

# Vybrané revmatologické choroby, diagnostika, terapie

Petr Němec

Revmatologická ambulance II. interní kliniky  
FN u sv. Anny v Brně



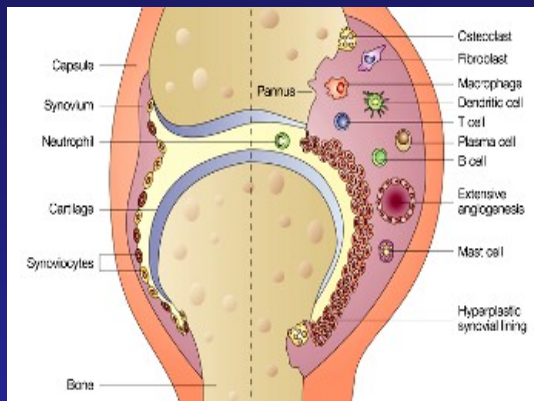
*Jacob Jordaens, Rodina Jordaens v zahradě, kolem 1621*

# Revmatoidní artritida (RA)

# Současná představa vývoje RA

Indukce imunitní odpovědi

Patologická zánětlivá reakce



Zevní prostředí

Bolest, zánět



Geny

Vyvolávající činitel

Destrukce



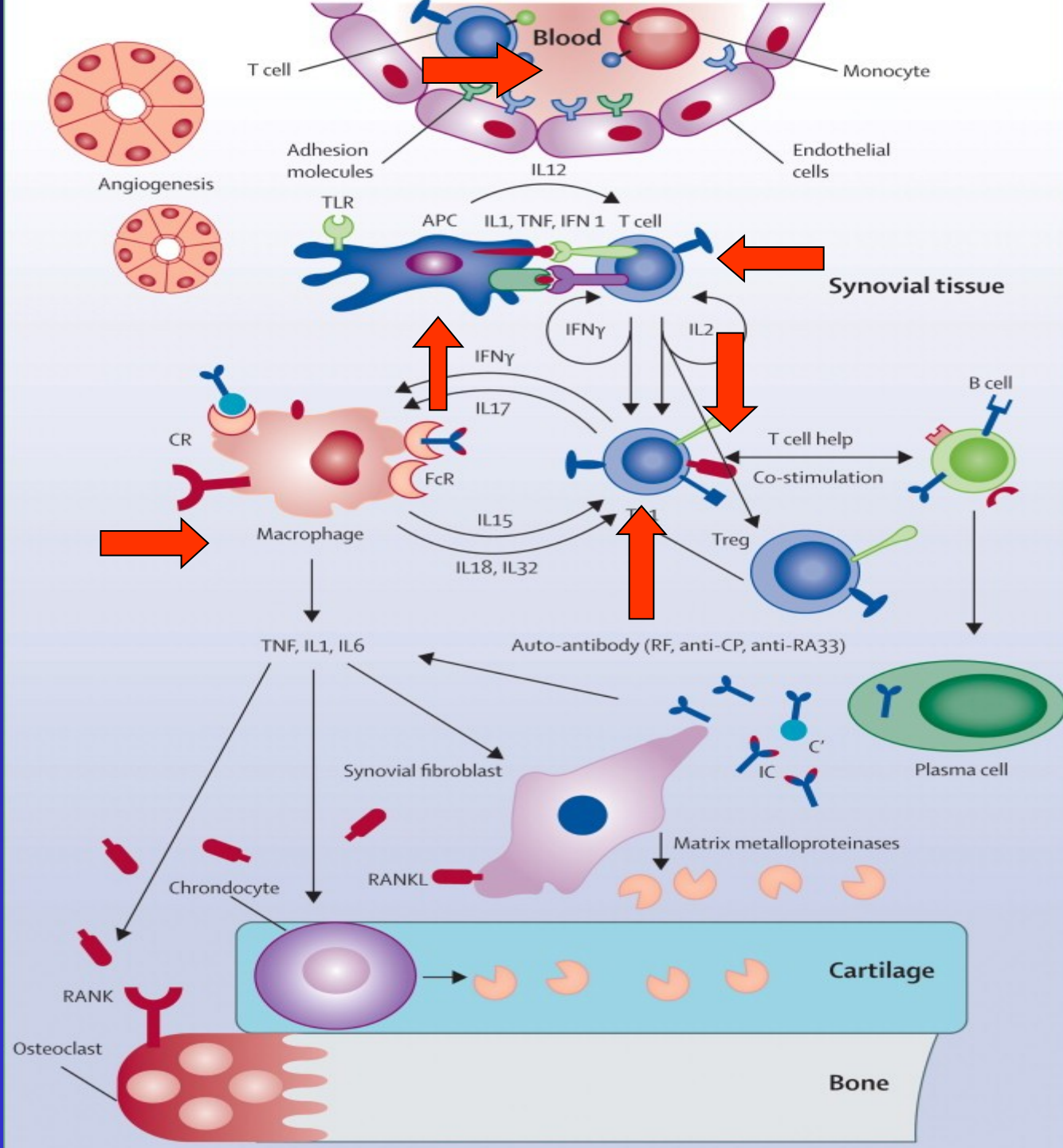
Anémie  
(až 60 % pacientů)

