovaném krvácení), **+ANCA (v 90 %) zejména c-ANCA!**)

RTG plic – uzly, infiltráty nebo **dutiny**

Biopsie DC a Ledvin! → granulomy a nekrózy v DC a **fokálně-segmentální nekrotizující GN se srpkami**

Terapie

KS + imunosupresiva + rituximab (anti-CD20) + profylaxe **cotrimoxazolem** → u refrakterní formy až **plazmaferéza**;

Prognóza

- i když se přežívání od zavedení imunosupresivní terapie značně zlepšilo, 5leté přežití je cca 60 %

Diagnostika DAH:

typický klinický obraz

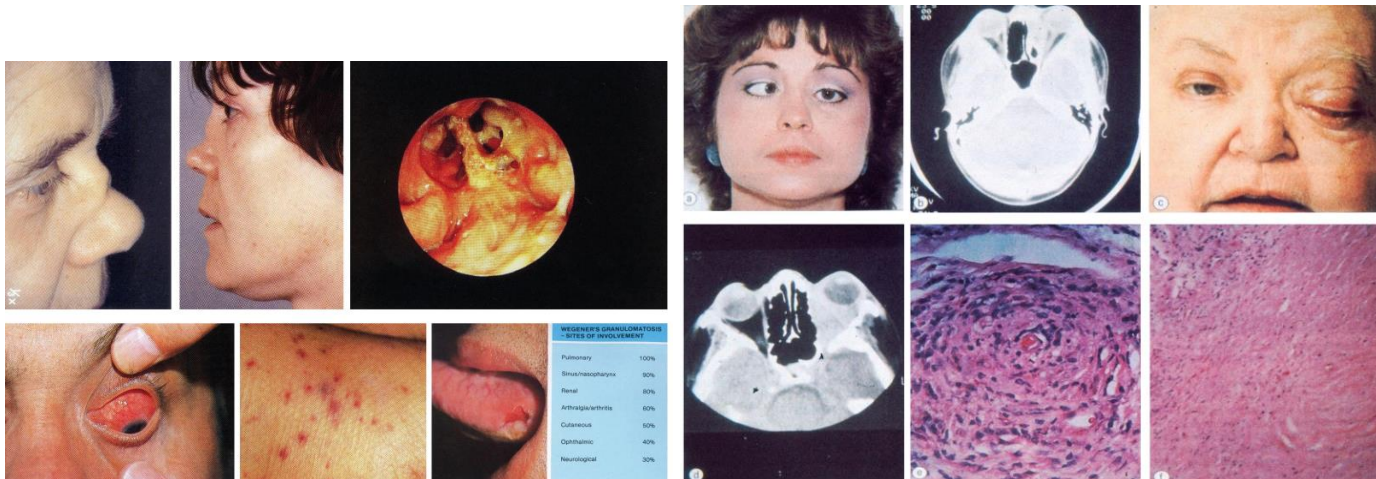
průkaz ANCA (nejčastěji cANCA, méně pANCA), **↑FW a ↑CRP**

RTG/HRCT (u difúzní alveolární hemoragie – difúzní infiltráty)

BAL (hemoragický BAL a **siderofágy!**)

plicní biopsie (granulomy s nekrózou a vaskulární změny)

+ u této choroby mě budou zajímat **renální fce** + event. **biopsie ledvin**



2. Mikroskopická polyangitida

= také nekrotizující vaskulitida s **fokálně-segmentální nekrotizující GN**, **ALE BEZ GRANULOMŮ V DC!!!**

→ v popředí KO je **postižení ledvin** zprvu s mikrohematurií a drobnou proteinurií, později s renální insuficiencí s různě rychlou progresí (týdny až měsíce) do renálního selhání = také jedna z ANCA+ pauciimunních RPGN

Dále purpura, myalgie, artralgie, periferní neuropatie, krvácení do GIT

- odlišení od WG je často nejisté, ale u mikroskopické polyangitidy bývají častěji **+ p-ANCA**

- T je shodná tzn. **indukční T: KS + cyklofosfamid** → **udržovací T: KS + azathioprin**

3. Eozinofilní granulomatóza s polyangitidou = Syndrom Churga-Straussové

Definice

= také systémová chronická granulomatózní ANCA+ **nekrotizující vaskulitida** malých a středních cév s **eozinofilií**

- také nejasná etiologie

- také častěji postižení **muži**

- charakterizována: **1. alergickými projevy včetně AB**

2. eozinofilií v krvi i ve tkáních

3. později systémovou vaskulitidou s postižením **HCD, DCD, kůže, PNS, srdce, ledvin**

Klinický obraz

- má 3 stádia: **1. alergické projevy** – alergická rhinitis s nosními polypy, AB ← toto stádium i 10 let

2. eozinofilie v krvi i tkáni – hl. s postižením plic (eozinofilní plicní infiltráty, výpotek s eozinofilií)

3. systémová vaskulitida – s postižením **plíc** (masivní plicní infiltráty), **ledvin** (zase mikrohematurie a malá proteinurie → ledvinové selhání málokdy), **PNS** (periferní neuropatie), **srdce, celkové** (↓hm.)

Diagnostika

- opět existují klasifikační kritéria viz str. 701

Laboratoř: průkaz ANCA (většinou pANCA, méně cANCA), **eozinofilie**, ↑IgE, ↑FW, **biopsie** (tkáňová eozinofilie, nekrotizující vaskulitida a nekrotizující granulomy)

Terapie

LV1: KS → nestačí-li → přidáme **cyklofosfamid**

Imunokomplexové vaskulitidy

4. Henoch-Schönleinova purpura

Základní charakteristika

= **Primární vaskulitida**, většinou **ANCA negativní** (u malé části P byly nalezeny ANCA Ab), **imunokomplexová** (imunofluorescenčně nacházíme ve stěně cév a v glomerulech depozita IgA imunokomplexů), postihující **malý a střední kalibr cév, bez granulomů**

- typicky postihuje **předškolní a mladší školní děti a mladé osoby, 2x častěji chlapce**

- typicky vzniká po **předchozí infekci HCD**, u některých P **polékově** (jinak je však etiologie neznámá)

Klinický obraz

(TYPICKY)

1. Hmatná nesvědívá purpura nad kotníky, extenzorovými plochami DKK a na hýždích

- může být i na HKK

→ během 14 dnů dochází ke **zploštění, změně barvy** (z rudé na hnědou až žlutavou)
a později **úplnému vymizení** (ale současně se mohou objevit i nové léze)



- (VĚTŠINOU) **2. Kožní angioedém**
- (V AKUTNÍM STÁDIU): **3. Prudké kolikovitě bolesti břicha** až do obrazu NPB + **artralgie hl. hlezenních a kolenních kl.**
- přestože jsou artralgie dramatické, nejsou způsobeny artritidou, nýbrž periartikulárním otokem měkkých tkání
 - častý je nálezk OK (okultního krvácení)
- (NĚKDY) **4. urtikarie, petechie, ekchymózy**

Dle wikiskript nastane u 1/3 P **postižení ledvin**, které se projeví:

5. Hematurií, proteinurií, někdy **postižením renálních fcí** (akutní/chronická GN), vzácně až do nefrotického sy

Prognóza

- je obecně **příznivá** (většinou ani nevyžaduje terapii) a odvíjí se zejména od **postižení ledvin**
- onemocnění většinou vymizí bez následků, ale až u 50 % dětí dojde k **relapsu purpury**

Diagnostika

- 1. Anamnéza** (předchozí infekci HCD!)
- 2. Fyzikální vyšetření** (hmatná nesvědivá purpura nad extenzory DKK a na hýždích + bolest břicha + artralgie)
- 3. Laboratoř** (pouze podpůrný význam): **↑FW, ↑CRP, přetrvávající zvýšení hladiny IgA**, urea a kreatinin?
nutno vyloučit **trombocytopenii a koagulační poruchy** (PT, aPTT)
- 4. Biopsie ledvin** (nezbytná pro jasnou dg. u závažnějších průběhů) a **biopsie kůže**
- nacházíme **mezangioproliferativní GN s depozity IgA1 a komplementu** (depozita i v kůži, kde není purpura)

Terapie

- vyloženě **symptomatická** (analgetická), klidový režim
- u **vážného průběhu s břišními příznaky** podáváme **KS** (kvůli antiedematóznímu efektu), abychom zabránili **invaginaci střev (intususcepci)** edémem

5. Kryoglobulinemická

- cirkulující kryoglobuliny mohou vznikat např. po infekci viry HAV, HBV, HCV, CMV, E-B či po bakt. infekci, ale mohou provázet i lymfomy, MM, SLE a RA a jiná AIO
- kryoglobuliny jsou bílk., které jsou při normální teplotě (37°C a víc) rozpustné, ale při nízké teplotě se začínou shlukovat → působí uzávěry cév v akrálních partiích zejména v zimě
- projevuje se to Raynaudovým fenoménem, purpurou, akrální ulcerací prstů, KG nefropatií, artritidou
- Dg.: průkaz kryoglobulinů v krvi, biopsie
- T: KS, rituximab, T základního onemocnění!

10C Mimokloubní revmatismus (viz též vypracky z ortopedie ot. č. 14)

Definice

Mimokloubní revmatismus (revmatismus měkkých tkání) je soubor **muskuloskeletálních onemocnění**, u něhož dominuje **bolest extraartikulárního původu**.

Zahrnuje postižení **periartikulárních struktur**:

1. šlach = **tendinopatie**
2. šlachových pochev = **tenosynovitidy**
3. úponů a vazů = **entezopatie**
4. burz = **burzitidy**
5. kloubních pouzder = **kapsulitidy**
6. svalů = **myózy**
7. nervů = **úžinové syndromy**
8. podkožního a tukového vaziva = **fibrozitidy a panikulózy**

Dále se zde řadí taky:

9. **Fibromyalgie**
10. **Sudeckův algoneurodystrofický syndrom = Komplexní regionální bolestivý syndrom**
11. **Polymyalgia rheumatica**

Praktické rozdělení mimokloubního revmatismu

- | | |
|---------------|-----------------------|
| a) Celkový | 1. Akutní (do 4T) |
| b) Regionální | 2. Subakutní (4 – 6T) |
| c) Lokální | 3. Chronický (nad 6T) |

Epidemiologie a obecná charakteristika

Epidemiologie: Jedná se o **velmi častá onemocnění**

Dg.: Často na základě **typických příznaků a fyzikálního vyš.**! Jen někdy využíváme další vyš.: USG či MR

T: Většinou symptomatická = **1. klidový režim + NSAID** (někdy i **lokálně KS**) → **2. rehabilitace a fyzikální léčebné metody** (teplo, chlad, laser, tejpý) → refrakterní případy → **3. OP**

Tendinitidy

D: nejčastěji jako záněty šlach i šlachových pouzder = tendosynovitidy

E: nejčastěji vznikají u chronického přetížení, ale mohou provázet systémové záněty či amyloidózu, vzácně infekční

KO: bolest + ztuhlost v kloubu + někdy otok a krepitace/drásoty

KO: u infekčních též horečky, bolestivé a ↑LU

Dg.: anamnéza, fyzikální vyš., ↑zánětlivé parametry, event. zobraz. metody USG a MRI

T: RICE = Rest, Ice, Compression, Elevation + ortéza + RHB + NSAID + někdy lokálně KS + někdy chir. discize pochvy

Burzitidy

Burzy = tíhové váčky, které se nachází v okolí **kloubů** a **úponů** – slouží k přenosu zátěže

- fyziologicky jsou nepatrné, ale patologicky se **rychle plní tekutinou** a jsou **silně bolestivé**

- nejvýznamnější jsou burzitidy v oblasti **ramenního kl., loketního kl., kyčelního kl., kolenního kl. = Bakerova pseudocysta** a

Achillovy šlachy

- opět vznikají vlivem mechanického přetížení (tak jako entezopatie či tendinitidy)

- infekční zánět burzy (nejčastěji u **imunokompromitovaných P**) způsobuje nejčastěji **St. Au**

→ základem je odlišit: **aseptickou x infekční burzitis** pomocí: **HOREČKA + ↑CRP A LEUKOCYTÓZA + VYŠ. PUNKTÁTU**

KO a Dg.

bolest, bolestivý pohyb, u povrchových = zarudnutí, fluktuace tekutiny ← povrchové jsou snadné pro dg. na rozdíl od hlubokých

