

Reumatoidná artritída

J. Rovenský

Súhrn:

Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie kĺbov, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Priebeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať remisie. Celkovo je však priebeh progresívny a často vedie k invalidite. Ochorenie taktiež skracaie život až o 10 rokov.

Kľúčové slová:

reumatoidná artritída – etiopatogenéza – patologická anatómia – klinický obraz – klasifikačné kritéria – laboratórne nálezy pre reumatoidnú artritídu – liečba reumatoidnej artritídy

Summary:

Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a frequent serious inflammatory disease of joints affecting all age groups, with the maximum occurrence in young people and premenopausal women. The causes of the disease are multifactorial, including certain genetic predisposition, and it is characterised by chronic inflammation provoked and sustained by autoimmune mechanisms. The course of RA is highly variable. Acute exacerbations may alternate with remissions. On the whole, however, the course of the disease is progressive and often results in disability. The disease may also shorten the patient's life for as many as 10 years.

Key words:

rheumatoid arthritis – etiopathogenesis – pathologic anatomy – clinical picture – classification criteria – laboratory findings for rheumatoid arthritis – treatment of rheumatoid arthritis

DEFINÍCIA

Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny, vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Priebeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať remisie. Ochorenie má celkovo progresívny priebeh a často vedie k invalidite. Taktiež skracaie život až o 10 rokov.

KLINICKÉ PREJAVY

Miestom patologického zápalového procesu je synoviálna výstelka v kĺboch, burzách a šľachách. Chronická synovitída vedie ku vzniku erózií chrupky a marginálnej kosti s následnou deštrukciou kĺbov. Rozličné mimokĺbové príznaky vznikajú ako následok serozitídy, vzniknutých reumatoidných uzlov alebo vaskulitídy, ktoré môžu byť veľmi závažné. Približne u 2/3 chorých s RA sa v sére zistia reumatoidné faktory.

EPIDEMIOLOGIA

Epidemiologické štúdie sa líšia podľa

použitých klasifikačných schém na diagnostiku choroby. Líšiť sa môžu najmä staršie schémy, používajúce výrazy klasická, definitívna, pravdepodobná, a možná nová Arnettova schéma (1987), používajúca len jednu klasifikáciu (tab. 1). Incidencia RA sa uvádza 0,1 – 0,2/1000 u mužov a 0,2 – 0,4/1000 u žien. Prevalencia kolíše od 0,5 do 1,0 %. Vyššia je v niektorých etnických skupinách v Amerike, nízka je u vidieckeho obyvateľstva v Afrike. V kaukazskej populácii v Európe sa pohybuje väčšinou okolo 1 %. Prevažujú ženy, v pomere 2 – 4 : 1 nad mužmi (tab. 2).

ETIOPATOGENÉZA

Príčina vzniku RA nie je doteraz známa. Predpokladá sa, že ide o ochorenie, ktoré u geneticky predisponovaných jedincov spôsobuje určitý mikroorganizmus. Genetický faktor vystupuje do popredia najmä pri sledovaní konkordancie vývoja u jednovaječných dvojčiat, ktorá sa pohybuje okolo 30 % oproti 5 % u dvojvaječných dvojčiat. Ide o polygénne podmienené ochorenie, pričom podstatný podiel na genetickej predispozícii pripadá na komplex HLA: podiel HLA-génov sa odhaduje na 40 – 50 %.

RA je asociovaná s antigénom HLA-DR4. Tento antigén možno ďalej rozdeliť na

5 podtypov: HLA-Dw4, -Dw10, -Dw14, -Dw15. Pre kaukazoidnú populáciu je typická asociácia RA s antigénmi HLA-DR4-Dw4 a antigénmi HLA-DR4, -Dw14. V kaukazoidnej populácii len 70 % pacientov má antigény HLA-DR4, -Dw4 alebo HLA-DR4, -Dw14, ostatní majú iné HLA-antigény, najmä HLA-DR1.

Hlavná biologická úloha HLA-molekúl spočíva v prezentácii peptidov pochádzajúcich z bielkovinových antigénov endogénneho alebo exogénneho pôvodu. Prezentované antigény následne rozpoznávajú T-lymfocyty, ktoré sériou interakcií s ďalšími bunkami imunitného systému rozvíjajú imunitnú odpoveď (obr. 1). Z akého antigénu však pochádza „artritogénny“ peptid pri RA, nie je zatiaľ známe. Predpokladá sa, že celý autoimunitný proces spúšťa infekcia (tab. 3).

PATOLOGICKÁ ANATÓMIA

Pri RA prebieha zápalový proces v tkanive synoviálnej membrány, ktorá má podstatnú úlohu vo výžive avaskulárnej hyalínovej chrupky v synoviálnych kĺboch. Pri zápalovom procese býva postihnutá i synoviálna membrána šľachových puzdier, kĺbových recesov a búrz. Kĺbová chrupka je postupne ničená, pretože pri zápale sa

Tab. 1. Klasifikačné kritériá ACR pre diagnózu RA (1).

KRITÉRIUM	DEFINÍCIA
1. ranná stuhnutosť	ranná stuhnutosť okolo kĺbov, trvajúca najmenej 1 hodinu
2. artritída troch alebo viacerých kĺbových skupín	najmenej na 3 zo 14 kĺbových oblastí (pravý alebo ľavý PIP, MCP, RC, lakeť, koleno, členok, MTP kĺby) je súčasne opuch alebo výpotok pozorovaný lekárom
3. artritída kĺbov rúk	aspoň jedna oblasť je opuchnutá - RC, MCP alebo PIP
4. symetrická artritída	súčasné postihnutie rovnakých kĺbov na oboch polovicách tela
5. reumatoidné uzly	podkožné uzly nad kostnými prominenciami alebo extenzorovými plochami okolo kĺbov pozorované lekárom
6. sérový reumatoidný faktor	dôkaz akoukoľvek metódou, ktorej výsledky nie sú pozitívne vo viac ako 5 % populácie
7. röntgenové zmeny	röntgenové zmeny typické pre RA na zadoprednej snímke ruky a zápästia, ktorá musí obsahovať erózie alebo dekalciácie v postihnutých kĺboch alebo blízko nich

Poznámka: Pacient má RA, ak sú pozitívne aspoň 4 kritériá, pričom 1 – 4 musia trvať najmenej 6 týždňov.

Tab. 2. Prevalencia RA (upravené podľa Silmana a Hochberga (16)).

Autor	Populácia	N	Prevalencia definitívnej RA %		
			Muži	Ženy	Kombin.
Afrika					
Beighton, 1975	Južná Afrika	801	-	0,1	-
Moolenburgh, 1986	Lesotho	1 070	0	0,4	0,3
Ázia					
Beasley, 1983	Čína	5 629	0,2	0,4	0,3
Európa a USA					
Lawrence, 1961	Veľká Británia	2 324	0,5	1,6	1,1
Engel, 1968	USA	6 672	0,5	1,7	1,0
Sorensen, 1973	Dánsko	19 100	0,3	1,2	0,8
Mau, 1991	Nemecko	11 534	-	-	0,5
Natívni Američania					
Del Puente, 1989	Indiáni, Pima	1 449	-	5,3	-
Boyer, 1988	Indiáni, Aljaška	5 169	1,3	3,5	2,4

Tab. 3. Možné etiologické agensy.