Únava

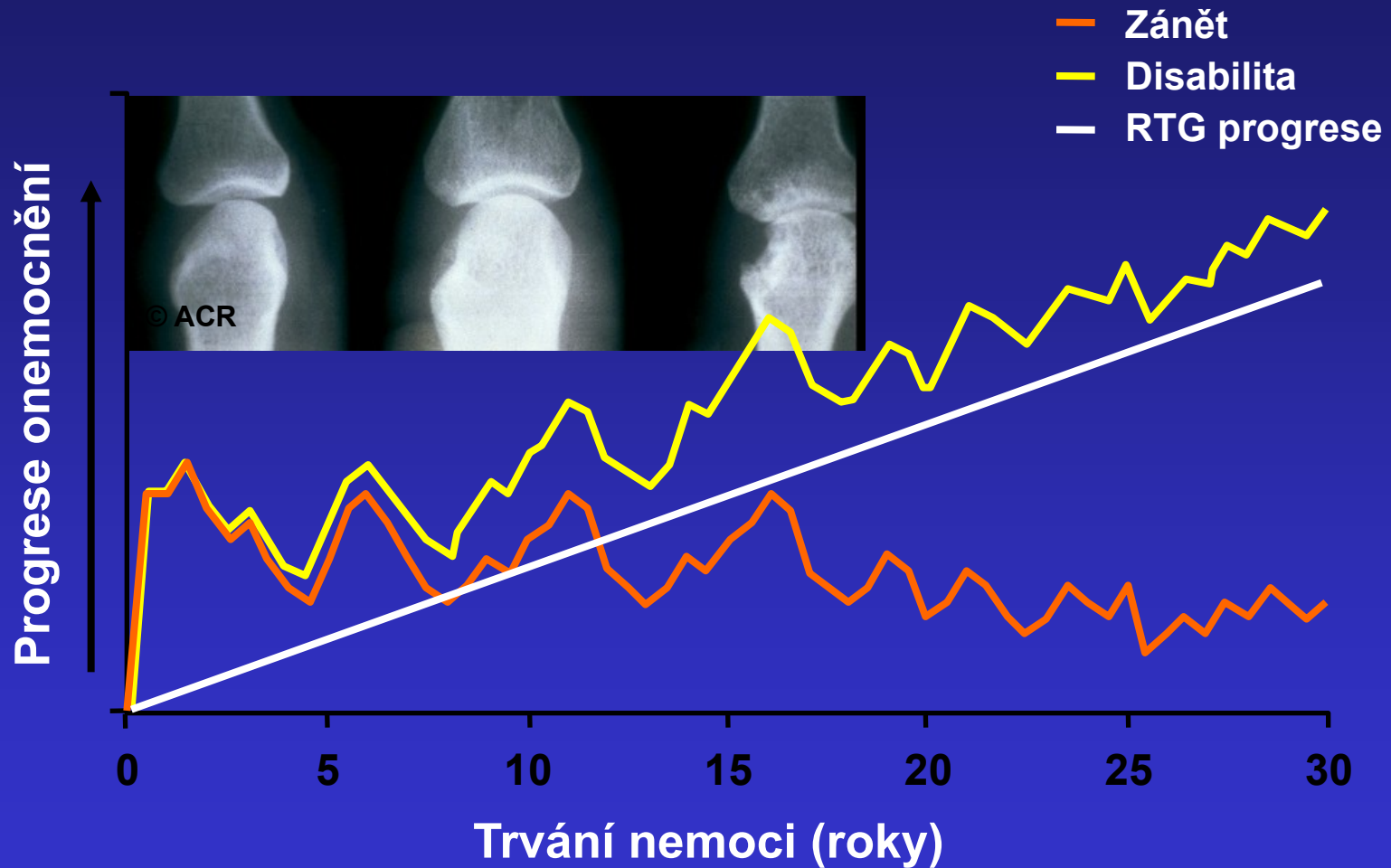
Kardiovaskulární choroby  
(až čtynásobné riziko)