- u infekčních navíc **horečky, ↑zánětlivé markery**

punkce výpotku: **čirý** = aseptický, **hnisavý** = septický

→ kultivace a cytologie

USG, MRI, CT → pro **hluboké burzitidy**

I

a) aseptické → punkce + aplikace KS + NSAID (lokálně i celkově)

- u úporných/velkých → OP

b) septické → ATB (p.o. či dokonce i.v.) **NE KS!** → nestačí-li → OP

Mimokloubní revmatismus ramene

1. **Tendinitida rotátorové manžety** = bolest při **aktivní abdukci** (hl. proti odporu), naopak pasivní hybnost zachována
2. **Subakromiální burzitida** = bolest při **aktivní abdukci** + (na rozdíl od tendinitidy) **palpační citlivost**
3. **Tendinitida dlouhé šlachy bicepsu** = bolest v **přední části ramene** při zapojení bicepsu – tj. při **flexi** a **supinaci** (hl. proti odporu) + **palpačně citlivý průběh šlachy bicepsu**

Následkem tendinitidy, burzitidy a jiných patologií, ale i spontánně může vzniknout

4. **„Syndrom zmrzlého ramene“ (Adhezivní kapsulitida)** = **výrazná difuzní bolest ramene** (i v noci) + až **úplná ztráta hybnosti všemi směry**

→ „self limited disease“ = bolest spontánně odezní během měsíců, i když omezená hybnost může přetrvávat

- dochází k nezářetlivé fibrotizaci kl. pouzdra

- častěji u **starších**, častěji u **DM**

Mimokloubní revmatismus lokte

1. **Tenisový loket (radiální epikondylitida)** = **entezopatie** (název itis není dokonalý, o zánět se primárně nejedná) hl. ***m. extensor carpi radialis brevis***

KO: bolestivá **supinace předloktí**, bolest při **stisku ruky, odporové extenzi zápěstí, odporové extenzi 3. prstu**

Test s židlí = vyzveme P, aby uchopil židli za opěradlo a zvedl ji do vzduchu → **bolí ho to = je to pozitivní**

- častá nemoc z povolání a u sportovců

2. **Oštěpařský/golfový loket (ulnární epikondylitida)**

- méně často

- hl. ***m. pronator teres*** a ***m. flexor carpi radialis*** → bolestivá pronace a odporová flexe

3. **Burzitida olekranonu** = otok a palpační citlivost burzy (nad olekranonem)

- základem je odlišit aseptickou burzitidu od septické → pomocí vyšetření punktátu → u septické podáváme ATB

Mimokloubní revmatismus ruky

1. **De Quervainova tendosynovitida palce** = postižen ***m. extensor pollicis brevis*** a ***m. abduktor pollicis longus***

- dělá se u něj **Finkelsteinův test**, ale to je jedno, protože si to stejně nemůžu zapamatovat _____

2. **Lupavý a skákavý prst = digitus saltans**

- ty šlachy na prstech mají taková poutka. Dochází zde ke zúžení kanálku v průběhu šlachy

tím 1. osteofibrózním poutkem = A1 poutko

- **lupavý fenomén = přeskočení**

3. **Syndrom karpálního tunelu**

- nejčastější úžinový syndrom

- nejčastěji mezi 45 – 55 rokem, častěji u žen, častá nemoc z povolání

příčina: komprese *n. medianus* v karpálním tunelu (kde prochází spolu s 9 šlachami flexorů prstů) kvůli **tendosynovitidě** těch flexorů

KO: 1. **ranní tupost v prstech**

2. **parestezie a dysestezie 3,5 prstu z palmární strany a nehtových lůžek zprvu v noci** (probudí ho tonad ránem – po protřepání ruky úleva) + **pocit oteklé ruky** (bez otoku)

3. **později příznaky i ve dne hl. při práci**

4. **porucha jemné motoriky = paréza abdukce a opozice palce = neschopnost zapnout knoflík**

5. **v těžkém stádiu vymizí senzitivní příznaky + atrofie svalů thenaru**

Dg.: **USG a EMG**

T: ↓ zátěž ruky + na noc imobilizace v extenzi → lokální aplikace KS přináší úlevu, ale recidivuje to → **přetětí**

ligamentum carpi transversum v celé délce, ambulantně v LA (má to docela dost komplikací)

4. **Dupuytrenova kontraktura** = fibróza palmární aponeurózy (častěji u alkoholiků)

Mimokloubní revmatismus DK

př. Bakerova pseudocysta, tendinitida Achillovy šlachy či plantární fascitida

Fibromyalgie

Definice

Klinický syndrom neznámé příčiny charakterizovaný **chronickou systémovou (plošnou) bolestí** a **hyperalgezií** = **zvýšená náchylnost k bolestivým podnětům** a dalšími **nespecifickými obtížemi**.

Obecná charakteristika

Je to onemocnění na podkladě **neuropatie**, avšak bez prokazatelné organické příčiny = bez lab. a zobraz. nálezu. Přestože toto onemocnění nezkracuje život P ani nevede k trvalým deformitám, tak **výrazně snižuje kvalitu života**.
- vyskytuje se buď **samostatně (primární)** nebo jako **součást jiných revmatických chorob (sekundární)** (SLE, RA, spondyloartritidy)
- častější u **žen**

Klinický obraz – dg. kritérium

1. **Plošná bolest** v P a L polovině těla, nad i pod pasem a **axiální bolest min. 3 měsíce**

2. **DNES SE TOTO DLE ČEŠKY JIŽ PRO DG. NEVYUŽÍVÁ:** **Hyperalgezie** = neadekvátní algická reakce na **taktilní podnět** = tlak palce na 18 přesně definovaných bodů → musí být min. 11 pozitivních

+ **chronická únava**, **poruchy spánku**, **poruchy afektivity** (deprese, úzkosti), **poruchy kognitivních fcí**, **cefalea**, **migréna**, **neurogenní MM**, **dráždivý tračník** aj. fční orgánové poruchy

Diagnostika

Je **ČISTĚ KLINICKÁ** = splnění dg. kritérií (viz výše), hodnotíme také kognitivní stav a psychický stav P

Terapie

Je **multidisciplinární**, velmi **svízelná** neboť neznáme příčinu

Farmakoterapie (**tramadol** (CAVE! u NSAID ani u jiných opioidů není důkaz o účinnosti!), **TCA**, **pregabalin**) + RHB + **Psychoterapie** (KBT!!!)

Suddeckův algoneurodystrofický sy = komplexní regionální bolestivý sy

Definice

Klinický syndrom charakterizovaný **chronickou bolestí končetiny** a **vazomotorickými kožními změnami** bez známé příčiny.

- často je spouštěčem **trauma**, ale přestože trauma odezní neuropatická bolest přetrvává.
- častěji postiženy **ženy**

Má 2 typy: **90 % typ I** = bez primárního postižení nervu = bez objektivních patologických změn
10 % typ II = s primárním postižením nervu = např. otok po traumatu = to je už na pomezí kompartment sy

KO: trvalá **pálivá bolest** a **hyperalgezie**, **omezená hybnost**, **hyperemie kůže** a **edém** (1. stádium 2 – 12M je reverzibilní při včasné T!) → přetrvávající **bolest**, **↓prokrvení kůže** a **dystrofické změny na kůži** (↓ochlupení), **edém**, **výrazněji omezení hybnosti** (2. = dystrofické stádium = trvá až 2R) → **atrofie kůže**, **výrazně omezená hybnost**, **deformity**, **nekrózy** aker (3. = ireverzibilní)

Dg.: Základem je v 1. fázi dif. dg. odlišit **KOMPARTMENT SY** = akutní situace vyžadující urgentní dekompresi
Klinická dg. s dg. kritérii + **třífázová kostní scintigrafie** prokazuje **kostní hypermetabolismus**

T: Komplexní, multidisciplinární → farmakoterapie (analgetika, na počátku KS, antikonvulziva, antidepressiva, aj.) + RHB + v pozdních fázích **neuromodulační T** a **korekční chirurgie** popř. **sympatektomie**

Polymyalgia rheumatica

- = klinický sy u osob **nad 50 let** s nejasnou etiologií charakterizovaný **bolestí a ranní ztuhlostí svalů ramenního i pánevního pletence a krku a šíje + burzitidy kloubů ramene a pánve** + bývají **výrazné celkové příznaky** (charakteru B symptomů)
- **↑↑FW** (nad 50 mm/h), **↑CRP**, leukocytóza, ale negativita autoAb, až **ve 20 % současný výskyt obrovskobuněčné arteritidy**
 - burzitida na **USG**
 - v dg. nutno vyloučit jiné revmatické choroby = dg. per exclusionem?
 - v T jsou základem **KS**

4. Doplnkově se ptají na Marfanův sy, Ehlers-Danlosův sy

- tyto P kardiologicky screeningovat pomocí CTA – pro dg. aneuryzmatu aorty

17B Revmatoidní artritida a juvenilní idiopatická artritida

Revmatoidní artritida

Definice

RA je chronické AIO charakterizované **symetrickým destruktivním zánětem kloubů** (nejčastěji polyartritidou, méně oligoartritidou) preferenčně drobných kloubů, později i velkých kloubů.

40 % P má i **mimokloubními projevy** – př. **kůži a plíce** ← to odráží fakt, že se jedná o systémové AIO.

Souhrn

- RA je charakterizováno **symetrickou polyartritidou** a vznikem **kostních erozí** – preferenčně jsou postiženy klouby **ruky, zápěstí, nohy a kotníků** → až později **velké klouby** → výsledkem mohou být až trvalé kloubní deformity a invalidita
- KO: typicky se to projevuje **otokem, bolestí a ranní ztuhlostí**
- KO: mívá to typicky **pozvolný progresivní průběh**, střídání **relapsů a remisí**
- v Dg.: se uplatňuje hl. **KO**, dále **laboratoř** (↑FW, ↑CRP, autoAb: **RF, Ab proti citrulovaným peptidům**), **USG** a **RTG** kloubů
- v Dg.: pro posouzení aktivity choroby se používá: **DAS28 skórovací systém**
- T: základem jsou **DMARD** (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) → LV1: **metotrexát** → pro překlenutí aktivní fáze (ale někdy i v malých dávkách dlouhodobě) též **KS** intraart. či syst. → u refrakterního průběhu → **biologická** či **cílená syntetická léčba** | **NSAID**

Epidemiologie

- postihuje cca 1 % populace
- 3x častěji postihuje **ženy** (jako většina revmatologických onemocnění)
- může se vyskytnout v kterémkoliv věku, nejčastěji mezi 35. – 50. rokem

Etiologie

- multifaktoriální:
1. genetické predispozice – př. **HLA-DR1** a **HLA-DR4**
 2. faktory zevního prostředí – př. kouření a infekce

Patofyziologie

Part 1 (jak to celé začne): f. zevního prostředí mohou způsobit **modifikaci vlastních Ag** a to procesem **citrulinace** = AMK arginin je konvertována na citrulin → takto dojde k citrulinaci např. kolagenu II. typu nebo vimentinu → to fagocytuje APC, která ty citrulinované Ag (u geneticky predisponovaného jedince) vystaví pomocí svých **HLA-DR1** a **HLA-DR4** → to vede v LU k aktivaci pomocných CD4+ T-ly → CD4+ T-ly stimulují B-ly v diferenciaci v plazmatické bb. produkující autoAb – př. **RF** či **autoAb proti citrulovaným peptidům** → T-ly a autoAb se dostávají do kloubu

Part 2 (buňky v kloubu): CD4+ T-ly vycestují do kloubu, kde produkují **prozánětlivé cytokiny** (př. **IFN-γ, IL-17**), což stimuluje **makrofágy**, které produkují další **prozánětlivé cytokiny** (**TNF-α, IL-1, IL-6**) → to vede k **proliferaci bb. synoviální membrány** => výsledkem je až **PANNUS** = zbytnělá **granulomatózní fibrotická synoviální membrána** → pannus postupně pokrývá i kloubní chrupavku, omezuje tím její výživu → chondrocyty zanikají a dochází k **erozi subchondrální hmoty** → pokud se spojí pannus s obou stran, může to osifikovat výsledkem čehož je **ANKYLÓZA** kloubu

- kromě toho je kloubní chrupavka poškozována i **aktivovanými bb. synoviální membrány** produkující **proteázy**

Part 3 (co dělají autoAb): autoAb vytváří **IK** → ty se dostávají do synoviální tekutiny → **aktivují komplementový systém** → dále poškozuje kloubní chrupavku

Part 4 (chronický zánět):