Baktérie	Mycobacterium Escherichia coli Proteus mirabilis
Baktérie schopné produkovať superantigény	Streptococcus, skupina A Staphylococcus Mycoplasma arthritidis Clostridium perfringens Yersinia enterocolitica
Vírusy	Vírus rubeoly Parvovírus, kmeň B19 EBV Cytomegalovírus Vírus hepatitídy B HTLV-1

Legenda: EBV - vírus Epsteina a Barrovej, HTLV - „human T-lymphocyte virus“

naruší jej výživa a drenáž kĺbovej dutiny. V mieste synoviochondrálneho spojenia sa vytvorí tkanivo (pannus), ktoré sa začne rozširovať na kĺbovú chrupku a postupne ju nahradzovať, najskôr po jej obvode. Kĺbové puzdra, šľachy, ligamenty, labrá a disky bývajú postihnuté sekundárne.

Makroskopické zmeny synoviálnej membrány

Pričasnej artritíde je synoviálna membrána edematózná, hyperemická a vyteká z nej opalescentná alebo žltoranžová synoviálna tekutina. Na synoviálnom povrchu sú klky a matné ostrovčeky fibrínu, v synoviálnej tekutine môžu byť „ryžové“ telieska. Kĺbová dutina môže čiastočne obliterovať (fibrózna ankylóza), avšak pretrvávanie masívneho exsudátu môže oddialiť tvorbu adhézií. Postupom času môžu synoviálne klky atrofovať a zápalom postihnutá synoviálna membrána sa premení na tenkú väzivovú blanú.

Mikroskopické zmeny synoviálnej membrány

Charakteristickou črtou je nápadne hyperplastická vrstva synoviálnych výstelkových buniek (obr. 2 – 4). Z dilatovaných kapilár a venúl (obr. 5) postupne preniká krvná plazma do kĺbovej dutiny a vytvára v nej spolu s infiltrujúcimi bunkami zápalový výpotok. Z ciev migrujú polymorfonukleárne leukocyty a neskôr mononukleárne zápalové bunky do interstícia synoviálnej membrány a do synoviálnej tekutiny. Fibrinogén, ktorý unikol z ciev, vytvorí polymerizované agregáty fibrínu na povrchu synoviálnej membrány. V synoviálnej membráne sa zisťujú inkorporované depozity fibrínu, ložiská nekrózy, málo diferencované mezenchymové bunky a rozpad zväzkov kolagénových fibríl.

V interstíciu synoviálnej membrány vzniká zápalový infiltrát. Tvoria ho predovšetkým makrofágy a T-lymfocyty, a tiež plazmatické bunky a B-lymfocyty (obr. 6). Makrofágy tvoria 5 až 15 % infiltrujúcich buniek. O 2 až 6 mesiacov sa zjaví i nápadné lymfoidné folikuly (obr. 7) a mnohojadrové obrovské bunky. Možno pozorovať i početnejšie žirné bunky a hromadenie hemosiderínu v mononukleárných makrofágoch. V období opakovania exacerbácie RA vrstva synoviálnych výstelkových buniek proliferuje, prejavuje príznaky hypertrofie a hyperplázie, môžu sa v nej nájsť inkorporované úlomky nekrotickej

kĺbovej chrupky (obr. 8). Konečným následkom chronického zápalového procesu môže byť fibróza synoviálnej membrány.

KLINICKÝ OBRAZ RA

RA sa začína v zimných mesiacoch až 2 razy častejšie ako v lete, rovnako 2 razy častejšie vzniká exacerbácia RA od marca do apríla v porovnaní s letom. Začiatok ochorenia býva najčastejšie plazivý (50 – 70 %), menej často akútny (15 %), asi 20 % chorých má začiatok subakútny. Medzi menej časté typy začiatku RA patrí Stillova choroba v dospelosti. Prevažujú ženy a začiatok v tretej alebo štvrtej dekáde. Pacienti mávajú negatívne reumatoidné faktory a antinukleárne protilátky. Všetci mávajú teploty a kožnú vyrážku, ktorá sa skladá z drobných makúl lososovitej farby. Často býva postihnutá krčná chrbtica (strata pohyblivosti). Môže sa vyskytovať perikarditída, pleurálne výpotky a závažná bolesť brucha (mezenterická adenitída). Pri retrospektívnej dlhodobej štúdii týchto pacientov sa zistilo, že väčšina z nich má polycyklický typ, charakterizovaný exacerbáciami a remisiami. Kĺbové ochorenie môže alebo nemusí byť prítomné. Najčastejšie ide o stratu pohyblivosti v zápästí až ankylozu tohto kĺbu.

Palindromický začiatok pripomína dnu. Postihnutý býva jeden kĺb, ktorý náhle opuchne a je silne bolestivý, niekedy sčervený; celá epizóda trvá niekoľko hodín. Palindromický typ začiatku spravidla nemožno nijako odlíšiť od iných, často časovo ohraničených kĺbových afekcií.

Subjektívne príznaky RA

Začiatkové príznaky môžu byť kĺbové alebo systémové. Medzi kĺbové príznaky sa zaraďuje predovšetkým bolesť kĺbov. Býva rôznej intenzity a výrazne horšia ráno. Lokalizuje sa na kĺby, niekedy vyžaruje i do tkanív a svalov okolo kĺbov. Spravidla má pokojný charakter. Druhým dôležitým príznakom je ranná stuhnutosť. Spôsobuje ju nahromadenie edému v zápalovom tkanive počas spánku. Niekedy môže predchádzať i vznik kĺbovej bolesti. Trvá spravidla dlhšie ako 1 hodinu, čím sa líši od stuhnutosti pri osteoartróze, ktorá býva krátkodobá.

Medzi systémové príznaky sa zaraďuje celkový pocit ochorenia, únava, slabosť, subfebrilie, úbytok hmotnosti, poruchy spánku. Pacienti mávajú niekedy aj príznaky úzkosti a depresie. V predchorobí sa

Tab. 4. Kĺby postihnuté pri RA.

Kĺb	Percento postihnutých iniciálne	Percento postihnutých celkovo
metakarpofalangeálny	52	87
zápästie	48	82
proximálny interfalangeálny	45	63
metatarzofalangeálny	43	48
rameno	30	47
kolená	24	56
členok	18	53
lakeť	14	21

Tab. 5. Mimokĺbové prejavy RA.

- ▶ reumatoidné uzly
- ▶ očné prejavy
- ▶ pľúcne prejavy
- ▶ kardiálne prejavy
- ▶ neurologické prejavy
- ▶ hematologické prejavy
- ▶ hepatálne prejavy
- ▶ vaskulitída
- ▶ amyloidóza

často nachádza údaj o psychologickej traume, jej význam pre vznik choroby sa však ťažko definuje.

Systémové príznaky môžu predchádzať kĺbovým príznakom, vyskytovať sa súčasne s nimi alebo nastúpiť po nich.

Objektívne príznaky RA

Pričasnej RA sú najčastejšie postihnuté metakarpofalangeálne kĺby (MCP), potom proximálne interfalangeálne kĺby (PIP) a zápästie (RC). Veľké kĺby sú spravidla postihnuté až po malých kĺboch. Niekedy sa však RA naopak začína na veľkých kĺboch (napr. u starších ľudí). Postihnutie kĺbov pri RA je v tab. 4. Pre postihnutie kĺbov pri RA je typická symetrická artritída.

Základným klinickým prejavom zápalu kĺbu je kĺbový opuch a palpačná bolestivosť kĺbu. Nad kĺbom môže byť teplejšia koža, ale erytém nepatrí do klinického obrazu RA (pri jeho prítomnosti sa myslí skôr na dnu alebo septickú artritídu). Kĺb sa pokladá za aktívny pri opuchu alebo palpačnej citlivosti. Prítomnosť bolesti a opuchu sa hodnotí osobitne (počet opuchnutých a počet palpačne citlivých kĺbov).

Tab. 6. Lieky modifikujúce chorobu (DMARDs).