Nádory  
(až dvojnásobné riziko vzniku lymfomu)

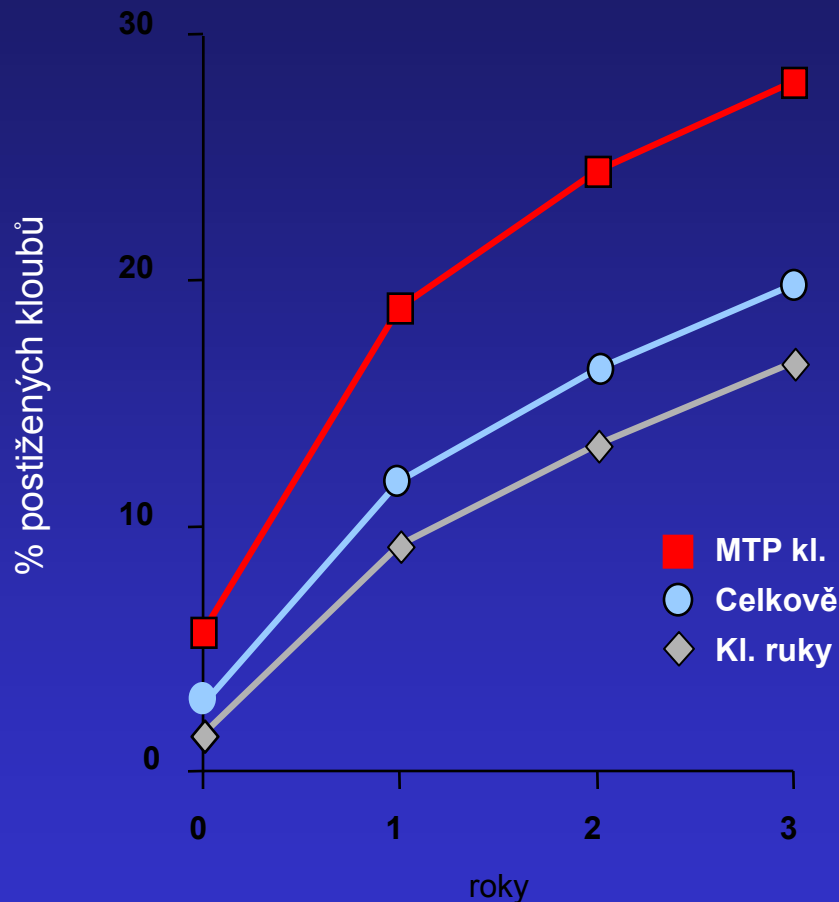
Osteoporóza



# Perzistující zánět vede k destrukci chrupavky a kosti



# Význam včasné inhibice radiografické progrese RA



- RTG progrese je rychlejší v průběhu prvního roku nemoci
- v 1. roce signifikantně výraznější RTG progrese RA než ve 2. a 3. roce
- až u 70 % pacientů vznikají v průběhu prvního roku nemoci ireverzibilní kostní eroze
- až u 93 % pacientů RTG abnormality během prvních 2 roků

van der Heijde DM et al. *J Rheumatol.* 1995; 22:1792–1796

van der Heijde DM et al. *Arthritis Rheum.* 1992 Jan;35(1):26-34

Fuchs HA et al. *J Rheumatol.* 1989; 16:585–591

# Epidemiologie

- Celosvětový výskyt
- Prevalence 0,5 – 2 %
- Incidence 1-2/10 000/rok u mužů, 2-4/10 000/rok u žen
- Poměr ženy : muži 2 - 4 : 1
- Začátek v jakémkoliv věku
  - u mužů s věkem narůstá
  - u žen maximum v 5. dekádě
- RA zkracuje život až o 10 roků
- U pacientů s RA až 10 x častější pracovní neschopnost
- Po 10 letech až u 50 % pacientů s RA disabilita