- a) Chronický zánět způsobuje **angiogenezi v kloubu** (cévy jsou i součástí pannu) → to umožňuje přísun více a více prozánětlivých bb.
- b) IL-1 a IL-6 = endogenní pyrogeny = **horečka**
- c) V cévách → chron. zánět potencuje vznik a rozvoj **aterosklerózy**
- d) V játrech → zvýšená syntéza proteinů akutní fáze včetně **hepcidinu** (degraduje ferroportin), čímž zadržuje Fe v enterocytech → **anémie chronických chorob**
- e) V plicích → zánětem aktivované fibroblasty produkují vazivo → **fibróza plic**
- f) V kůži → **revmatické uzlíky** = tvořené makrofágy a lymfocyty s centrální nekrózou
- g) Ve svalech → proteolýza → **atrofie svalstva**

Klinický obraz

- většinou pozvolný začátek → během týdnů až měsíců **artralgie, únava a celková slabost**
- méně často akutní polyartritida → během několika dnů
- zpočátku mohou být klouby postiženy asymetricky, ale postupně jsou postiženy **symetricky**
- další průběh je obvykle **cyklický** (různě dlouhé remise a relapsy) a **pozvolna progresující** | méně: trvale progresivní

typické projevy RA:



1. **ranní ztuhlost kloubů nad 1h**

2. **bolest kloubů**

3. **otok kloubů**

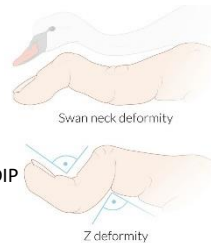
4. **neschopnost ohnout klouby ruky v pěst**

později: 5. **kostní a kloubní deformity:** „**Labutí šije**“ = flexe v MCP a hyperextenze v PIP

„**Knoflíkové dírky**“ = flexe v PIP a hyperextenze v DIP

„**Ulnární deviace**“ v MCP kloubech

→ **trvalá invalidita**



Kloubní postižení

- postižen může být jakýkoliv **synoviální kl.** (synoviální kl. = většina kl., další jsou chrupavčité (př. stydká spona, obratle) a vazivové (lebeční švy))
nejčastěji postižené kl. jsou:

1. ruka: **MCP a PIP, RC** (Radiokarpální) | naopak nebývá **DIP**

2. noha: **MTP a talokrurální**

3. **později velké kl.** (loket, rameno, koleno, méně kyčle)

4. **z páteře jen krční páteř** (na rozdíl od osteoartrózy) ← CAVE při intubaci!

5. **temporomandibulární kl.** = bolestivé žvýkání

Mimokloubní postižení

1. **Nespecifické:** únava, myalgie, subfebrilie, ↓hm.
2. **KŮŽE:** **revmatoidní uzly** = pevné nebolestivé noduly, typicky na předloktí, nad klouby ruky
3. **PLÍCE:** **IPP, pleurální výpotek, revmatoidní uzly** ← nutno odlišit od nádoru | (obvykle je postižení plic nezávažné)
„**Caplanův sy**“ = kombinace **RA a pneumokoniózy** s mnohočetnou nodulózou plic
4. **SRDCE:** **perikarditida** (většinou asymptomatická), **ICHS** (P s RA jsou stran ICHS stejně rizikové jako P s DM)
5. **OČI:** **keratokonjunktivitis sicca** = pálení, pocit písku v očích
6. **KOSTI:** **osteoporóza** ← uplatňuje se jak **zánět** tak **KS!**
7. **NS:** **parestezie, hypestezie, sy karpálního tunelu** (synovitida zápěstí → útlak *n. medianus*)
8. **CÉVY:** **vaskulitida malých cév** = závažná komplikace! → purpura, infarkty nehtového lůžka, senzorycká neuropatie, kožní vředy, polyarteritis nodosa, mononeuritis multiplex, livedo reticularis
9. **METABOLICKÉ:** **AA amyloidóza**
10. **HEMATOLOGICKÉ:** **anémie chron. chorob, trombocytóza**
„**Feltyho syndrom (trias)**“ = **RA, splenomegalie, neutropenie (infekce)**
11. **IMUNOLOGICKÉ:** **ID** (i vlivem terapie), jiná **AIO**

Komplikace

Tenosynovitidy, burzitidy, Bakerova cysta (výpotek v popliteální krajině) **syndrom karpálního tunelu** (synovitida v zápěstí utlačí *n. medianus*), **subluxace**, ruptura šlach, **hallux valgus**,

Diff. dg. odlišení nezářlivého a zánětlivého postižení kloubů

	<u>Nezářlivé (př. atrofie)</u>	<u>Zánětlivé (př. RA, SLE)</u>
Kdy bolí:	po námaze/večer	ráno
Noční bolesti:	nejsou	jsou (jsou ale i u nádorů a infekcí)
Ranní ztuhlost:	max. 30 min	nad 30 min
Celkové příznaky:	nejsou	jsou

Diagnostika

1. Je hl. **klinická!**

2. **Laboratoř:** **↑FW, ↑CRP** (koreluje s aktivitou choroby), anémie chronických chorob, trombocytóza, (u Feltyho sy i leukopenie) **+RF (v 1/3 je negativní!)** navíc se vyskytuje i u jiných chorob či někdy i u zdravých osob) (proto

absolutně nevhodné pro screening, RF není ani vysoce senzitivní ani vysoce specifický a nekoreluje s aktivitou choroby) → dělíme na: séropozitivní vs. séronegativní, **+protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům = anti-CCP** ← mnohem specifičtější → dělíme na ACCPa pozitivní vs. ACCPa negativní (je-li tedy RA RF neg. a ACCPa +: zapíšeme jako „RA ACCPa pozitivní“)

Kdy se vyskytuje pozitivita +RF „ChRONIC“: Ch – Chronické nemoci (plic, jater aj.)

R – RA

O – Other rheumatic diseases (SLE, Sjögrenův sy)

N – Neoplázie

I – Infekce (chronické) – typicky u IE

C – Cryoglobulinémie

3. Punkce kloubu s analýzou synoviální tekutiny

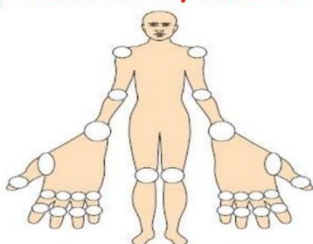
4. USG kloubů

5. RTG zápěstí, ruky a nohy (zlatý standard) – v časně fázi negativní, ale později umožňuje hodnotit progresi

- kostní eroze, subchondrální osteoporóza, kostní deformity
- RTG klasifikace dle Steibrocker (Stadium I až Stadium IV)

6. Skórovací systém – DAS28 (množství oteklých a bolestivých kloubů)

DAS28 Disease Activity Score 28



- Count the number of tender joints
- Count the number of swollen joints
- Measure the ESR
- Ask the patient to rate global activity of arthritis during the past week from 0 (no symptoms) to 100 (very severe)
- Enter data into an online calculator¹ or work out using a formula²

¹www.4s-dawn.com/DAS28.
²DAS28 = 0.56 × square root (tender joints) + 0.28 × square root (swollen joints) + 0.70 × log₁₀(ESR) + 0.014 (global activity score)

Score	Significance
>5,1	High disease activity
>3,2 y ≤5,1	Moderate disease activity
< 3,2	Low disease activity

A change in the value of 1.2 is considered significant



Tab. 14.6 – Klasifikační kritéria pro diagnózu revmatoidní artritidy z roku 2010

KLOUBY (0–5)	
1 střední – velký	0
2–10 středních – velkých	1
1–3 malé klouby rukou/nohou nebo zápěstí	2
4–10 malé klouby rukou/nohou nebo zápěstí	3
> 10 (alespoň 1 z rukou/nohou nebo zápěstí)	5
SÉROLOGIE (0–3)	
RF a anti-CCP obojí negativní	0
RF a anti-CCP níže pozitivní	2
RF a anti-CCP vysoce pozitivní	3
TRVÁNÍ SYMPTOMŮ (0–1)	
< 6 týdnů	0
≥ 6 týdnů	1
REAKTANTY AKUTNÍ FÁZE (0–1)	
Normální CRP a FW	0
Abnormální CRP a FW	1

Pro stanovení diagnózy je nezbytné skóre ≥ 6.
anti-CCP: protilátky proti citrulinovaným peptidům/proteinům; RF: revmatoidní faktory; CRP: C-reaktivní protein; FW: sedimentace erytrocytů

Terapie

- cílem je zpomalit progresi, navodit dlouhodobou remisi a ulevit od symptomů

Nefarmakologická

Fyzioterapie, Balneoterapie, klidový režim v akutní fázi, pravidelná aktivita

Farmakologická

0) Do stanovení dg.: **NSAID**

1) Základem jsou: DMARD = Chorobu modifikující léky = Léky, které zpomalují progresi:

a) **imunosupresiva, sulfonamidy, antimalarika LV1: METOTREXÁT!** → alternativně imunosupresivum

leflunomid či **sulfasalazin** → méně účinný je **hydroxychlorochin** (je to základ terapie SLE)

b) **inhibitory tyrozinkináz (konkrétně Janusovy kinázy): tofacitinib**

c) **biologická léčba a solubilní receptory:**

etanercept = solubilní R pro TNF (vychytává cirkulující TNF)

infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol = anti-TNFα

→ nestačí-li tyto léky nebo při nesnášenlivosti → **tocilizumab** = anti-IL6, **rituximab** = anti-CD20;

... a další (anti-IL1)

- dále se používají **inhibitory JAK** (tofacitinib)

2) **KS: nízké dávky = 5 – 10mg Prednisonu/den** → postupně snižujeme do vysazení

- KS podáváme hl. při aktivitě choroby

- je-li postiženo málo kloubů, lze využít i intraartikulární aplikaci KS

3) Radiozotopové metody = radiační synovektomie radioizotopem yttria

4) Chirurgická terapie = **synovektomie**

4) **NSA** = symptomatická terapie: **meloxicam, nimesulid, diklofenak, ibuprofen**



Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Definice

JIA je chronické zánětlivé AIO neznámé etiologie charakterizované **chronickou artritidou vzniklou před 16. rokem a trvající min. 6 týdnů**.

- časté jsou také **mimokloubní projevy: uveitida!!!**, ↑LU, sleziny, jater, febrilie aj.
- onemocnění je charakterizováno **variabilními** klinickými i laboratorními projevy

Epidemiologie

- jedná se o **NEJČASTĚJŠÍ REVAMTICKÉ ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ**
- častěji postihuje **DÍVKY** (2 – 3x)

Klasifikace - UMĚT

1. systémová artritida (→ je nejpodobnější Stillově chorobě dospělých) **nejhorší** prognóza
= definováno jako: artritida (hl. kyčle) + 2 týdny horečka + rush nebo generalizované ↑LU nebo hepatomegalie či splenomegalie nebo perikarditida)
2. polyartritida: revmatoidní faktor negativní (5 a více kloubů) = séronegativní
3. polyartritida revmatoidní faktor pozitivní (5 a více kloubů) = séropozitivní **NEJČASTĚJŠÍ** forma
4. oligoartritida (1 – 4 klouby) **nejlepší** prognóza
5. artritida s entezitidou – má podobný fenotyp jako Bechtěrev (bývá tam HLA B27+),
6. psoriatická artritida
7. nespecifické artritidy

Obecný klinický obraz

1. Začíná **otokem kloubu** a **kloubním výpotkem** (často rychle, někdy po pádu) + **Celsovy znaky** kromě zarudnutí! (bolestivý, zduřelý, teplý, omezená hybnost)
 - často je postižen **temporomandibulární kloub** a **krční páteř**
2. Extraartikulární projevy: **UVEITIDA** – oko je bolestivé, zarudlé, slzí, fotofobie → hrozí **slepota!**
 - může být **asymptomatická** a projeví se až **ztrátou zraku!**
 - někdy horečka 14 dní nereagující na ATB** – systémová JIA
 - někdy ↑LU, jater, sleziny

Diagnostika

- obdobně, +ANA

Terapie

- obdobně

19C Systémová sklerodermie, Sjögrenův syndrom

Systémová sklerodermie

Definice

Systémová sklerodermie je **systémové AIO**, které řadíme do skupiny **kolagenóz**, což jsou choroby projevující se **generalizovaným postižením pojiva** ale také **vnitřních orgánů**.

Mezi další kolagenózy řadíme: (Sjögrenův sy), SLE, Polymyositidu a Dermatomyositidu, Sharpův sy.