I. Celosvetovo používané DMARDs

Antimalarická
Soli zlata (injekčné, perorálne)
Sulfasalazín
Penicilamín
Metotrexát
Azatioprin
Cyklofosfamid
Cyklosporín

II. Nové DMARDs

Leflunomid

III. Biologická liečba

Etanercept
Adalimumab
Infliximab

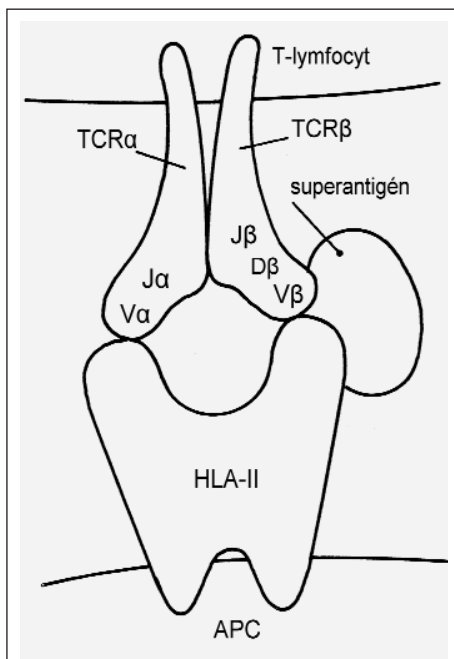
Opuch kĺbov môže byť intraartikulárny alebo periartikulárny. Pri intraartikulárnej lokalizácii sa môže zistiť výpotok. Kĺbové deštrukcie možno určovať buď klinicky, alebo röntgenologicky. Pri klinickom vyšetrení deštrukcií sa zisťuje zníženie rozsahu pohybu, strata ušľachtilej kĺbovej kresby, instabilita, sublúxia, narušenie kĺbovej osi a vznik deformácií.

POSTIHNUTIE JEDNOTLIVÝCH KĺBOV PRI RA

Polyartritída býva spravidla symetrická. Preferenčne väčšinou postihuje malé kĺby, postihnutie veľkých kĺbov znamená závažnejší priebeh ochorenia. Najčastejšie postihnuté kĺby sú PIP, MCP, RC, kolená, členky, ale môže to byť ktorýkoľvek kĺb v tele.

Tab. 7. Súčasná biologická liečba.

Názov	Popis
Adalimumab	plne ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Etanercept	fúzičný proteín obsahujúci 2 refazce rekombinantného p75 TNF alfa receptora viazaný na Fc segment ľudského IgG1
Infliximab (cA2)	chimerická myšia/ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Rituximab	chimerická myšia/ľudská monoklonová protilátka - proti B lymfocytom



Obr. 1. Prezentácia antigénu a väzba superantigénu.

Legenda: HLA-antigény druhej triedy (HLA-II) nachádzajúce sa v membránach buniek prezentujúcich antigén (APC) viažu do svojho žliabku peptid pochádzajúci z nejakého proteínového antigénu. Tento peptid potom prezentujú T-lymfocytom, ktoré ho pomocou svojho receptora (TCR zložený z refazcov α a β) rozpoznávajú a následne sa aktivujú (rozvoj imunitnej odpovede). Niektoré antigény sa správajú ako superantigény. Tie sa viažu po laterálnej strane molekúl HLA-II a TCR, čím súčasne aktivujú aj bunky prezentujúce antigény aj T-lymfocyty. Výsledkom je nadmerná syntéza cytokínov a rozvoj neprimeranej imunitnej odpovede.

MIMOKĽBOVÉ POSTIHNUTIE PRI RA

RA je systémové ochorenie, ktoré môže mať jednak výrazné systémové prejavy, ako sú teploty, nevoľnosť a úbytok hmotnosti; jednak môže postihovať mnohé iné orgány a systémy, pričom klinicky najzávažnejšie sú: vaskulitída, amyloidóza a pľúcna fibróza (tab. 5).

Laboratórne prejavy, ktoré sú často prítomné pri systémovom ochorení, sú: anémia, zvýšené reaktanty akútnej fázy, trombocytóza a zvýšené hodnoty pečeňových testov. V niektorých štúdiách zistili mimokľbové postihnutie častejšie pri prítomnosti antigénov HLA-DR-1 a HLA-DR-4.

KLASIFIKAČNÉ KRITÉRIÁ RA

V súčasnosti sa na diagnostiku RA v klinických štúdiách, epidemiologických prehľadoch, ale i v rutinnej klinickej praxi používajú kritériá, ktoré navrhli r. 1987 Arnett et al. pre potreby ACR (tab. 1). Na rozdiel od predošlých kritérií, tieto nepoužívajú kategórie RA ako klasická, definitívna alebo pravdepodobná. Niekedy sa kritizujú pre malú senzitivitu, predovšetkým pre incipientnú včasnú RA. Ani ich špecifickosť však nie je stopercentná, pretože časť pacientov, ktorí kritériá jednoznačne spĺňajú, majú iné ochorenie. Často sa diskutuje aj o tom, že kritériá berú do úvahy len rtg. rúk, pričom je známe, že relatívne často sa RA začína deštrukciami na nohách.

LABORATÓRNE NÁLEZY PRI RA

Reumatoidné faktory (RF) sa stanovujú najčastejšie latexovým fixačným testom. Pri použití tejto metódy je 70 – 80 % pacientov s RA tzv. séropozitívnych. Touto metódou sa stanovuje predovšetkým reumatoidný faktor triedy IgM. Metódou ELISA možno stanoviť i RF tried IgG, IgA a IgE. Pozitívny RF sa niekedy omylom pokladá za diagnostický pre RA. Vyskytuje sa však minimálne u 1 % zdravej populácie a býva pozitívny pri ďalších iných ochoreniach, ako je sarkoidóza, lepra, tuberkulóza, hepatopatia, pľúcna fibróza a pod. Najvyššie titre RF sa vyskytujú pri Sjögrenovom syndróme a makroglobulinémii, pri ktorých sa artritída nenachádza. Ďalej si treba uvedomiť, že RF často neby-

vajú pozitívne od začiatku ochorenia, ale až neskôr v jeho priebehu, čím sa ich diagnostická hodnota oslabuje. Pacienti s RA, ktorí majú pozitívny RF, a teda v bežnej reumatologickej praxi sa označujú ako séropozitívni, majú celkovo horšiu prognózu ako tzv. séronegatívni pacienti. Celkovo majú tendenciu k eróziám a deštrukciám, väčšiemu funkčnému postihnutiu a menej častým remisiám.

Protilátky proti citrulínovým peptidom majú veľký diagnostický a prognostický význam z hľadiska závažného priebehu RA [2].

Krvný obraz. Bežne sa vyskytuje normochrómna alebo hypochrómna anémia, ktorá koreluje s aktivitou ochorenia. Prejavom choroby je aj trombocytóza a menej často leukocytóza.

Proteíny akútnej fázy. C-reaktívny proteín (CRP) sa dnes pokladá za najdôležitejší ukazovateľ aktivity zápalu a je hodnotnejší ako sedimentácia, ktorá je ovplyvnená množstvom iných faktorov (napr. počtom a veľkosťou erytrocytov).

Väčšina pacientov s aktívnou RA má konštantne zvýšenú sedimentáciu a CRP, čo sa pokladá za prognosticky veľmi nepriaznivý fenomén. Cieľom tzv. chorobu modifikujúcej liečby je tiež potlačiť proteíny akútnej fázy čo najviac, ako je to možné. Je však známe, že 30 – 40 % pacientov s RA má normálne hodnoty proteínov akútnej fázy, a napriek tomu u nich choroba progreduje. Je tiež známe, že sedimentácia mierne stúpa s vekom, takže jej hodnota približne 40 mm/h u starších žien nie je neobvyklá.

Elektroforéza sérových bielkovín.