# Manifestace RA

- Kloubní projevy
- Začátek **plíživý** (55-70%) nebo **akutní** (8-15%) se systémovými příznaky
- Průběh **polycyklický** (70%), **monocyklický** (15-20%), **trvale progredující**
- **Časná RA** ( 2 roky), **pozdní RA** (kloubní deformity, mimokloubní postižení)
- Subjektivní příznaky kloubní (**kloubní bolest a ztuhlost**)
- Subjektivní příznaky celkové (pocit nemoci, únava, slabost, subfebrilie, úbytek hmotnosti, poruchy spánku, anxieta, deprese)
- Objektivní příznaky (**kloubní otok, palpační bolestivost, proteplení kůže, funkční omezení**)
- Nejčastěji postižené klouby (**MCP, PIP, RC**)
- Symetrická polyartritida



# Manifestace RA

- Časná (early) RA



# Manifestace RA

- Etablovaná RA



# Komplikace RA

- Pozdní RA
- Instabilita obratlů C<sub>p</sub>



Deformita knoflíkové dírky



Deformita labutí šije



Ruptura extenzorů

# Klasifikační kritéria ACR (Arnett 1987)

1. Ranní ztuhlost (trvající nejméně jednu hodinu)
2. Artritida tří nebo více kloubních skupin (PIP, MCP, RC, loket, koleno, kotník, MTP)
3. Artritida kloubů rukou (RC, MCP nebo PIP)
4. Symetrická artritida (současné postižení na obou polovinách těla)
5. Revmatoidní uzly
6. RF v séru (jakoukoliv metodou která je pozitivní u méně než 5 % zdravé populace)
7. Rentgenové změny na zadopředním snímku rukou a zápěstí (eroze, dekalcinace)

Pacient má RA, jestliže jsou pozitivní alespoň 4 kritéria, 1-4 kritérium musí trvat nejméně 6 týdnů

# Nová diagnostická kritéria pro RA

## Postižení kloubů artritidou

- 1 středně velký nebo velký kloub (0 bodů)
- 2 - 10 středně velkých nebo velkých kloubů (1 bod)
- 1 - 3 malé klouby (2 body)
- 4 – 10 malých kloubů (3 body)
- > 10 kloubů (alespoň jeden malý kloub) (5 bodů)

## Serologie

- negativní RF, negativní ACPA (0 bodů)
- nízce pozitivní alespoň jeden z testů (2 body)
- vysoce pozitivní alespoň jeden z testů (3 body)

## Trvání symptomů

- < 6 týdnů (0 bodů)
- > 6 týdnů (1 bod)

## Reaktanty akutní fáze

- normální FW, normální CRP (0 bodů)
- zvýšená FW nebo zvýšený CRP (1 bod)

Diagnóza RA  $\geq$  6 bodů

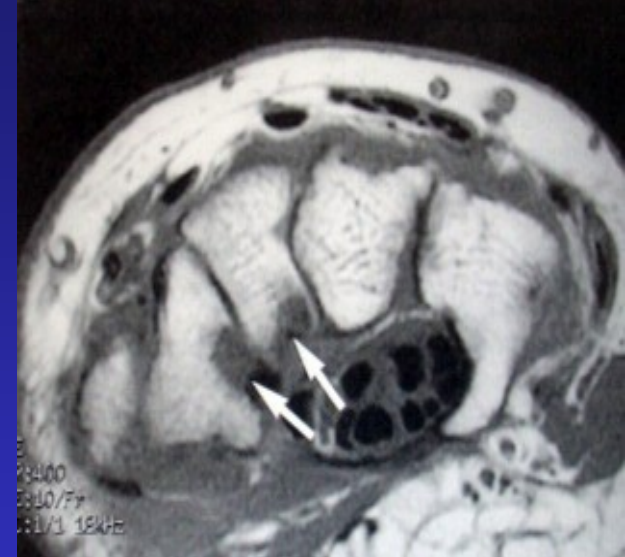
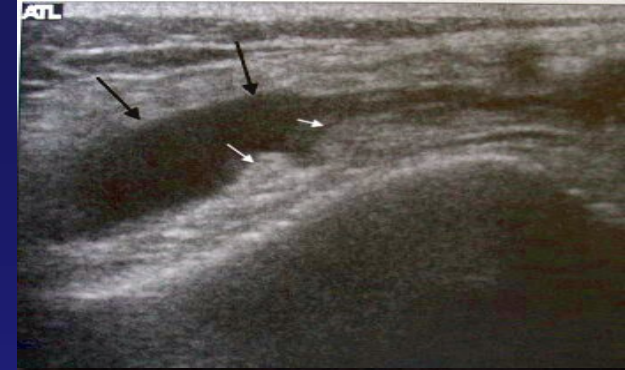
# Diagnostika RA