SSc se projevuje generalizovanou fibrotizací zprvu **kůže** a **pohybového systému**, později též **vnitřních orgánů**.

Epidemiologie

- prevalence až 25/100 tis. (cca jako u SLE), ale incidence jen do 20/10 mil. za rok

- 3x častěji postiženy **mladé ženy** (většina revmatologických chorob (ne m. Bechtěrev) je častější u žen; u SLE dokonce 5 – 10x častěji)

Etiologie

Etiologie je neznámá. Tak jako u jiných AIO se i zde uplatňují genetické predispozice a faktory zevního prostředí.

Patofyziologie

- v patofyziologii tohoto onemocnění se uplatňují 3 složky:

1. **AI protilátkové i buněčné imunopatologické mechanismy** (autoAb a zánět) (tady hrajou roli **T-ly** a **B-ly**)
2. **Fibrotizace = nadměrná tvorba a ukládání kolagenu** (tady hrajou roli **fibroblasty** a **fibrocyty**)
3. **Vasospasticita a vaskulopatie** (tady hrajou roli **endotelové bb. cév**)

Rozdělení – DŮLEŽITÉ!

Systémová sklerodermie = JE AIO

ta se dělí podle rozsahu postižení (kůže):

A) Difúzní kožní SSc (dcSSc) (MÉNĚ častá) = časně postižení vnitřních orgánů, kůže postižena na trupu, končetinách i obličeji, progresivní průběh :(

B) Limitovaná kožní SSc (lcSSc) = menší a pozdější (např. až po 10 – 20 letech od projevů na kůži) postižení vnitřních orgánů, kůže postižena zprvu jen na **prstech, rukou a obličeji** a až později střed těla, méně progresivní průběh (KO charakterizován hl. dlouhotrvajícím Raynaudovým fenoménem a mírnější kožní postižení)

U lcSSc se pro popis symptomů historicky používá termín **CREST sy**: **C – Calcification** = kalcifikace podkoží

R – Raynaudův fenomén = vazoneuróza nejčastěji prstů rukou

E – Esophageal dysmotility = porucha motility jícnu

S – Sclerodaktylie = ztuhnutí kůže prstů na rukou „drápovitá ruka“

T – Teleangiektázie = rozšíření kapilár patrné jako „červené nitky“

- CREST sy však může provázet i dcSSc

Lokalizovaná sklerodermie = NENÍ AIO, je to kožní choroba!

A) Morfea

B) Lineární forma

Překryvné syndromy

- tato choroba se někdy překrývá s **SLE** či **dermatomyozitidou**

Klinický obraz

Někdy jsme schopni poznat sklerodermii na první pohled – lidé mají „maskovitý obličej + periorální radiální rýhování + mikrostomie + zobákovitý nos“ = tzv. „**facies sclerodermica**“

Na počátku onemocnění bývá nejčastěji: **Raynaudův fenomén** (chladné, bílé-modrofialové-červené konečky prstů, uší, nosu) + **krepitace šlach při pohybu** + **myalgie, artralgie, únava**

Další projevy – seřazeno dle četnosti

1. **RAYNAUDŮV FENOMÉN** (96 %) → ischemizace vede ke vzniku ulcerací na prstech až gangrén

- 2. KŮŽE** (téměř vždy): - zprvu prosáklá poté **tuhá**, sklerotická, atrofická → sklerodaktylie → obraz „**drápovitých rukou**“
 - „**facies sklerodermica**“ = maskovitý obličej + periorální radiální rýhování + mikrostomie)
 - **nehojící se ulcerace na bříškách prstů a dorsu ruky**
- 3. GIT** (90 %): - **dysmotilita jícnu** (dyfagie, reflux, pyróza, striktury)
 - méně střevo (ileus, křeče, průjmy), sfinkter (inkontinence) a vzácně žaludek
- 3. MUSKULOSKELETÁL** (75 %): - **akroosteolýza** → resorpce kosti dist. phalangů (takové kratší jsou ty prsty)
 - **krepitace šlach**
 - **artralgie, ranní ztuhlost, svalová slabost** (kvůli atrofii a fibróze – možný překryv s myozitiz)
- 4. PLÍCE (50 %) = NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINA SMRTI:** - **intersticiální plicní proces** (spějící do fibrózy plic) = dušnost, suchý kašel, krepitus nad plicními bazemi
(15 %) PAH = dušnost, únava, bolest na hrudi → PSS
 (vzácně) spontánní PNO, pleuritida
- 5. SRDCE** (30 %): - většinou se to nemanifestuje, i když fibróza myokardu, myokarditida, perikarditida bývá často, někdy arytmie
- 6. LEDVINY (10 %) = PROGNOTICKY NEPŘÍZNIVÉ:** - **rychle progredující renální selhání s normotenzí**
 - **HYPERTENZNÍ RENÁLNÍ KRIZE** = **NEJZÁVAŽNĚJŠÍ, VZÁCNÉ** díky iACE
 - postižení ledviny je na podkladě vaskulopatie
- 7. NS** (vzácně)
 - pro limitovanou formu je typický CREST sy



Klasifikační kritéria

Tak jako u SLE, tak i u sklerodermie máme klasifikační kritéria, kdy jsou různě obodovány různé klinické projevy (např. Raynaudův fenomén za 3b) a laboratorní parametry (autoAb typické pro sklerodermii max. za 3b). Klasifikační kritéria, ale neslouží pro diagnostiku, slouží spíše pro vytvoření homogenního vzorku pacientů pro studie → výsledkem těchto studií pak může být např. to, že P s x počtem bodů má takovou prognózu, P s y počtem bodů léčíme tímto atd...

Diagnostika

Mezi 3 red flags, kdy na SSc musíme pomýšlet patří: **Raynaudův fenomén**, **oteklé prsty** a **+ANA** → takového P vyšetříme kapilaroskopicky a stanovíme specifické protilátky pro SSc →

- Raynaudův fenomén je sice přítomen prakticky vždy, ale může mít i jiné příčiny (kuřáci, vaskulitidy, nemoc z povolání, kryoglobulinémie, hypothyreóza, léky, jiné kolagenózy) u těch kolagenóz se ale vyskytuje náhle

Laboratoř: většinou +ANA (ale ty jsou pozitivní i u jiných kolagenóz – např. u SLE)
pro difúzní SSc jsou SPECIFICKÉ: **anti-Scl-70 autoAb**
pro limitovanou SSc jsou SPECIFICKÉ: **anti-centromerové autoAb**

RTG a HRCT plic → prokáží intersticiální plicní proces (fibrózu plic)

RTG polykacího aktu → prokáže dysmotilitu jícnu

ECHO → provádíme pravidelně pro zachycení PAH

Kapilaroskopie nehtového lůžka → pokud si nejsme ještě jistí dg., protože se jedná o začátek choroby provedeme kapilaroskopii → abnormální nálezy svědčí pro to, že se SSc u daného P rozvine

Terapie

- neexistuje kauzální léčba → léčíme jednotlivé symptomy/komplikace:

Prednison, event. **imunosupresiva**

Raynaudův fenomén: ruce v teple, nekouřit, **BCC** či **sartany**

Dysmotilita jícnu a GITu: **prokinetika + PPI** + často ATB, protože při obleněné peristaltice přerůstá bakt. flora

Plicní intersticiální proces: **cyklofosamid** → slibně se jeví **nintedanib** (inhibitory tyrosin-kináz)

PAH: NYHA II: **bosentan/ambrisentan** = antagonisté endotelinového R, **sildenafil/tadalafil** = iPDE5

NYHA III: předchozí + inhalačně **iloprost**

NYHA IV: **epoprostenol** kontinuálně inf. + transplantace plic

Renální hypertenzní krize: **iACE**

Sjögrenův sy [Šegrenův sy]

Definice

Sjögrenův sy je chronické zánětlivé AIO charakterizované **lymfocytární infiltrací exokrinních žláz** → především slinných a slzných → proto se typicky manifestuje **suchostí sliznic** (xerostomií, sucho v nose, v DC, ve vagině) a **xeroftalmií**

2 Formy: 1. **Primární** (časté)

2. **Sekundární** = **doprovází jiné AIO** – typicky **RA** a **SLE**, dále SSc a polymyozitidu, PBC + **virové infekce** (HIV, HCV, EBV)

Epidemiologie

- nejčastěji u **žen středního věku**

Etiologie

- genetické predispozice (v HLA systému) + faktory zevního prostředí (virové infekce)

Patofyziologie

1. **T-ly** infiltrují exokrinní žl. a destruují jejich bb.

2. **B-ly** produkují autoAb (anti-Ro, anti-La, RF)

Klinický obraz

hl. suchostí sliznic (xerostomií, sucho v nose, v DC, ve vagině) a **xeroftalmií** → P si musí zvlhčovat ústa i v noci, ↑ kazivost zubů

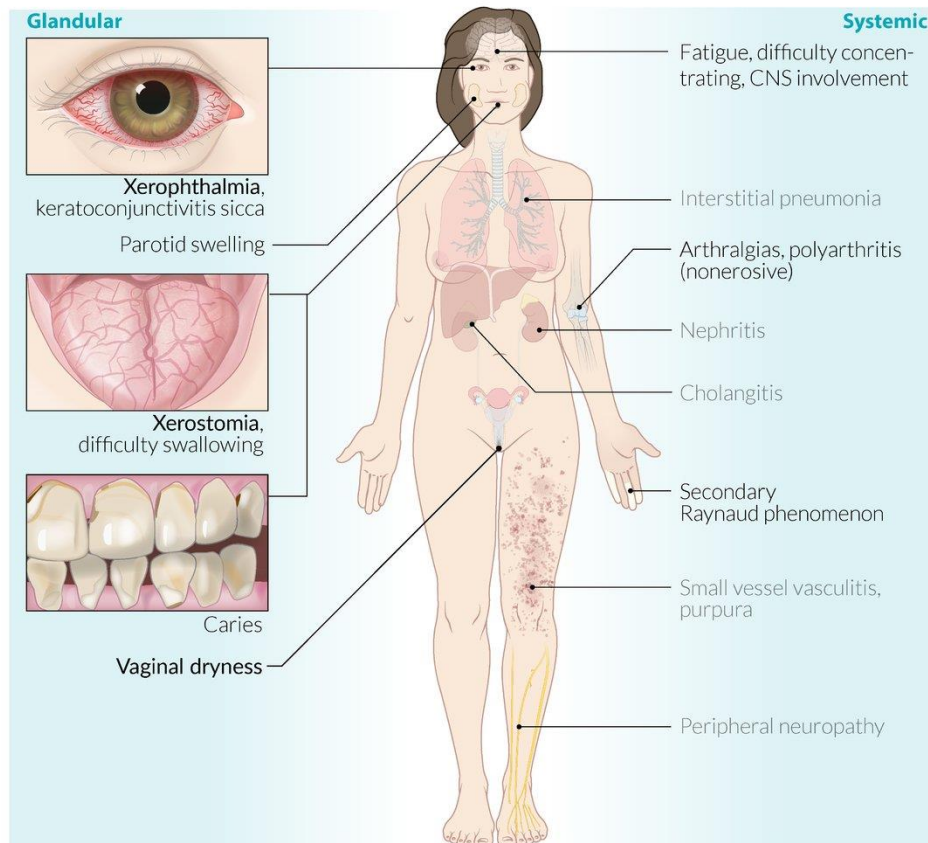
často:

někdy extraglandulární projevy:

zvětšené příušní žl., artralgie kvůli polyartritidě, výrazná únavnost

myalgie, lymfadenopatie, ↑ TT, periferní neuropatie, intersticiální plicní onemocnění, intersticiální nefritida, Raynaudův fenomén

Sjogren syndrome	
Etiology	Secondary form associated with RA, PBC
Epidemiology	♀ >> ♂
Antibody serology	Anti-Ro/SSA antibody and anti-La/SSB antibody, Rheumatoid factors
Complications	Lymphadenopathy, increased risk of B-cell lymphoma
Cardinal symptoms	Sicca symptoms: dry mouth, dry eyes
Note	transplacental transmission possible!



Komplikace

↑ riziko B-buněčných non-Hodgkinských lymfomů

intersticiální plicní proces u 30 % P

Diagnostická kritéria – zjednodušeně (podrobně viz str. 689)

1. **Xeroftalmie** s nutností umělých slz 3x denně; patol. nález u Schrimmerova testu (do dolního spojivkového vaku dáme filtrační papírky na 5 min a hodnotíme délku zvlhlého papírku)
2. **Xerostomie**; tvorba slin $\leq 1,5\text{ml}/15\text{min}$, pocit otoku slinných žl., patol. scintigrafie nebo sialografie slinných žl.
3. **Lymfocytární infiltrát v biopsii slinné žl.**
4. **anti-Ro a anti-La autoAb**

Sicca syndrom = kombinace **xerostomie** a **xeroftalmie**

Diff. dg.