Zvýšené bývajú predovšetkým hodnoty gamaglobulínov, v začiatkových fázach aj alfa-2 globulínov. Naopak, znížená býva koncentrácia albumínu. Pomer albumín/globulíny býva teda znížený.

Imunoelektroforéza. Môžu byť zvýšené hodnoty všetkých tried imunoglobulínov, typické je zvýšenie imunoglobulínov IgG.

Cirkulujúce imunokomplexy. Stanovujú sa väčšinou polyetylénovo-glykolovou metódou. Pri aktívnej RA bývajú zvýšené.

Antinukleárne protilátky (ANA). Pri RA bývajú pozitívne v 33 – 52 % prípadov. V 70 – 90 % ide o nízke titre. Najčastejšie (73 %) ide o difúzny typ fluorescencie. Predpokladaná korelácia výskytu ANA pri RA so závažnosťou mimokľbového postihnutia sa celkom nepotvrdila.

Biochemické vyšetrenie. Zvýšené môžu byť hodnoty pečeňových testov, či už vplyvom choroby alebo liečby. Hodnota sérového železa býva znížená.

Vyšetrenie moču. Častá je uroinfekcia. Pri vzniku proteinúrie sa diferenciálno-diagnosticky uvažuje o liekových vplyvoch (zlato, penicilamín) alebo o vývoji amyloidózy.

Ďalšie špecifické vyšetrenia

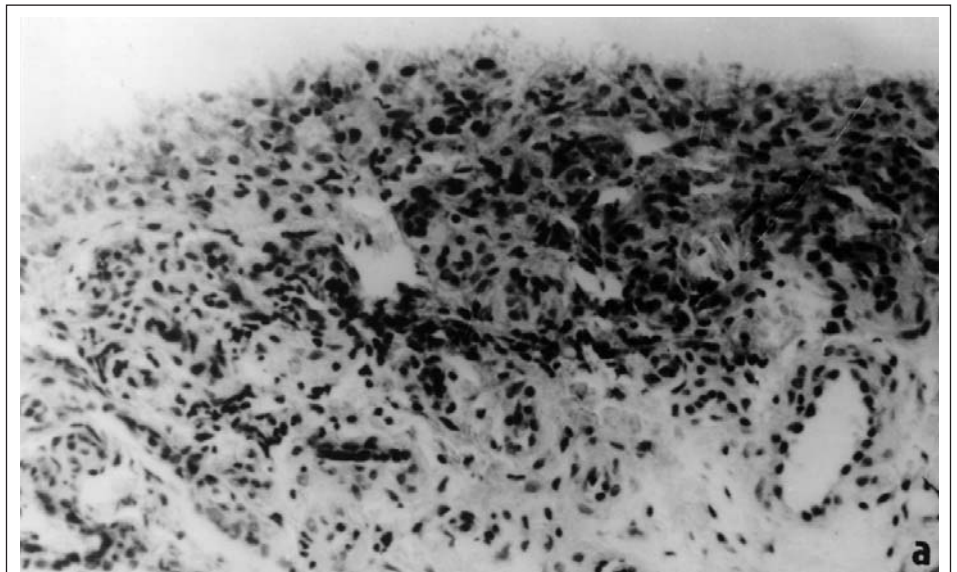
Imunogenetické vyšetrenie. Je rezervované pre špeciálne centrá. Pacienti s RA majú v 67 % prípadov pozitívny antigén HLA-DR4 (determinovaný alelou DRB1*0401), kým v kontrolnej populácii sa nachádza v 30 % prípadov.

Analýza synoviálnej tekutiny. Synoviálna tekutina je zakalená, má žltý, belavý alebo zelený nádych. Má zníženú viskozitu, mucínová zrazenina je zlej kvality. Obsah bielkovín je vysoký, celkový hemolytický komplement a zložky C3 a C4 sú znížené (na rozdiel od séra, v ktorom sú normálne). Počet buniek kolíše od 2 000 do 60 000, pričom v rozpočte výrazne prevyšujú polymorfonukleárne leukocyty. Kultivácia synoviálnej tekutiny je pri „čistej“ RA vždy sterilná.

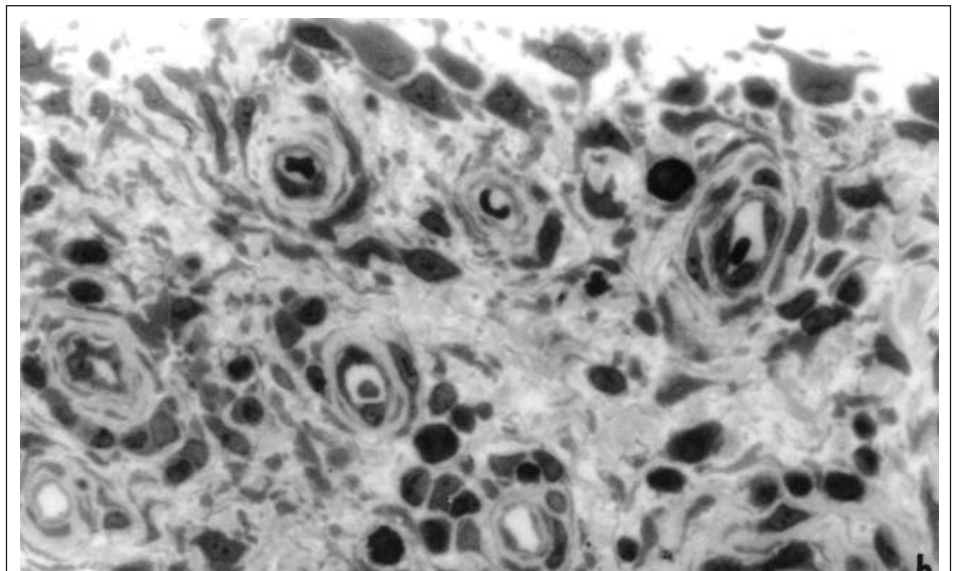
ZOBRAZOVACIE METÓDY NA HODNOTENIE RA

Röntgenové vyšetrenie

Pri hodnotení reumatoidnej artritídy zostáva röntgenová snímka základným zobrazovacím algoritmom. Röntgenové zmeny možno rozdeliť na včasné a neskoré. Medzi včasné príznaky patrí zmoženie mäkkých častí a periartikulárna poróza. Vplyvom zmoženej synoviálnej tekutiny sa môže krátkodobo rozšíriť i kĺbová dutina. Začiatková periartikulárna poróza prechádza pri progresii ochorenia do celkovej, a to najmä vplyvom terapie. Včasné erózie sú lokalizované väčšinou marginálne, t.j. v miestach, ktoré už nie sú pokryté chrupkou (tzv. bare area), a sú tak najskôr vystavené invázii pannusu. K neskorým zmenám patrí výrazné zúženie kĺbovej štrbiny, ktoré je vždy symetrické. Deštrukcie sú potom uložené buď marginálne, alebo centrálné. Pre pokročilé štádiá RA sú typické kostné ankylozy a sublúxie, predovšetkým na rukách a nohách. Komplikáciou choroby, ale i terapie (kortikosteroidy), môže byť vznik osteonekrózy. Subchondrálné uložené cysty (geody, pseudocysty)



Obr. 2. Hyperplázia povrchových buniek a infiltrácia v interstíciu synoviálnej membrány. Farbenie: HE. Zväčšenie: 150-krát.



Obr. 3. Detailnejší pohľad na synoviálne výstelkové bunky a mononukleárne bunky zápalového infiltrátu. Polotenný rez. Zväčšenie: 400-krát.

sú rovnako neskorým príznakom RA. Výklad ich etiológie je doteraz nejednotný. Pravdepodobne ide o expanziu pannusu do kostí, alebo - ako sa niektorí domnievajú - o intraoseálne uložené reumatoidné uzly.