- **Laboratorní**

- Revmatoidní faktory (75 – 80 % pacientů s RA)  
Latex fixační test, nefelometrie, ELISA (IgG,A,M)
- anti CCP (ACPA) (protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu)  
senzitivita až 80 %, specificita až 98 %
- FW, reaktanty akutní fáze (CRP)
- KO (normo nebo hypochromní anemie, trombocytoza, leukocytoza)
- ELFO bílkovin (zvýšení alfa<sub>2</sub> a gamma gl.)
- ANA (33 – 52 %)
- elevace CIK
- cytomorfologie synoviálního výpotku (zánětlivý typ)

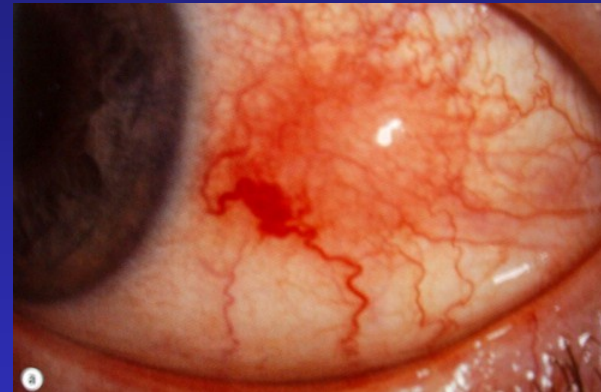
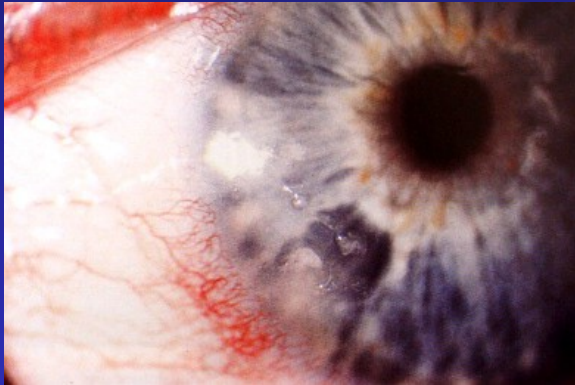
# Diagnostika RA

- Zobrazovací metody
  - RTG
  - USG
  - MRI

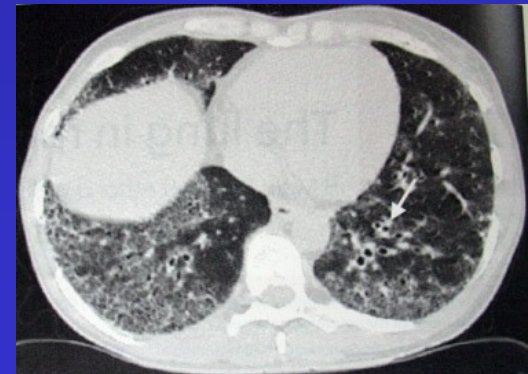


# Mimokloubní projevy RA

- **Oční** (skleritida, episkleritida, uveitida, katarakta, glaukom)



- **Plicní** (pleuritida, uzly, Caplanův sy, BOOP, IPF)





# Mimokloubní projevy RA

- **Kardiální** (Perikarditida, myokarditida, endokarditida, koronaritida, akcelerace AS)
- **Hematologické** (Anemie, trombocytoza, eozinofilie, Feltyho sy)
- **Hepatální** (elevace transamináz)
- **Neurologické** (senzoricko-motorická neuropatie, kompresivní sy)
- **AA amyloidoza**
- **Revmatoidní vaskulitida**