Vyloučit stavy s radioterapií hlavy a krku, GvHD, parasymptolytika, sarkoidóza aj.

Terapie

Xerostomie: péče o chrup, parasymptomimetika – **pilocarpin**, lokální imunosupresiva, celková terapie v těžkých stavech

Xeroftalmie: **umělé slzy**

- někdy hydroxychlorochin, KS, imunosupresiva, rituximab

23C Vaskulitidy velkých cév

Definice systémových vaskulitid

Systémové vaskulitidy jsou zánětlivá onemocnění cévní stěny vedoucí k poruše perfuze tkání a k poruše integrity cév.

Systémové vaskulitidy jsou heterogenní, neinfekční, vesměs imunopatologicky podmíněná zánětlivá onemocnění cévní stěny spjaté s:

- a) **poruchou integrity**
- b) **proliferací podmiňující zúžení až uzávěr** cév vedoucí k poruše **perfuze** tkání a orgánů.

Obecná charakteristika systémových vaskulitid

- vaskulitidy mohou být jako **samostatná onemocnění** nebo mohou **komplikovat systémová onemocnění pojiva** – př. SLE, RA či Sjögrenův sy
- jedná se o relativně vzácná onemocnění, diagnostika je často nelehká a pozdní (i kvůli tomu, že se na ně nemyslí)

Klasifikace vaskulitid podle kalibru cév

A) VASKULITIDY VELKÝCH TEPEN = postihují **aortu a její větve** (**TYTO 2 BUDOU CHTÍT URČITĚ SLYŠET dle semináře**)

1. **Takayasuova arteritida**

2. **Obrovskobuněčná arteritida**

B) VASKULITIDY STŘEDNÍCH TEPEN = postihují i malé tepny, ale nepostihují arterioly-kapiláry-venuly

1. **Polyarteritis nodosa**

2. **Kawasakiho ch.** (děti do 5 let.; 1. horečka 5 dní 2. bilat. konjunktivitids, 3. exantém 4. změny rtů a jazyka 5. ↑LU 6. erytém dlaní a plosek | riziko KVS komp.; IVIG a ASA)

C) VASKULITIDY MALÝCH TEPEN = mohou postihnout i střední tepny, ale char. je postižení **arteriol-kapilár-venul**

- | | | |
|--|---|-----------------------------------|
| 1. Mikroskopická polyangitida | } | |
| 2. Granulomatóza s polyangitidou = Wegenerova granulomatóza | } | ANCA + |
| 3. Eosinofilní granulomatóza s polyangitidou = Sy Churga-Strausové | } | |
| 4. Henoch-Schönleinova purpura | } | |
| 5. Kryoglobulinemická vaskulitida | } | imunokomplexové (většinou ANCA -) |
| 6. Lupusová nebo revmatoidní vaskulitida | } | |
| 7. Jiná imunokomplexová vaskulitida | } | |
- aj. (kožní leukocytoklastická vaskulitida)

Klasifikace podle etiologie

1. **Primární** (nejasná etiopatogeneze) = většinou AIO:

př. ANCA + → ANCA stimulují neutrofilů k produkci ROS a sekreci lysozomálních enzymů → poškození tkání

2. **Sekundární** = důsledek/prováží jiného onemocnění

př. paraneoplázie, polékové, postradiační, postrtransplantační, drogy, infekční vaskulitidy, SLE/RA a jiná systémová AIO?

Obecný klinický obraz

celkové příznaky (horečka, nechutenství, ↓hm., únava, artralgie, myalgie, pocení, anémie) + **příznaky z ischemie daných tkání** (kůže, CNS, KVS, plíce, ledviny, sítnice, klouby...)

Obecná diagnostika

1. **KO**

2. **Laboratoř** (↑FW, ↑CRP, +ANCA nebo -ANCA, ↑gamaglobulinů a ↓C3 a C4 složky komplementu, průkaz různých autoAb, postižení ledvin = ↑urea a kreatinin a ↓GF, event. hematurie)

3. **CT/MR angiografie – DŮLEŽITÉ PRO DG. VASKULITID VELKÝCH TEPEN!!!** (někdy SPECT, PET/CT)

4. **Biopsie cévy/orgánu s histologickým a imunohistochemickým vyš. = DEFINITIVNÍ DG.**

Obecná terapie

KS zprvu ve vyšších dávkách → poté snižujeme → udržujeme ideálně na nízké dávce = 5 – 10 mg Prednisonu/den, imunosupresiva, biologická terapie, jiná léčba = plazmaferéza, IVIG, Cotrimoxazol (u Good-Pasteurova sy, WG)

Takayasuova arteritida

Definice

Takayasuova arteritida je chronické zánětlivé onemocnění **aorty a jejich hlavních větví** (větve hrudní i břišní aorty!) z neznámé etiologie.

Epidemiologie

- vzácné onemocnění s incidencí 1 : 1 000 000/rok

- **9x častěji ŽENY, hl. mladé ženy do 40 let** (klinické příznaky typicky mezi 15 – 25 lety)

Klinický obraz

1. První (systémová) fáze: horečka, únava, noční pocení, myalgie, artralgie, ↓ hm. + **bolest v místě postižené ao**
2. Druhá (okluzivní) fáze: **HKK: kladikace HKK** = bolest (křeče) při námaze z ischem. příčin
CNS: cefalea, vertigo, synkopy,
OČI: diplopie, rozmazané vidění v závislosti na poloze, **amaurosis fugax**
3. Pokročilá fáze: **SS** kvůli **AH** → vede k dušnosti, palpitacím + P zaujímá **polohu s flexí v krku**, aby zlepšil zrakovou ostrost

Diagnostika

- myslet na to hl. **u mladých žen** s nálezem: **klaudikací na HKK + přechodné poruchy zraku + synkopy + absence pulzu na HKK + šelesty na karotidách**

- existují na to dg. kritéria (nutno splnit 3 ze 6: věk < 40 let; kladikace HKK, ↓ pulzace na a. brachialis, rozdíl v TK nad 10mmHg na PHK vs. LHK, šelest nad a. subclavia nebo aortou, abnormální angiografie)

1. Anamnéza, 2. Fyzikální vyš.: **šelest** nad karotidami, a. subclavia, břišními tepnami + **absence pulzu** nad aa. HKK + **↑TK** (často renovaskulární AH, při měření TK na končetinách je však někdy falešně neg. TK)

3. Laboratoř: ↑FW, ↑CRP?, mírná leukocytóza, anémie chron. chorob, ↑izotypy některých Ig, **ale autoAb jsou zpravidla NEGATIVNÍ**

4. **CT/MR angiografie (rozhodující pro dg.)** = nález **segmentárních stenóz** + někdy **aneuryzmata** na aorta ascendens, aorta descendens včetně aorta abdominalis, aa. carotes, aa. subclaviae, aa. renales

Terapie

LV1: KS → u 50 % nedostačující → **LV2: KS + azathioprin či cyklofosamid**

stenózy a uzávěry: PTA (Perkutánní Transluminální Angioplastika) či Bypass ← není-li potlačen zánět ← restenóza

Prognóza

Neléčená = špatná = smrt na SS, AIM, CMP, selhání ledvin

Léčená = 5leté přežití 83 %, 10leté 58 %

Hortonova obrovskobuněčná arteritida = temporální arteritida

Definice

OA = panarteritida (= postihuje všechny vrstvy arterií) středních a velkých cév charakterizovaná:

1. Dominantním postižením **a. carotis externa** (naopak ACI zřídka) a jejích větví, proto též „temporální arteritida“
2. Postižením osob staršího věku
3. Výraznými celkovými příznaky

- často se vyskytuje současně s onemocněním **polymyalgia rheumatica**

Epidemiologie

- 2x častěji **ženy**

- nejvíce **po 70. roce**

Klinický obraz

- začíná plíživě s postupným zhoršováním příznaků

1. **CELKOVÉ PŘÍZNAKY:** horečka, schvácenost, únavnost, ↓hm., nauzea, cefalea

2. **ISCHEMICKÉ PŘÍZNAKY:** **poruchy vizu, diplopie, amaurosis fugax**, později až **BEZBOLESTNÁ ZTRÁTA ZRAKU**
klaudikace při žvýkání, hypestezie jazyka, vystouplá zarudlá a. temporalis!, někdy

projevy jako u Takayasovy arteritidy (klaudikace HKK, nehmatatelný pulz, rozdíl TK na HKK), Raynaudův fenomén, později až gangrény prstů



Diagnostika

Anamnéza, fyzikální vyš. (zvětšená, zarudlá, palpovatelná *a. temporalis*; někdy nehmatný pulz, rozdíl TK na HKK)

Laboratoř: ↑FW, ↑CRP, ↑IL6

MR angiografie, levnější a rychlejší alternativou je **DSA (Digitální subtrakční angiografie)**

FDG PET/CT – značená Glc se vychytává v zánětem postižené cévní stěně

BIOPSIE (STĚŽEJNÍ PRO DEFINITIVNÍ DG.!)

- také existují dg. kritéria (viz str. 696)

Terapie

LV1: KS

Prognóza

Od zavedení KS léčby se zlepšila a případy oslepnutí jsou velmi vzácné. Horší prognózu má postižení i jiných velkých arterií (třeba aorty).

Polymyalgia rheumatica

= klinický sy u osob **nad 50 let** s nejasnou etiologií charakterizovaný **bolestí a ranní ztuhlostí** svalů **ramenního i pánevního pletence a krku a šíje + burzitidy** kloubů ramene a pánve + bývají **výrazné celkové příznaky** (charakteru B symptomů)

- **↑↑FW** (nad 50 mm/h), ↑CRP, leukocytóza, ale negativita autoAb, až **ve 20 % současný výskyt obrovskobuněčné arteritidy**

- burzitida na **USG**

- v dg. nutno vyloučit jiné revmatické choroby = dg. per exclusionem?

- v T jsou základem **KS**

Polyarteritis nodosa

Definice

PN je nekrotizující vaskulitida středních a malých tepen hl. **kůže, ledvin, PNS, svalů a střeva**

Epidemiologie

- **vzácné**, častěji u **mužů** (45 – 65 let), častěji v endemických oblastech s vysokým výskytem virové hepatitidy B

Etiopatogeneze

- nejasná, předpokládá se IK mechanismus (ale IK prokážeme v cévní stěně jen vzácně?) ← tvorba IK může být iniciována infekcí HBV, HIV, CMV

Klinický obraz

- od mírného po selhání životně důležitých orgánů

Celkové příznaky: únava, artralgie, myalgie, teploty

KŮŽE: exantém, purpura, infarkty, ulcerace, livedo reticularis,

PNS: periferní neuropatie = náhlé bolesti či parestezie až paréza periferních nervů (mononeuritis multiplex)

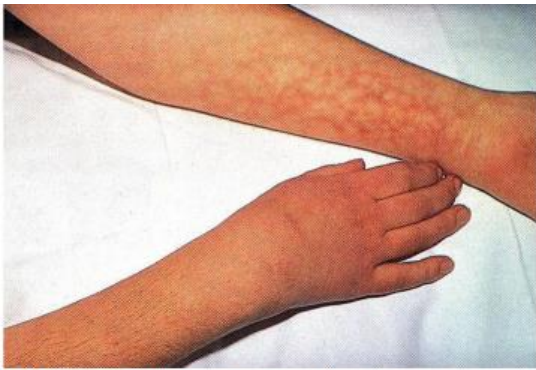
LEDVINY: hypertenze, renální insuficience, glomerulární hematurie, malá proteinurie

GIT: bolesti břicha až cévní ileus

Diagnostika

nespecifické potíže = obtížná → existují diagnostická kritéria → stěžejní je **biopsie s histologickým vyš.**

T: KS



PN- typické livedo reticularis předloktí



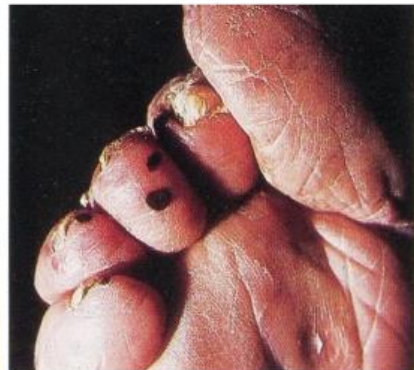
PN -livedo reticularis



Pokročilá akrální gangréna prstů u PN



PN - Svalová atrofie v důsledku
mononeuritis multiplex a kožní ulcera



Kožní infarkty prstů DKK

↑projevy polyarteritis nodosa na kůži

26C Idiopatické myozitidy (dermatomyozitida, polymyozitida)

Definice

Idiopatické myozitidy jsou vzácná (pravděpodobně AI) nehnisavá zánětlivá onemocnění příčně pruhované svaloviny z neznámé příčiny.