NEMEDIKAMENTÓZNA LIEČBA RA

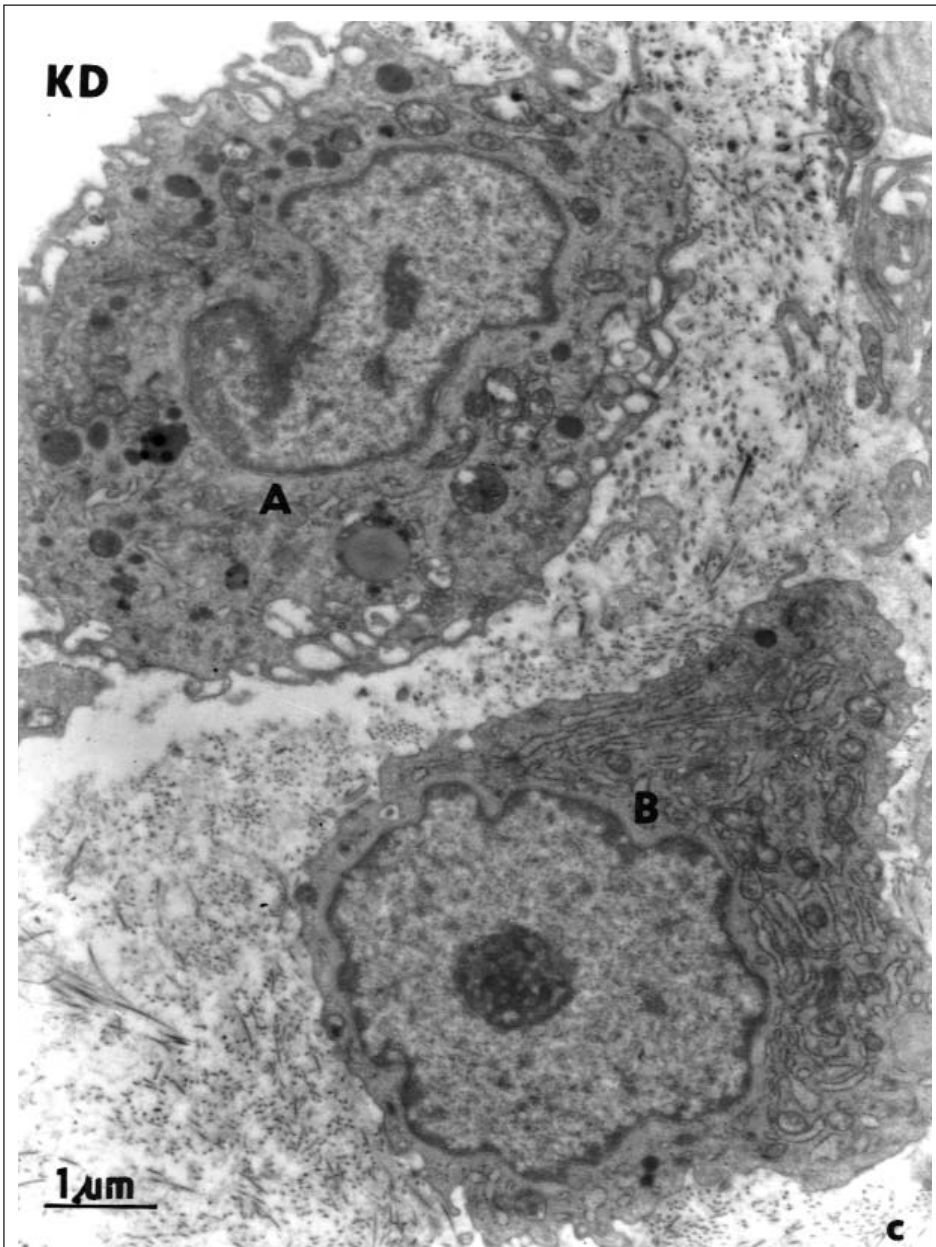
Hlavné ciele liečby RA sú:

- ▶ navodiť remisiu ochorenia,
- ▶ ak nie je možné navodiť remisiu, potom: potlačiť zápal, zmenšiť bolesť, zachovať svalovú silu, uchovať funkciu, zlepšiť kvalitu života, zachovať práceschopnosť, potlačiť röntgenovú deštrukciu kĺbov.

Vzdelávanie pacienta sa dnes vo svete pokladá za kľúčové, ale u nás sa podceňuje a niekedy je nedostatočné. Pacientovi treba vysvetliť podstatu choroby, jej priebeh, prognózu, spôsob medikamentózneho liečby, možné nežiaduce účinky, nevyhnutnosť režimových opatrení, rehabilitácie, monitorovania bezpečnosti liečby a spolupráce s inými odborníkmi.

Režimové opatrenia - pokoj na posteli a rehabilitácia

Celotelový pokoj znižuje systémovú zápalovú odpoveď; lokálne upokojenie,



Obr. 4. Elektronogram. Vo výstelkovej bunke typu B sú rozšírené cisterny granulovaného endoplazmatického retikula. A - synoviálna výstelková bunka typu A obsahuje v cytoplazme početné lyzozómy.

napr. končatiny, upokojuje miestny zápal. Protizápalovo pôsobí cvičenie. Z tohto dôvodu sa v štádiu vysokej aktivity na začiatku ochorenia ordinuje pokoj na posteli, niekedy je vhodná i hospitalizácia. Na zmiernenie bolesti v akútnych stavoch je vhodné dlahovanie. Osvedčujú sa najmä termoplastické dlahy zhotovené na mieru pre pacienta, ktoré sú ľahké a umývateľné. Dlahy sa prikladajú aj neskôr, na prevenciu vznikajúcich deformácií. Pokoj na posteli alebo znemožnenie kĺbov však musí správať adekvátny rehabilitačný program, aby nevznikali flekčné kontraktúry. Aj pri

pokoji na posteli sa vykonáva polohovanie, izometrické cvičenia a pod. Dlahy treba aspoň raz denne zložiť a kĺb v plnom rozsahu pohybu precvičiť.

Fyzikálna liečba

Fyzikálna liečba mala pri RA historický význam a vedecká reumatológia sa vyvinula na poli fyziatrie a balneológie. Dnes sa fyzikálna liečba pokladá za pomocnú, pričom dôležitejšie je farmakoterapeutické zvládnutie zápalu.

Tepelné procedúry sa pri RA veľmi často nepoužívajú. V akútnom štádiu sa však

v poslednom čase rozšírila tzv. kryoterapia. Aplikujú sa buď špeciálne vrecká z mrazničky ($-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) 1 – 3-krát denne na 10 – 20 minút, alebo sa kryoterapia podáva chladeným plynom pomocou špeciálnych prístrojov. Tepelné procedúry (napr. parafín) sa aplikujú pri úplne neaktívnych kĺboch, pri prítomnosti sekundárnych osteoartrických zmien.

Z ďalších prostriedkov fyzikálnej liečby sa používajú rôzne formy elektroterapie, ako je ionofóza, galvanizácia, interferenčné prúdy. Ďalej možno aplikovať ultrazvukové metódy, magnetoterapiu a najnovšie tiež terapiu laserom. Vodoliečebné procedúry majú význam v chronickej fáze a v pooperačnom období.

Protetické pomôcky

V poslednom období prebieha rýchly vývoj v oblasti protetických pomôcok pre reumatikov. Okrem už spomenutých dlahovacích systémov sa vyvinuli početné ortézy (napr. na kolenné kĺby), ktoré veľmi pomáhajú pri nestabilných kĺboch. Pri postihnutí váhových kĺbov je stále na mieste odľahčenie pomocou oporných pomôcok (francúzske palice, vysoké barly a pod.). Veľmi dôležitá je správna obuv - či už ušitá na mieru, alebo špeciálne upravená (vložky na korekciu plochej nohy, korekcia nerovnakej dĺžky končatín podpätkom, zvýšenie laterálneho okraja stupajce nohy a pod.).