# Terapie RA

- Cíle terapie RA
  - potlačení aktivity choroby
  - zpomalení nebo zábrana vzniku strukturálních změn
  - udržení nebo zlepšení funkce kloubů
  - udržení nebo zlepšení kvality života
- Farmakologická
- Nefarmakologická
- Chirurgická

# Farmakoterapie RA

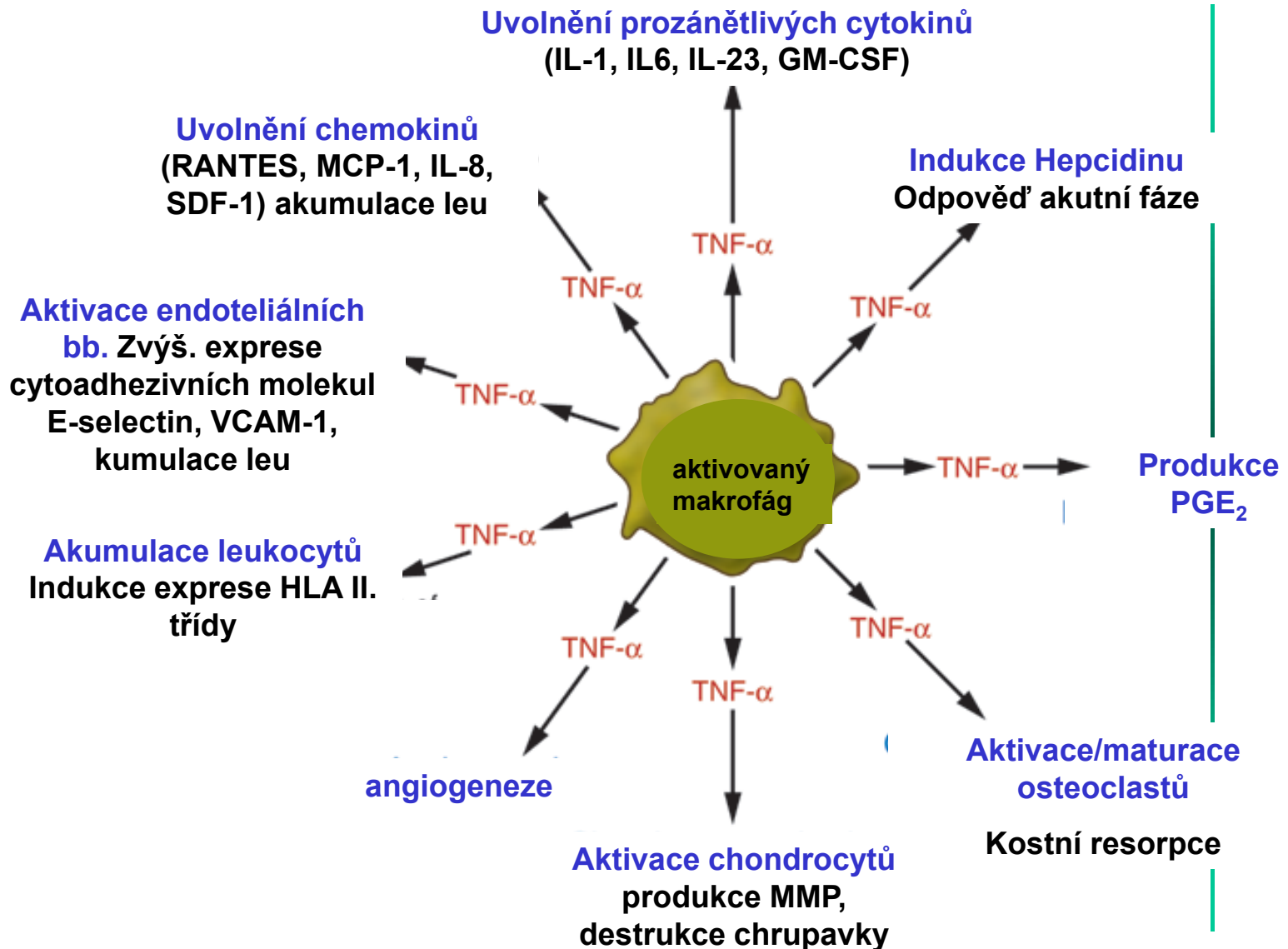
## Symptomy modifikující léky

- NSAIDs (protizánětlivý, analgetický ,antipyretický efekt)
- Analgetika

## Chorobu modifikující léky (DMARDs)

- snižují zánětlivou aktivitu
- zlepšují funkci
- brzdí rentgenovou progresi
- Metotrexát, Leflunomid, Sulfasalazin, antimalarika (Hydroxychlorochin), injekční zlato, cyklosporin A, azathioprin
- Časně nasazení, kontinuální podávání, agresivnější DMARDs u aktivních forem, kombinace DMARDs
- Glukokortikoidy
  - celkové podání (bridging effect)
  - intraartikulární podání
  - lokální podání

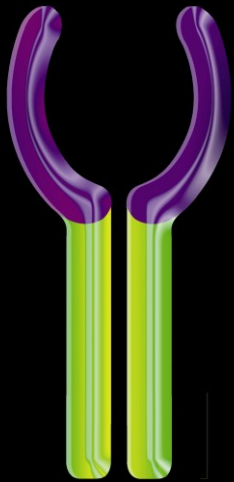
# Role TNF $\alpha$ v patogenezi RA



# Anti-TNF $\alpha$ terapie

**Etanercept  
(Enbrel)**

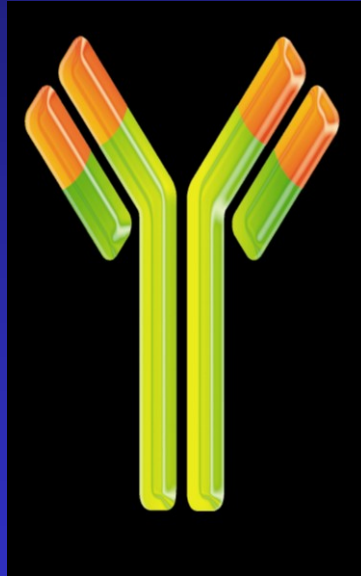
Receptor



Rekombinantní receptor/Fc  
fúzní protein  
(sTNF-RII/Ig)