Klasifikace idiopatických myozitid

- mohou to být samostatná onemocnění, nebo mohou být součástí systémových chorob pojiva/provází malignity

1. Dermatomyozitida

2. Polymyozitida

- a jejich juvenilní formy (= myozitida před 18. rokem)

3. Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie

4. Myozitida s inkluzními tělísky

5. Myozitida asociovaná s kolagenózami (se systémovými chorobami pojiva) = OVERLAP syndrome

6. Myozitida asociovaná s onkologickými onemocněními

Epidemiologie

- 3x častěji postiženy **ženy**

- incidence do 10/1 mil. za rok, incidence hl. ve **vyšším věku**; často se vyskytují **paraneoplasticky**

- **dermatomyozitida** je **častější** než polymyozitida

Etiologie

- neznámá, ale předpokládá se multifaktoriální etiopatogeneze:

1. genetické predispozice (predispozice k autoimunitnímu onemocnění)
2. faktory zevního prostředí (které jsou triggerem autoimunitního procesu)

Patofyziologie

u polymyozitidy a myozitidy s inkluzními tělísky:

lymfocytární infiltrát přímo poškozuje **svalové bb.**

u dermatomyozitidy:

imunitní bb. poškozuji **intramuskulární cévy**

u imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie:

vzniká nekrotizující myopatie kvůli autoAb (bez výrazného infiltrátu)

Klinický obraz

myozitida: 1. nejcharakterističtější je **NEBOLESTIVÁ SYMETRICKÁ SVALOVÁ SLABOST** postihující:

proximální svalové skupiny končetiny (polymyozitida = postižení více svalových sk.)

svaly krku

svaly trupu

→ je různě závažná: od **zvednutí se ze židle, ztížené chůze do schodů, problém se učesat, problém všet prádlo** → až po těžkou **imobilizaci na lůžku** → po několika měsících nastává **svalová atrofie**

2. dále systémové projevy:

artritida

dysfagie (myozitis svalů pharyngu) => riziko aspirační pneumonie!

intersticiální plicní fibróza + myozitida dých. svalů až do obrazu RI

méně **kardiální příznaky** (myokarditida, AV bloky, SS)

Raynaudův fenomén

dermatomyozitida: 3. navíc kožní projevy:

1. Periorbitální **edém červeno-fialové barvy**

2. **Gotttronovy papuly**: červené papuly nad drobnými kl. ruky

3. **Šálový exantém** = exantém krku, dekoltu, zad, ramen

- též heliotropní rush čela, tváří, krku, hrudníku ← ve tvaru „V“

4. **Teleangiektázie kolem nehtových lůžek**

5. **Podkožní kalcifikace**

6. **Prsty mechanika**



Komplikace

NEJČASTĚJŠÍ a NEJŽÁVAŽNĚJŠÍ: **ASPIRAČNÍ PNEUMONIE** ← vzniká protože:

1. Pacient leží
2. Má dysfagii
3. Je imunosuprimovaný

Diagnostika

existují dg. kritéria:

1. **Symetrická svalová slabost** (pletence ramenního a pánevního)
2. **EMG** – myogenní nález
3. **Elevace svalových enzymů** = ↑ **myoglobin**, ↑ **kreatikináza**, také ALT, AST, LD, troponinu
4. **Histologický nález z biopsie svalu**
5. **Kožní změny** – u dermatomyozitis: periorbitální edém, Gottronov papuly, heliotropní rash

anamnéza

fyzikální vyš.

laboratoř:

- **elevace svalových enzymů** – myoglobinu, CK, ale i ALT, AST, LD a troponinu
- pozitivní orgánově nespecifické autoAb – **ANA, ANCA**
 - **anti-Jo-1** → jsou-li + nacházíme nález zvaný „**Prsty mechanika**“, **anti-Mi-2** aj. (je jich spousta)

EMG:

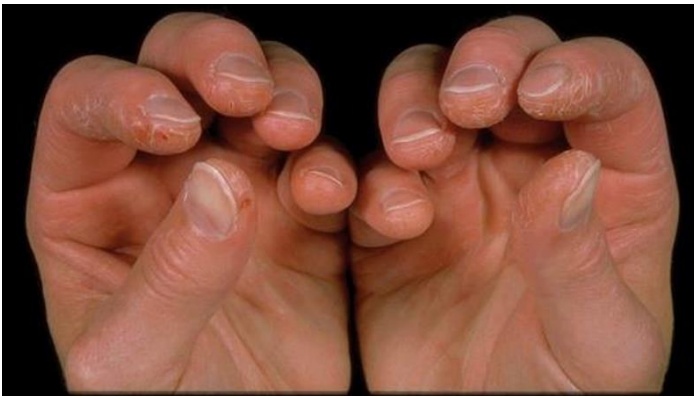
- myogenní nález (= krátké, úzké, polyfázické potenciály)

MRI:

- svaly budou na MR svítit (hypersignální) jako projev zánětu, to ale není specifické, může to být např. i u virové myozitidy

biopsie svalu průkaz nekrotizující myozitidy?

RTG/HRCT plic



← „Prsty mechanika“ asociováno s pozitivitou anti-Jo-1

Diff. dg. – PTAJÍ SE NA TO

- není snadná, rozhodně ne každá elevace svalových enzymů znamená idiopatickou myozitidu :D

1. **polékové myozitidy** (**statiny**, **KS**, antivirotika), **potoxická** (**kokain**, **alkohol**)
2. **mechanická zátěž** = **fyzická zátěž**, **rhabdomyolýza** (př. po alkoholu, u seniora, který spadnul + bývá renální selhání!)
3. **endokrinopatie** = **hypothyreóza!**
4. **virové myozitidy** = **Coxsackie**, Influenza, Adenoviry; **bakteriální myozitidy**
5. **neuromuskulární poruchy** = **Myasthenia Gravis**, **Svalové dystrofie**, **ALS**
- (((6. **Fibromyalgie**, **polymyalgia rheumatica** (více vyjádřena bolest svalů + **nebývá elevace svalových enzymů** + svalová biopsie bez nálezu))))

Terapie (obecně obdobně jako např. u vaskulitid – toto je moje poznámka, nikoliv fakt z učebnice)

Farmakologická

Iniciálně: **Prednison** až 0,5 – 1 mg/kg + někdy **imunosupresiva** (MTX) → po měsíci snižujeme na **udržovací dávky**

- někdy se používají i **IVIG** a **rituximab**

Nefarmakologická

- **fyzioterapie** → cílem je **zabránit vzniku svalových kontraktur**

- po úpravě stavu i aktivní cvičení, aby P nabral sílu a nabral svalovou hmotu

Poznámka

Myozitida může nastat i **po léčbě statiny**, nejedná se o toxicitu statinu, **jedná se skutečně o AIO**, kdy tím triggrem AI procesu

jsou právě ty statiny. Vznikají tam **autoAb** proti té **hydroxy-methyl-glutaryl-CoA-reduktáze**, kterou statiny inhibují. Její incidence se zvyšuje, čím jak se zvyšuje užívání statinů. Bývá tu zánět, ale nebývá nekrotizující myozitida (ale většinou to prokážeme průkazem autoAb, a proto není biopsie nutná)

myozitidy = ↑myoglobin a CK

- více vyjádřena svalová slabost
- průkaz zánětu na MRI – edém + EMG – prokazující patologii + biopsie – průkaz nekrotizující myozitidy
- u dermatomyozitidy „V neck exantém“, „Gottronovy papuly“,

polymyalgia rheumatica = **nemívá** ↑myoglobin a CK

- více vyjádřena **bolestivá** složka

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM)

Etiology
Idiopathic; likely antibody-mediated (DM) or cell-mediated (PM) autoimmune cytotoxicity against skeletal muscle antigens
May be assoc. with viral infections (e.g., HIV, HTLV-1, and Coxsackie viruses) or malignancy (i.e., paraneoplastic syndrome)

Epidemiology
♀ > ♂
Peak age: 30–60 years

Serology
ANA (nonspecific)
Anti-Mi-2 antibodies (specific for DM)

Laboratory findings
↑↑ Serum creatine kinase,
↑ Aldolase, ↑ myoglobin, ↑ LDH,
↑ AST, ↑ ALT

Note
Associated with malignancy (esp. in patients with dermatomyositis)
Polymyositis (DM without skin involvement) is a diagnosis of exclusion in the absence of the characteristic findings of the other inflammatory myopathies

Dermatomyositis

Heliotrope rash (erythematous rash on the upper eyelids), periorbital edema

Dysphagia

Symmetrical proximal muscle weakness with or without muscle pain

Interstitial lung disease

Myocarditis
Atrioventricular conduction defects
Congestive heart failure

Gottron papules (erythematous papules on the dorsum of the hands)

Raynaud phenomenon

Subcutaneous calcifications (in children)

30C Spondyloartritidy (axiální spondyloartritidy, psoriatická artritida, reaktivní artritida, enteropatické spondyloartritidy)

Obecná charakteristika spondyloartritid

Spondylo-artritidy představují skupinu **chronických zánětlivých revmatických onemocnění** postihující jak **osový skelet** ve formě spondylitidy a sakroiliitidy, tak i **periferní klouby** ve formě artritida.

- hlavním místem zánětu však (na rozdíl třeba od RA) není synovie (synovialitida), nýbrž **šlachový úpon (entezitida)**
- často nacházíme i **extraartikulární příznaky**: na **kůži, sliznicích, střevě a očích**
- jednotlivé nozologické jednotky spondyloartritid jsou více či méně asociovány s haplotypem **HLA B27** (HLA = Human Leukocyte Antigen = daný HLA je gen, který kóduje histokompatibilní komplex, pomocí něhož jsou na APC bb. vystavovány fagocytované Ag, přičemž HLA je zodpovědný za rozeznání vlastního Ag od cizorodého.)

Charakteristika v bodech:

- chronické zánětlivé revmatické choroby
- typicky spondylitida a sakroiliitida ale kvůli entezitidě, ne ~~synovitidě~~ + oligoartritida - často daktylitida
- typicky extraartikulární projevy (kůže, sliznice, střeva, oči)
- typicky asociace s HLA B27 a familiární výskyt
- na rozdíl od RA → nebývá pozitivní RF a nebývají revmatické uzly (na kůži, v plicích)

Klasifikace

spondyloartritidy lze rozdělit podle toho, zda převažuje postižení páteře či periferních kl. na:

1. převážně **Axiální spondyloartritidy**
2. převážně **Periferní artritidy**

Axiální spondyloartritidy

1. Ankylozující spondylitida (spondyloartritida) = m. Bechtěrev

Definice

M. Bechtěrev je chronické zánětlivé revmatické onemocnění významně asociované s HLAB27 s predilekčním postižením axiálního skeletu ve formě **sakroiliitidy** a **spondylitidy**, což se klinicky manifestuje hl. **chronickou bolestí a ranní ztuhlostí zad**.

Epidemiologie

- **muži 2-3x** častěji
- prevalence v ČR 0,1 %
- manifestace ve mladém věku: medián 28. rok, vždy před 50. rokem!