MEDIKAMENTÓZNA LIEČBA RA

Nesteroidové antireumatiká

Nesteroidové antireumatiká (NSA) sa podávajú spravidla ako liek v kombinácii s inými liekmi, v celom priebehu aktívnej fázy RA. Treba si uvedomiť, že ide o symptomatickú liečbu, ktorá síce prináša úľavu od bolesti, zmenšenie stuhnutosti a sekundárne i lepšiu funkciu, ale principiálne neovplyvňuje základné ochorenie, t.j. nepotlačí reaktanty akútnej fázy, ani nespomalí rtg. progresiu. Pri ich aplikácii treba neustále myslieť na potenciálne a niekedy závažné nežiaduce účinky. Odpoveď na podanie NSA medzi jednotlivými pacientami kolíše, preto sa pre každého pacienta hľadá vhodné NSA. O tom, či je NSA účinné alebo nie, resp. či sa má zameniť za iné, sa rozhodne po 2 – 3 týždňoch podávania plnej protizápalovej dávky.

Lieky modifikujúce chorobu

Tieto lieky sa v angličtine nazývajú

Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs. Keďže skratka DMARDs sa stala pre túto kategóriu liekov medzinárodne uznávanou, budeme ju používať aj v našom texte.

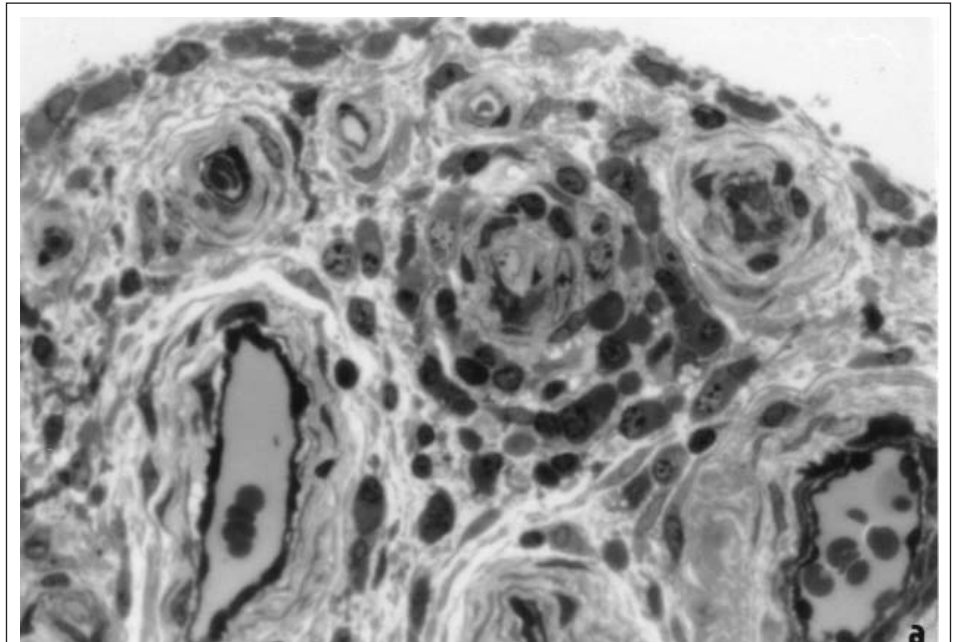
Celkovo možno povedať, že na celom svete sa uznalo, že DMARDs modifikujú priebeh choroby, t.j. objektívne potláčajú zápalovú reakciu, vrátane potlačenia reaktantov akútnej fázy a spomaľujú röntgenovú progresiu ochorenia. Tým zlepšujú kvalitu života chorých. Vyššie uvedený účinok sa dokázal pri mnohých z nich v početných kontrolovaných štúdiách, ktoré možno označiť za krátko- či strednodobé (od 3 do 24 mesiacov). Dlhodobé štúdie, ktoré by potvrdzovali ich účinnosť v dlhodobom intervale ochorenia (až 20 rokov), nie sú k dispozícii a z etických dôvodov sú ťažko uskutočniteľné.

Od r. 1980 týchto liekov podstatne pribudlo a rozšírili sa i terapeutické možnosti (tab. 6). Dôležité je, že niektoré lieky (sulfasalazín, metotrexát) majú oveľa rýchlejší nástup účinku (väčšinou 3 – 6 týždňov) ako niektoré iné (soli zlata, penicilamín), čo do značnej miery ovplyvnilo výber lieku a stratégiu iniciálnej liečby.

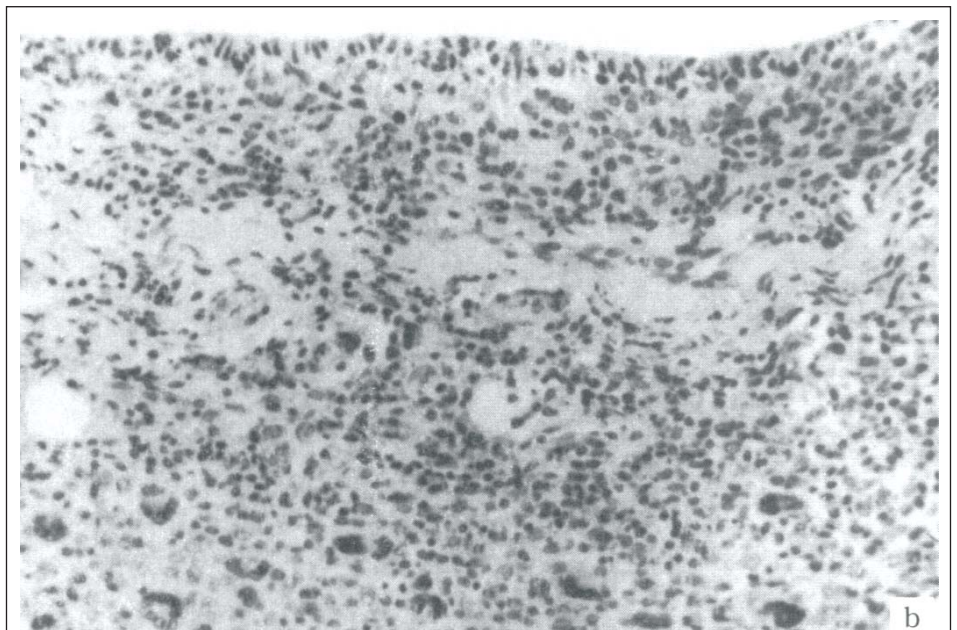
Biologická liečba RA

Biochemická charakteristika cytokínov bola zistená v roku 1970. Naklonovaná bola cDNA pre interferón alfa, beta a gama, pre IL-6, TNF alfa a lymfotoxín. Čoskoro sa ukázalo, že tieto cytokíny sú trvalo exprimované v synoviálnej membráne pacientov s RA [3 - 5]. Študovali sa komplexné vzťahy celej cytokínovej kaskády a nakoniec bol identifikovaný rozhodujúci cytokín – TNF alfa. Pokiaľ sa neutralizuje aktivita tohto cytokínu, môže sa potlačiť aktivita RA. Táto teória bola potvrdená v mnohých preklinických a klinických štúdiách. Dostupné preparáty sú uvedené v tab. 7.