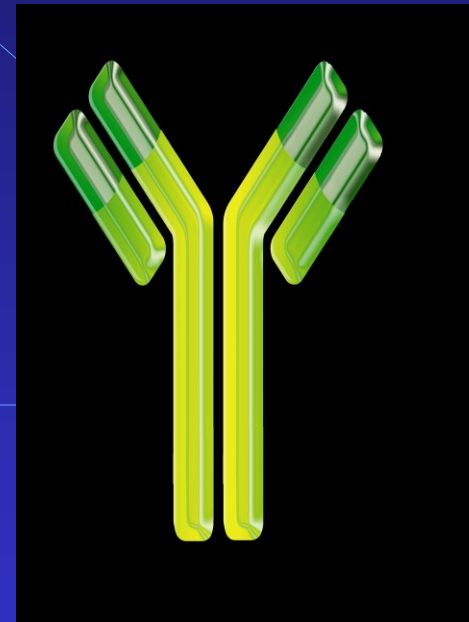
**Infliximab  
(Remicade)**

Fab



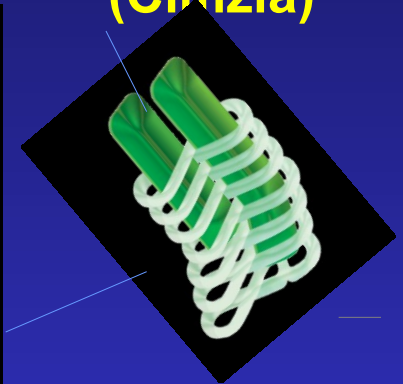
IgG1  
Fc

**Adalimumab  
(Humira)**



**Certolizumab  
pegol  
(Cimzia)**

Fab



PEGylovaný  
Fab fragment  
2 × 20 kDa PEG

---

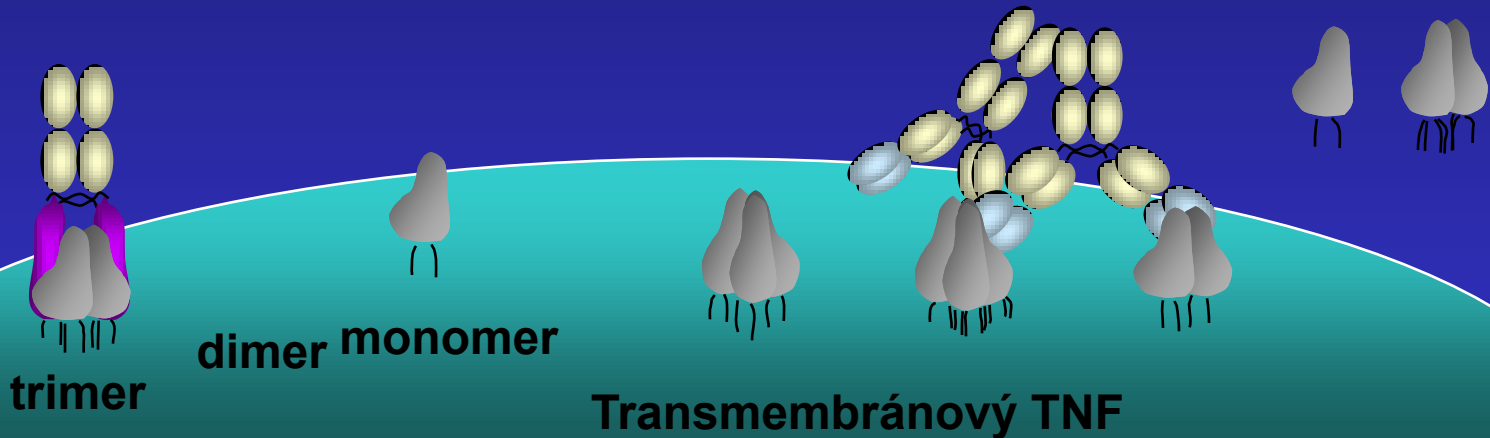
Monoklonální protilátka IgG1

# Mechanismus účinku TNF $\alpha$ inhib.

Etanercept  