Etiopatogeneze

multifaktoriální:

1. **genetické f.** – asociováno s **HLA B27** (u **95 % P** s **m. Bechtěrev** najdeme **HLA B27**, naopak to neplatí = ne každý s HLA B27 má m. Bechtěrev!)
2. **f. zevního prostředí** – diskutuje se vliv střevních bakterií a kouření jako triggeru imunopatologické reakce

Rozdělení ankylozující spondyloartritidy

dle lokalizace: **a) Axiální forma** = postižena pouze páteř
b) Rhizomelická forma = páteř a kořenové kl.
c) Periferní forma = páteř + asymetrická oligoartritida periferních kl.

dle RTG změn: **a) radiografická**
b) non-radiografická

Klinický obraz

1. **projev:** **Sakroiliitida = chronická bolest a ranní ztuhlost dolní části zad** → později postižení i **Th** a **C** páteře
- **ASAS kritéria zánětlivé bolesti zad** – naplněny když **4 z 5 a bolest min. 3 měsíce**:
 - 1) noční bolest (typicky ve 2. pol. noci → P to vzbudí)
 - 2) zlepšuje se po rozcvíčení
 - 3) naopak nezlepšuje se v klidu
 - 4) plíživý začátek
 - 5) vzniká u P mladšího 40 let
- navíc typicky i **ranní ztuhlost > 30 min**, ale to v kritériích není

A) Axiální příznaky – vždy

1. **sakroilitida (stěžejní pro dg.!) = bolest a ztuhlost lumbosakrální krajiny**
2. **artritida kostoklavikulárního kl. = bolest na hrudi**
3. **artritida kyčlí a ramen = bolesti kyčlí a ramen → až destrukce na vrub koxitidy**

B) Periferní příznaky – méně často

1. **daktylitida = typicky postiženy interfalangeální kl. a šlacha na stejném prstu = „Párkový (sausage) prst“**
2. **asymetrická oligoartritida** preferenčně postihující klouby DKK
3. **entezopatie = bolestivé úpony (radiální epikondylitis = tenisový l.; ulnární epikondylitis = golfový, oštěpařský l.)**

C) Extraartikulární příznaky – méně často

1. **přední uveitida (u 40 % P) = bolest, zarudnutí oka, zhoršený vizus, fotofobie, ↑ slzení – většinou odezní**
2. **UC, Crohnova ch. (až 50 % P) – od makroskopicky (kolonoskopicky) patrných po pouhé mikroskopické změny**
3. **Osteoporóza obratlů – charakteristické je, že postihuje mladé muže a to hlavně C a L páteř, časté fraktury**
4. **Aortitida**
5. **AA amyloidóza → někdy vede k poškození ledvin**
- méně plicní fibróza, IgA nefropatie či poškození ledvin používáním NSA

Diagnostika

Anamnéza (+RA, plíživý nástup, ale chronická (tzn. nad 3 měsíce) trvající bolest zad, mladý věk)

- Fyzikální vyš.:**
1. **Menelův manévr** = slouží pro odlišení toho zda bolest pochází z poškození SI kl. nebo L páteře
= P leží na břiše → provádíme extenzi a vnitřní rotaci v kyčli (nadzdvihneme nohu) a přitom fixujeme (přitlačíme k podložce) sakrum →
a) vyvolá-li to bolest, kterou P běžně pociťuje => sakroilitida
b) nevyvolá-li to bolest, ale vyvoláme-li bolest, když fixujeme L páteř => vertebrogenní původ
 2. **Schoberova a Stiborova distance** = slouží pro posouzení rozvinutí/nerozvinutí páteře
= **Schoberův test** = vyhmátnu si trn L5 (cca na úrovni spojnic spinae iliacae posteriores superiores) udělám si
1. tečku na P → udělám si 2. tečku 10 cm nad 1. tečkou → vyzvu P k maximálnímu předklonu → nevětší-li se vzdálenost mezi 1. a 2. tečkou o min. 4cm (tj. 14cm mezi body) = patologické
= **Stiborův test** = to samé, ale bod č. 2 je na úrovni trnu C7 (vertebra prominens) a min. rozvinutí je o 6 cm
 3. **Thomayerova distance** = P udělá předklon, normálně by se měl dotknout prsty země, ale tolerujeme 10cm (nad 30cm je to jasná patologie)
 4. Později **velká hrudní kyfóza, protrakce hlavy až P neschopný se narovnat**

- RTG páteře:**
1. **nález sakroiliitidy (zpočátku průkazné pouze na MRI!) = kostní eroze, nepravidelné zúžení a rozšíření → finálním stádiem je ankylóza (= vazivové či kostěné spojení kl., se ztuhlostí až nehybností)**
 2. **nález osifikací ligament → vznik syndezmofytů = kostěný výrůstek na obratlovém těle vzniklý osifikací dlouhých vazů páteře; zprvu LS páteř → později Th → později C**
 3. **Později obraz „BAMBUSOVÉ TYČE“ = ankylóza celé p., syndezmofyty přemostují obratlová těla**
- nález atlantookcipitální subluxace, osteoporotických změn, spondylodiscitidy

dle RTG určujeme **stádium** (nejedná se o závažnost, nýbrž o lokalizaci):

- st. 1 unilat. sakroilitida
- st. 2 bilat. sakroilitida
- st. 3 poškození LS páteře
- st. 4 poškození Th páteře
- st. 5 poškození C páteře

- pro dg. existují New Yorská dg. kritéria – pro dg. svědčí: **RTG nález sakroiliitidy + splnění všech 3 klinických kritérií:**

1. **chron. zánětlivá bolest v dolních zádech** (co je zánětlivá bolest viz kritéria výše)
2. **omezená hybnost L páteře ve 3 rovinách**
3. **omezené dechové exkurze**

→ nález sakroiliitidy je však pozdní oproti bolestem zad, což zpožďovalo dg., a proto se navrhla nová dg. kritéria:

RTG průkaz sakroiliitidy + 1 specifický klinický příznak

nebo

HLA B27 pozitivita + 2 specifické klinické příznaky

→ **rozděluje na: radiografickou vs. non-radiografickou**

Laboratoř: ↑CRP, +HLA B27,
punkce kl. výpotky => zánětlivý výpotek
periodicky vyšetřujeme moč, abychom vyloučili poškození ledvin = proteinurie při amyloidóze ledvin



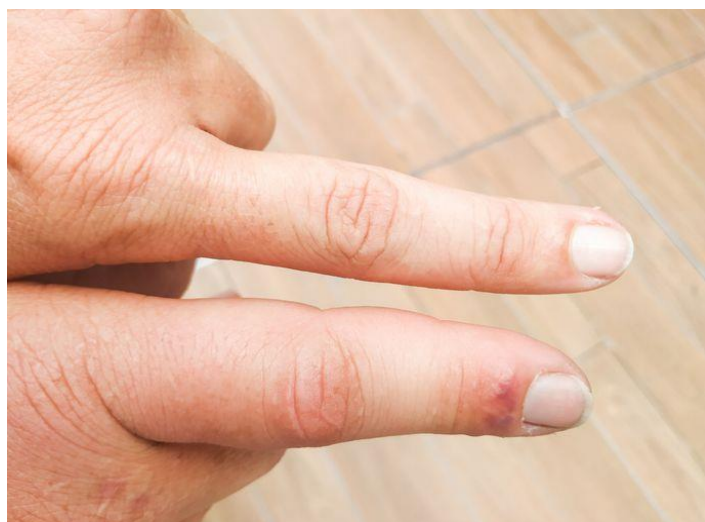
M. Bechtěrev – omezení hybnosti páteře
(Thomayerův příznak)



časná fáze



pozdní fáze



sausage finger



“bambusová tyč”, syndesmofyty šipky

Terapie

Základ = pravidelné celoživotní cvičení!!! = brání ztuhnutí páteře

LV1: buď pravidelně nebo jen při potížích **NSAID** – meloxikam, celekoxib, indometacin aj. → většinou dostačující

pro **periferní artritidu** se využívá: **sulfasalazin** (je to jediný prokazatelně účinný DMARD) a **i. a. KS** (nikoliv systémově)

→ selže-li dosavadní terapie NSAID, sulfasalazin, KS nebo je-li CRP nad 10mg/l nebo popř. další indikace → **anti-TNF:**

infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept

- novým lékem je secukinumab = anti-IL-17A (dobrý na psoriatickou artritidu)

chirurgicky: TEP kyčle, korekční osteotomie páteře, stabilizační operace páteře u kompresivních fr. obratlů

2. Psoriatická artritida

Definice

Psoriatická artritida je chronické zánětlivé revmatické onemocnění charakterizované kombinací **psoriázy + artritidy** často s postižením **DIP kl. + zpravidla negativním RF**.

- je to velmi heterogenní onemocnění – existuje 5 subtypů a pouze 1 z nich má charakter spondylartritidy
- postihuje max. 15 % P s psoriázou

Klinický obraz = 5 subtypů – které mezi sebou vzájemně přechází:

psoriáza +

1. artritida s dominujícím postižením DIP kl. – To je pro PSORIATRICKOU ARTRITIDU TYPICKÉ

2. nesymetrická oligoartritida – NEJČASTĚJŠÍ, typicky na DKK

3. mutilující artritida – NEJMÉNĚ ČASTÁ, vede k subluxacím a deformitám

4. pseudorevmatoidní artritida – projevila by se symetrickou artritidou, což připomíná RA

5. spondyloartritida – asociována s HLA B27

- také nacházíme „**sausage fingers**“ = daktylitida s postižením PIP, DIP a šlachy
- tak jako u všech spondyloartritid se i u psoriatické artritidy vyskytují **entezitidy** a **entezopatie**
- tak jako u všech spondyloartritid se i u psoriatické artritidy vyskytují i **extraartikulární projevy**: oči, střevo, KVS
- typické je **postižení nehtů**

Diagnostika

- existují dg. kritéria → pro psoriatickou artritidu svědčí:

artritida a psoriáza, postižení nehtů, neg. RF (+RF by svědčil pro psoriázu při RA), daktylitida, RTG nález daktylitidy

Základem je RTG: nález daktylitidy, někdy i změny na páteři jako u m. Bechtěrev = sakroilitida, syndesmofyty...
Laboratoř: ↑CRP, ↑FW, neg. RF

Terapie

- liší se dle subtypu!

Základ: **DMARDs: methotrexát, leflunomid, sulfasalazin, cyklosporin** → nověji **biologická terapie: anti-TNFα** a **anti-IL-17A (secukinumab)**, novým lékem je také **apremilast = iPDE4**

Bolest: **NSAID**

Postižení kl.: **i. a. KS** (ne systémově, dermatologové se bojí vzplanutí psoriázy po vysazení KS)

3. Reaktivní artritida

Definice

Reaktivní artritida je **akutní NEINFEKČNÍ (aseptická) artritida**, která vzniká typicky za **2 – 6 týdnů** po prodělané **infekci nejčastěji GIT a urogenitálu**.

„**Reiterův sy**“ = „can't pee, can't see, can't climb a tree“ = uretritida, konjunktivitida, artritida

Epidemiologie

- typicky mladí lidé (20 – 40 let)
- reaktivní artritida po GIT infekci stejně u mužů i žen, ale po urogenitální infekci častěji u mužů (Reiterův sy častěji u mužů)

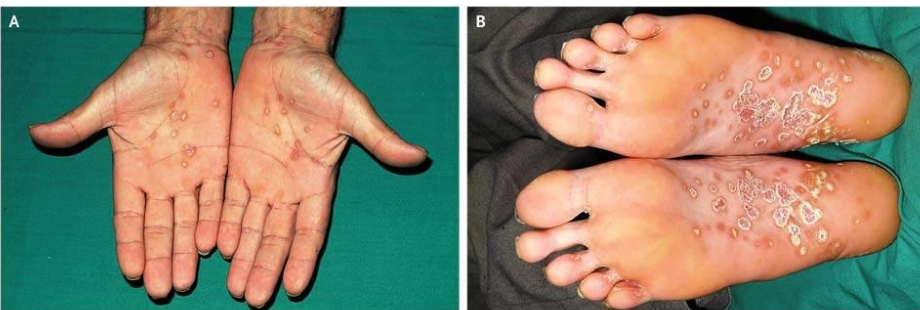
Etiopatogeneze

nejčastějšími vyvolavateli jsou: **Chlamydia trachomatis, Shigella flexneri, Salmonella, Yersinia, Campylobacter**
- vzniká u P s HLA B27

Klinický obraz

Prvně má P projevy **enterokolitidy** (průjemy, někdy s krví někdy bez) či projevy **urogenitální infekce** (sexuálně přenosné) → poté projevy **spondyloartritidy**:

1. monoartritida – **NEJČASTĚJI kolenní kl.!** nebo **asymetrická oligoartritida** převážně postihující DKK
2. daktylitida
3. entezitida a entezopatie – nejčastěji Achillovy šlachy = bolesti na patě
4. při postižení páteře i **sakroiliitida a spondylitida**
5. extraartikulární projevy: „**Keratoderma blennorrhagicum**“ = **palmární a plantární pustulóza**
erythema nodosum
konjunktivitida



keratoderma blennorrhagicum



erythema nodosum

- enteritida a uretritida mohou reaktivním artritidám předcházet, ale mohou je i provázet

Diagnostika

- pro dg. svědčí průkaz artritidy v časové návaznosti na infekci

Laboratoř: ↑CRP, ↑FW, sérologie či PCR na chlamydie (z krve), většinou negativní kultivace ze stolice, ale někdy pozitivní sérologie ze stolice na *Yersinie*, **HLA B27**

Terapie

LV1: NSAID → u výraznější artritidy → **LV2: KS** (20 – 40 mg Prednisonu p.o., při monoartritidě i i. a.)
 - někdy sulfasalazin

4. Enteropatické artritidy

Definice

Artritidy asociované se zánětlivými onemocněními střeva: **Crohnova nemoc, UC, celiakie, Whippleova choroba**
 - častější výskyt u P s HLA B27

- typicky **asymetrická oligoartritida**, postižení páteře je nerozlišitelné od **ankylozující spondylitidy**
 - základem **T** je remise základního onemocnění, z farmakoterapie: **sulfasalazin, NSAID, anti-TNF**

31C Revmatická horečka

Definice

Revmatická horečka (revmatická endokarditida) je **akutní zánětlivé multiorgánové onemocnění** vznikající typicky za **2 – 4 týdny po** (nepřeléčené) **streptokokové tonzilofaryngitidě**.