Etanercept je solubilný receptor pre TNF alfa. Je to rekombinantný ľudský TNF-receptor II (p 75), naviazaný na Fc fragment IgG1 rhu TNF R:Fc. Etanercept (Enbrel®) [6] sa podáva 2-krát týždenne v dávke 25 mg s.c., ale v súčasnosti 1 x 50 mg týždenne s.c. Je to vysoko účinný liek, ktorý rýchlo znižuje aktivitu RA. Dobré účinkuje v kombinovanom terapeutickom režime u pacientov, u ktorých sa metotrexátom (MTX) dosiahol len čiastočný efekt. Po zavedení Enbrelu do liečby sa výrazne



Obr. 5. Početné kapiláry a venuly tesne pod výstelkovými bunkami. V interstíciu je perivaskulárny infiltrát zložený z lymfocytov a plazmatických buniek. Farbenie: PAS. Zväčšenie: 400-krát.



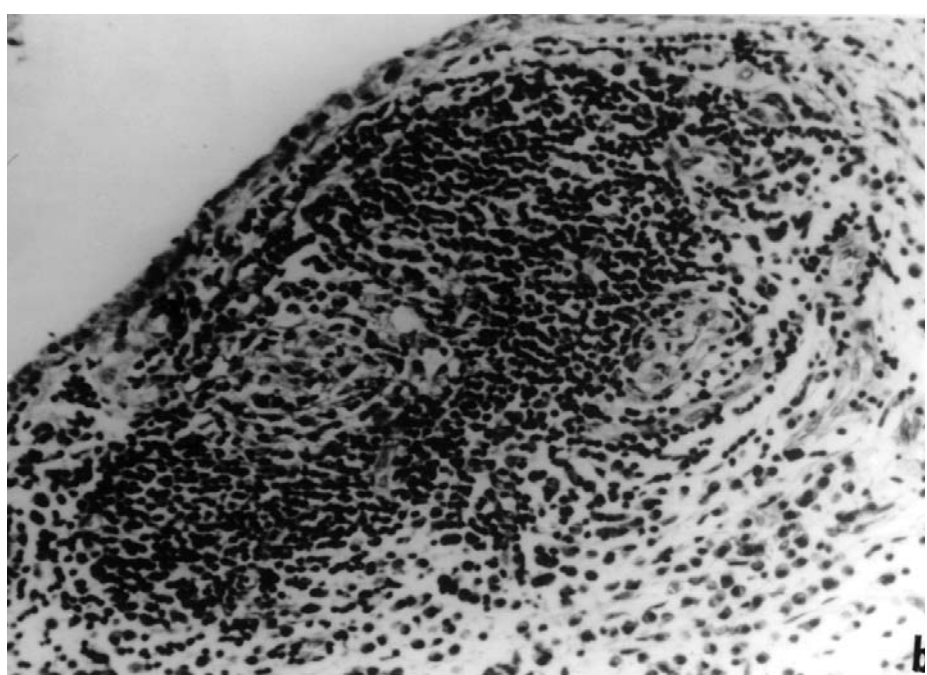
Obr. 6. Masívna zápalová infiltrácia v interstíciu synoviálnej membrány s mnohojadrovými obrovskými bunkami. Farbenie: HE. Zväčšenie: 150-krát.

zlepšil ich stav. Liečba je relatívne bezpečná a výskyt infekcií len mierne vyšší.

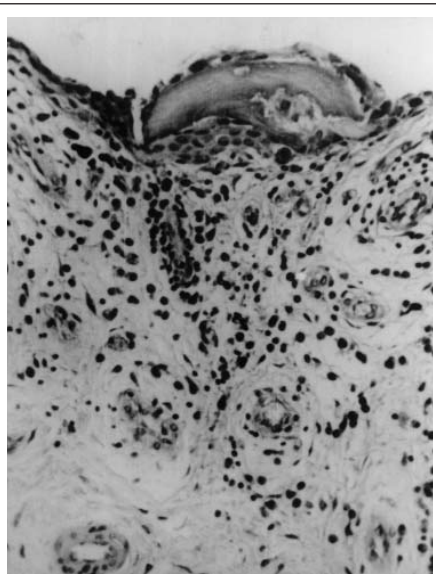
Van der Heijdeová et al. [7] hodnotili účinnosť (vrátane zmien na rtg. snímkach) a bezpečnosť etanerceptu a MTX užívaných v kombinácii alebo samostatne u pacientov s RA, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba liekmi DMARDs, inými ako MTX. Pozorovali, že etanercept v kom-

binácii s MTX znížil aktivitu ochorenia, spomalil rtg. progresiu a efektívnejšie zlepšil funkciu v porovnaní s podávaním oboch v monoterapii počas 2 rokov. S kombinovanou liečbou etanerceptom a MTX sa nespájalo zvýšenie toxicity.

Van der Heijdeová et al. [8] porovnali pacientami uvedenú mieru funkčnosti, kvalitu života súvisiacu so zdravím (QoL)



Obr. 7. Lymfoidný folikulus s germinatívnym centrom tesne pod výstelkovými bunkami. Farbenie: HE. Zväčšenie: 150-krát.



Obr. 8. Inkorporácia úlomku kĺbovej chrupky v tkanive synoviálnej membrány. Farbenie: PAS. Zväčšenie: 150-krát.

a spokojnosť s liečbou u pacientov s RA liečených MTX, etanerceptom alebo obomi počas 1 roka. Usúdili, že kombinovaná liečba etanerceptom a MTX zlepšila funkčnosť, QoL a spokojnosť s liečbou výrazne viac v porovnaní s monoterapiou.

Infliximab (Remicade®) je chimerická monoklonálna protilátka proti TNF alfa, ktorá obsahuje 75 % ľudského a 25 % my-

šieho proteínu. Podáva sa intravenózne infúziou, v dávke 3 mg/kg hmotnosti, obvyčajne v intervaloch 0, 2, 6 a 10 týždňov s ďalšou dávkou nasledujúcou po 8. týždni. Počas niekoľkých týždňov priaznivo odpovedalo na liečbu 60 – 70 % pacientov (ACR 20). Liek sa tiež používa v kombinácii s MTX. Najnovšie štúdie poukazujú na veľmi dobrú a výraznú účinnosť v spomalení rtg. progresie. Jeho bezpečnosť je podobná etanerceptu.

Maini et al. [9] ukázali počas 102 týždňov liečby infliximabom s MTX výrazné, klinicky relevantné zlepšenie telesnej funkcie a kvality života, spojené s inhibíciou progresívneho poškodenia kĺbu a trvalé zlepšenie znakov a symptómov RA u pacientov, u ktorých bola v minulosti neúplná odpoveď na MTX v monoterapii.

Smolen et al. [10] hodnotili vzťah medzi zápalom a poškodením kĺbu u pacientov s RA, ktorí klinicky nereagovali na liečbu. Výsledky ukázali, že aj u týchto pacientov (bez klinickej odpovede) mala liečba infliximabom plus MTX výrazný prínos, čo sa týka deštruktívneho procesu. To naznačuje, že tieto dve meradlá ochorenia sú disociované.

Adalimumab je plne ľudská anti-TNF alfa monoklonálna protilátka, vytvorená rekombinantnými DNA technikami, ktorá napodobňuje imunitný výber u ľudských jedincov. Protilátka má štruktúru neodlí-

šiteľnú od normálnych ľudských IgG1 protilátok. Odhadovaný polčas bol medzi 6 a 13,7 dní.