Etiopatogeneze

Příčinou je infekce β -hemolytickým streptokokem sk. A - proti jehož Ag imunitní systém vytváří buněčnou i humorální imunitu $\rightarrow$ vysoce antigenní je **M-protein** $\rightarrow$ problém je v tom, že **vzniklé protilátky zkříženě reagují** (kromě Ag streptokoka) i s **kardiomyocyty, bb. endokardu, neurony v CNS, bb. kloubů a bb. kůže** $\rightarrow$ vzniklé Ab stimulují prozánětlivé bb. k zánětu $\rightarrow$ výsledkem je tak poškození vlastních orgánů

= jedná se o **hypersenzitivní reakci II. typu** = Ab se váží na Ag na povrchu buněk $\rightarrow$ to vede k cytotoxické reakci proti těmto bb.

- častěji k tomu dochází u dětí

pozn. Další možnou komplikací je akutní poststreptokoková glomerulonefritida. Ta může vznikat i po jiných onemocněních jako např. po erysipelu, impetigu, celulitidě $\leftarrow$ což pro akutní revmatickou horečku není typické. V tomto případě se uplatňuje hypersenzitivní reakce III. typu = tvorba IK.

Klinický obraz

JONES:

Joints = **Migrující polyartritida** = Celsovy znaky: oteklé, zarudlé, bolestivé, teplé klouby

♥ = hl. **endokarditida** postihující **Mi chlopeň** $\rightarrow$ **Mi stenóza/Mi regurgitace**, méně **Ao chlopeň** $\rightarrow$ **Ao stenóza/Ao regurgitace**

- někdy **myokarditida** (v srdci se tvoří **Aschoffova tělíska** = okrsky fibrinoidní nekrózy s imunitními bb.)

$\rightarrow$ myokarditida vedoucí k systolickému SS je nejčastější příčina úmrtí na **akutní revmatickou horečku**

- někdy **perikarditida** = bolest, perikardiální třecí šelest

= může tedy vznikat až **PANKARDITIDA**

- typický je vznik **AV bloků I., II. až III. st.**

- poškození chlopní se někdy manifestuje až v těhotenství, kdy je zvýšený intravaskulární objem

Noduly podkožní + někdy **erythema marginatum** $\rightarrow$ $\rightarrow$ $\rightarrow$

Sydenhamova chorea = **chorea minor** (= AI postižení BG) = rychlé pohyby mimických svalů a HKK

- vzniká to později (nejdříve za 3 měsíce)



Komplikace

- přechod do **chronické revmatické kardiitidy** $\rightarrow$ srůsty komisur Mi chl. (kvůli jizevnatým procesům) $\Rightarrow$ **Mi stenóza**
 $\rightarrow$ fibrotizace chordae tendinae $\Rightarrow$ **Mi regurgitace** (méně)
 $\rightarrow$ riziko infekční endokarditidy

Diagnostika

JONESovy kritéria = hlavní kritéria:

polyartritida, kardiitida, podkožní noduly, erythema marginatum, Sydenhamova chorea
+ anamnéza streptokokové infekce před cca 2 – 4 týdny

minoritní kritéria: horečka, leukocytóza, artralgie, $\uparrow$ CRP, $\uparrow$ FW, změny na EKG

anamnéza, fyzikální vyš., laboratoř (pozitivní **antistreptolysin-O**, **anti-deoxyribonukleáza B**), streptest, EKG, ECHO, RTG S+P

Terapie

LV1: fenoxyethylpenicilin (abychom pozabýjeli všechny Streptokoky, co tam ještě zůstali)

terapie artritidy: **NSAID** $\rightarrow$ u těžších forem $\rightarrow$ KS

Pacienti s prodělanou akutní revmatickou horečkou jsou více náchylní k tomu, že se u nich projeví znovu, proto vyžadují dlouhodobou ATB profylaxi př. **penicilin G i.m. co 4 týdny** (u pravděpodobné 1 rok, u revmatické horečky bez kardiitidy 5 let a u revmatické horečky s kardiitidou 10 let!)

Revised Jones criteria for the diagnosis of ARF

	Low-risk populations
Major criteria	- Migratory polyarthritis (primarily involving the large joints) - Carditis (pancarditis, including valvulitis) - Sydenham chorea (CNS involvement) - Subcutaneous nodules - Erythema marginatum
Minor criteria	- Polyarthralgia - High fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) $\uparrow$ Acute phase reactants (ESR ≥ 60 mm/hour and/or CRP ≥ 30 mg/L) - ECG showing prolonged PR interval

Acute rheumatic fever

Etiology

Previous GAS pharyngitis/tonsillitis without antibiotic treatment

Peak incidence

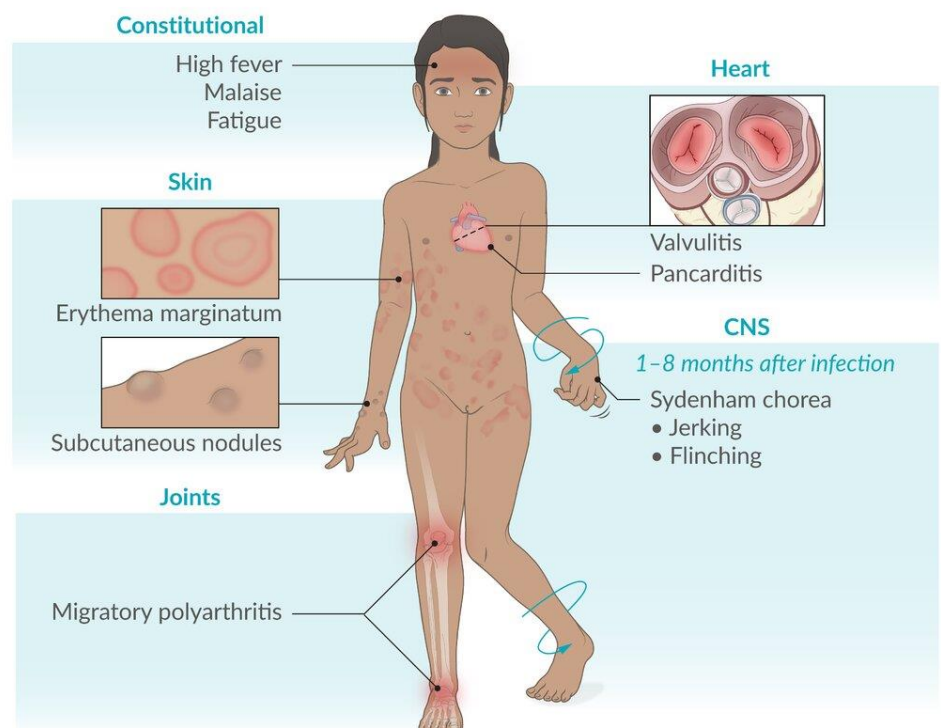
5–15 years of age

Diagnosis

Evidence of a previous GAS infection (e.g., throat culture, rapid antigen detection test, antistreptolysin O, antistreptococcal DNase B test)
Revised Jones criteria

Treatment

Antibiotic treatment of underlying GAS infection
Symptomatic treatment of arthritis and fever



Pathophysiology and disease course

Untreated GAS pharyngitis/tonsillitis	Development of antibodies	Molecular mimicry	Type II hypersensitivity reaction	Inflammation and cell damage
Acute infection	Latent period (2–4 weeks)			Rheumatic fever onset



40B Infekční artritidy

Infekční artritidy jsou ve srovnání s reaktivními artritidami (po prodělané infekci) méně časté, ale o to závažnější až smrtelné.

Definice

Jedná se o zánětlivá onemocnění **jednoho** event. i více kloubů jejichž původcem je mikroorganismus (bakterie, viry, mykotická agens)

1. Bakteriální artritidy

Definice

Těžké, život ohrožující zánětlivé onemocnění téměř vždy 1 kloubu (monoartritida), které má navzdory ATB terapii vysokou letalitu.

Rozdělení

důležité je rozdělit infekční artritidy na **a) negonokokovou** a **b) gonokokovou** a **c) TBC** protože mají odlišné **RF, Klin. obraz** a **terapii**.

a) negonokoková artritida

Etiologie

St. Au, Streptokokus

Patogeneze

průnik do kloubu: hematogenně, per continuitatem z infekce z okolí, trauma, punkce kl., poOP

RF: ↑ věk, imunosupresivní terapie, systémové revmatické nemoci, renální insuficience, DM, TEP

u TEP: **a) časná = do 3 měsíců** = akutní průběh a horší prognóza, velmi obávaná komplikace ortoped. výkonů
b) pozdní = méně akutní průběh

Klinický obraz

- **náhle se rozvíjející!**

- téměř vždy monoartritida, nejčastěji **kolenního kl.**

1. Celsovy znaky = tumor, rubor, calor, dolor, functio laese

2. Horečka kolem 39°C

3. Celkové projevy = únava, anorexie, alterace stavu, myalgie, cefalea...

Diagnóza

Anamnéza + fyzikální vyš.

Laboratoř: ↑CRP, ↑FW, leukocytóza

punkce výpotku: **a) zkalený**
b) leukocytóza (nad 100 000 v 1μl)
c) kultivace

zobrazovací metody jsou v počátku nepřínosné, ale časně se mohou objevit eroze

Diff. dg.

Dna a **Calcium-pyrophát-dyhrátová artropatie**, **reaktivní artritida**, **lymeská borelióza**, **paraneoplastický sy**

Terapie

ATB empiricky i.v.! **cefalosporiny II. nebo III. gen** → poté úprava dle kultivace

NSAID

b) gonokoková artritida

- velmi vzácná, častější u žen

odlišnosti: 1. hl. u **mladších** – sexuálně aktivních
2. **migrující polyartritida** a tenosynovitida
3. **kožní projevy** – makulózní exantém, hemoragické papuly

Dg.: kultivace *N. gonorrhoeae* z urogenitálu a PCR průkaz DNA z punktátu

T: penicilin nebo cefalosporin

c) tuberkulózní artritida

= spondylitida (50 % TBC artritid), periferní artritida, tenosynovitida, osteomyelitida

- představuje 10 % mimoplicních projevů TBC

- nejvíce ohrožení jsou imunokompromitovaní P (včetně revmatických P s anti-TNF terapií)

- může být důsledek **diseminované primární TBC** či **komplikace postprimární TBC**

KO spondylitidy: nejčastěji postihuje Th a L páteř → bolest zhoršující se s pohybem → destrukce obratlů může vést až ke kyfotizaci páteře

KO periferní artritidy: chronická coxartritida či gonartritida = otok a bolest vyvíjející se několik měsíců až let

Dg.: stěžejní je průkaz *M. tuberculosis* z punktátu

T: antituberkulotika

2. Virové artritidy

Etiologie

Parvovirus B19, HCV, rubeola, HIV

KO Parvovirózy: symetrická artritida drobných kloubů ruky a zápěstí, která do několika týdnů zmizí

Dg. se opírá o sérologický průkaz Ab

T je symptomatická

Prognóza je dobrá

3. Lymeská borelióza

viz vypracky pediatrie 32B a učebnice str. 683

4. Akutní revmatická horečka

viz ot. č. 31C