Adalimumab (Humira) - plne ľudská monoklonálna anti-TNF protilátka na liečbu miernej, ťažkej a včasnej RA, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy [11 - 13]. Humira má rýchly nástup účinku (k zlepšeniu klinického stavu dochádza už počas prvého týždňa liečby), vysokú účinnosť v dávke 40 mg 1-krát za 2 týždne s.c. a má pretrvávajúci účinok - viac ako 7 rokov [11, 12]. Štúdia PREMIER ukázala, že adalimumab v kombinácii s MTX vyvolal remisiu u 43 % pacientov s včasnou RA po prvom roku a u 49 % pacientov s včasnou RA po 2. roku liečby. Klinické symptómy sa tiež zlepšili u veľkého počtu pacientov (ACR20 73/69, ACR50 62/59, ACR70 46/47) a bolo pozorované významné potlačenie rtg. progresie včasnej RA po 52 a 104 týždňoch liečby adalimumabom. K remisii došlo len u 25 % pacientov s monoterapiou MTX alebo adalimumabom. Na rozdiel od monoterapie MTX, liečba adalimumabom však zabránila rtg. progresii [11].

Nové štúdie DE019, ARMADA, DE005/DE037, STAR, DE010, ReAct umožnili stanoviť dlhodobú (v priemere 5 – 7 rokov) účinnosť liečby adalimumabom u miernej a ťažkej RA pri udržaní tej istej dávky. Počas dlhodobej liečby sa zlepšil klinický stav a zvýšilo sa percento pacientov v remisii od 40 % po druhom roku liečby po 55 % po šiestom roku liečby adalimumabom [12, 13].

Táto liečba by pri zavádzaní v Čechách a na Slovensku mala byť vyhradená pre pacientov s „malígnymi“ formami RA, ktorí neodpovedali na liečbu niekoľkými bežnými DMARDs, vrátane kombinovanej liečby, ale aj pre veľmi aktívne a progresívne včasné formy RA. Konsenzus odporúča aplikáciu biologickej liečby u pacientov trpiacich na aktívnu RA, u ktorých zlyhala liečba aspoň jedným alebo dvoma DMARDs, z toho jedným bol MTX [14].

Inhibícia TNF neúčinkuje u všetkých pacientov. Niekedy sú pozorované nežiaduce účinky:

- vážne infekcie (okrem tuberkulózy),
- tuberkulóza,
- malignity,
- demyelinizácia.

Totálna blokáda TNF môže spôsobiť rýchlejšiu aktiváciu TBC. Preto je dôležitá

rýchla diagnostika, pozostávajúca z klinického pozorovania pacientov, kontroly rtg. pľúc, dôkazu baktérií TBC v spúte, ako aj z pozitívnej tuberkulózy reakcie a pozitívneho Quantiferon testu - Gold, ktorý stanovuje produkciu interferónu gama. Profylaktická liečba by mala zabezpečiť inhibíciu tuberkulózného procesu a umožniť tak biologickú liečbu RA. V diagnostike a liečbe TBC u RA, ktorá je nežiaducim účinkom biologickej liečby, je dôležité pripomenúť potrebu úzkej spolupráce medzi príslušnými špecialistami, pneumológom a reumatológom.

Rituximab, v súčasnosti v kombinácii s MTX, je nová terapeutická možnosť liečby pacientov s RA, najmä pacientov, ktorí v minulosti neodpovedali na liečbu TNF blokátormi. Je veľkým prínosom v liečebných metódach pacientov s RA. Podobne ako ostatné biologické látky, rituximab RA nevylicí, po rôzne dlhom období po úspešnej liečbe dochádza k relapsom ochorenia a potrebe obnovenia terapie. Rituximab sa podáva v dávke 1 000 mg i.v. v prvý a 15. deň liečby. Dávka a dávkovacia schéma počas dlhodobej liečby rituximabom zatiaľ neboli overené [15].

Glukokortikoidy

Systémové podávanie glukokortikoidov. Najčastejšie sa aplikujú dávky do 10 mg denne - tzv. liečba malými dávkami (low-dose-steroids). Pomocou týchto dávok by sa mala zvládnuť väčšina artritických prejavov s výnimkou mimokĺbových prejavov, ako je vaskulitída či serozitída, pri ktorých sa majú používať vyššie dávky.

Glukokortikoidy sú veľmi rýchle a intenzívne protizápalovo pôsobiace lieky. Pri ich podávaní rýchle ustupuje synovitída, znižuje sa bolesť a ranná stuhnutosť a niekedy i systémové prejavy, ako sú únava a malátnosť. Môžu sa upraviť aj laboratórne parametre, napr. hodnota hemoglobínu. Klinický účinok sa v kontrolovaných

štúdiách prejavuje na začiatku ochorenia, po určitom čase sa však stráca. Preto sa malé dávky steroidov aplikovali len v zmysle premostujúcej liečby, do nástupu účinku napr. DMARDs.

Intravenózna pulzná liečba. Týmto názvom sa označuje intravenózne podanie 1 – 3 pulzov solubilných glukokortikoidov, najčastejšie metylprednizolónu. Najviac sa osvedčili 3 pulzy po 1 000 mg v režime každý druhý deň, i keď niektoré pracoviská podávali aj menšie dávky - 250 – 500 mg. Boli opísané aj dobré výsledky sérií, tzv. minipulzov, keď sa podávalo 3 – 5 infúzií so 100 mg metylprednizolónu.

Synoviortéza

Synoviortéza sa definuje ako intraartikulárna liečebná aplikácia s cieľom rázneho potlačenia zápalu synovie. Niekedy sa tiež nazýva nekrvavou synovektómiou. Možno pri nej použiť jednak chemické lieky, jednak rádioizotopy. K synoviortéze sa uchýľujeme pri recidivujúcej synovitíde kĺbu, ktorá nereaguje na opakované injekcie kortikosteroidov.

Chemická synoviortéza sa vykonávala najčastejšie kyselinou osmičelou, ale možno ju považovať už za obsolétnu metódu.

Rádiosynoviortéza znamená podanie rádioizotopov do kĺbovej dutiny. Spravidla sa vykonáva na špecializovanom pracovisku s artrografickou kontrolou, aby bola stopercentná istota prítomnosti v kĺbe. Po aplikácii rádiofarmaka sa odporúča pokoj na posteli alebo priamo znehybnenie aspoň 3 dni, aby sa zabránilo unikaniu rádioizotopu do systémového obehu. Výber rádionuklidu závisí od maximálneho prenikania žiarenia beta vo vzťahu k veľkosti kĺbu.

Literatúra

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria form classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324.

2. Abouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis a systemic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 845–851.

3. Feldmann M, Brennan FM. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 397–440.

4. Keystone EC, Dinarello ChA. Mechanism of action of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheum* 2005; 32 (Suppl. 74): 1-47.

5. McQueen FM. The use of biologic in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) - The good news and the bad news. *Art NZ J Med* 1997; 27: 175–184.

6. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p 75) - Fc fusion protein. *N Eng J Med* 1997; 337: 141–143.

7. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Diseases* 2006; 65 (3): 328–334.

8. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (4): 1063–1074.

9. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1051–1065.

10. Smolen JS, Han C, Bala M et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1020–1030.

11. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh A et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26–37.

12. Furst DE, Weinblatt ME, Kavanaugh A et al. Improvement of the individual ACR components in ACR20 responders in an adalimumab (HUMIRA™) RA clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006; 48 (Suppl. 9): abstract 165.

13. Schiff MH, Breedveld FC, Weisman MH et al. Adalimumab plus methotrexate is safe and efficacious in patients with RA. Treated into 7 years of therapy. *EULAR* 2005, 44 (Suppl. III): 438.

14. Vencovský J, Tegzová D, Krafka K et al. Czech Society for Rheumatology guidelines for biological treatment with TNF blocking agents - supplement of standard treatment protocol in rheumatoid arthritis. *Čes Revmatol* 2004; 12: 20–29.

15. Smolen JS, Keystone EC, Emery P et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143–150.

16. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press: 2001.

autorka obrázkov:

doc. MUDr. Emilia Rovenská, CSc.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc. FRCP

Národný ústav reumatických chorôb,
Piešťany