sTNF-RII/Ig



Infliximab, adalimumab  
mAb IgG1



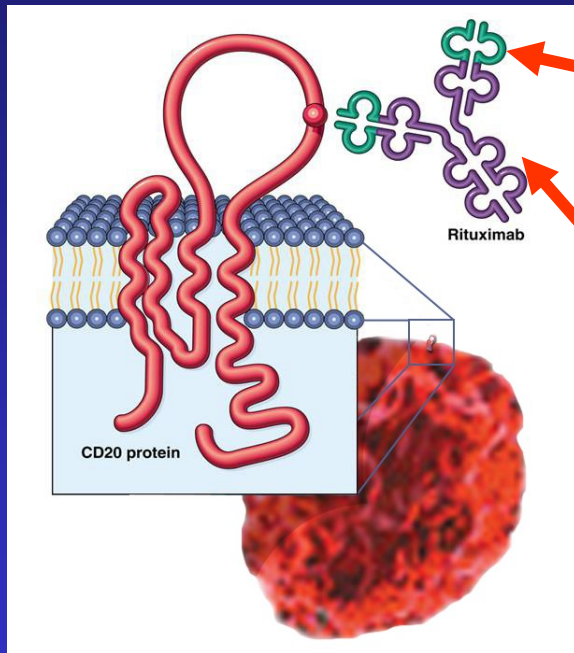
ETA váže solubilní TNF $\alpha$ , neváže transmembr.  
vázaný TNF $\alpha$ , váže rovněž lymphotoxin- $\alpha$  (TNF $\beta$ )

mAb se váží na solubilní i  
transmembránově vázaný  
TNF $\alpha$



# Biologická léčba RA

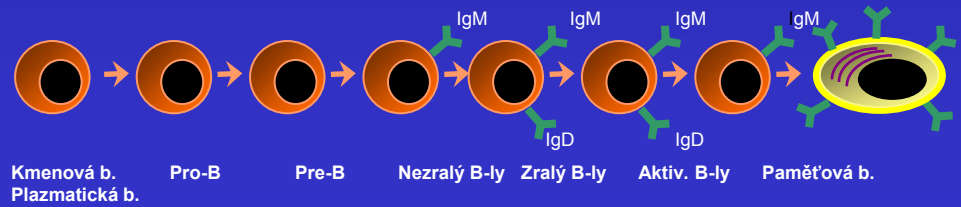
## Rituximab



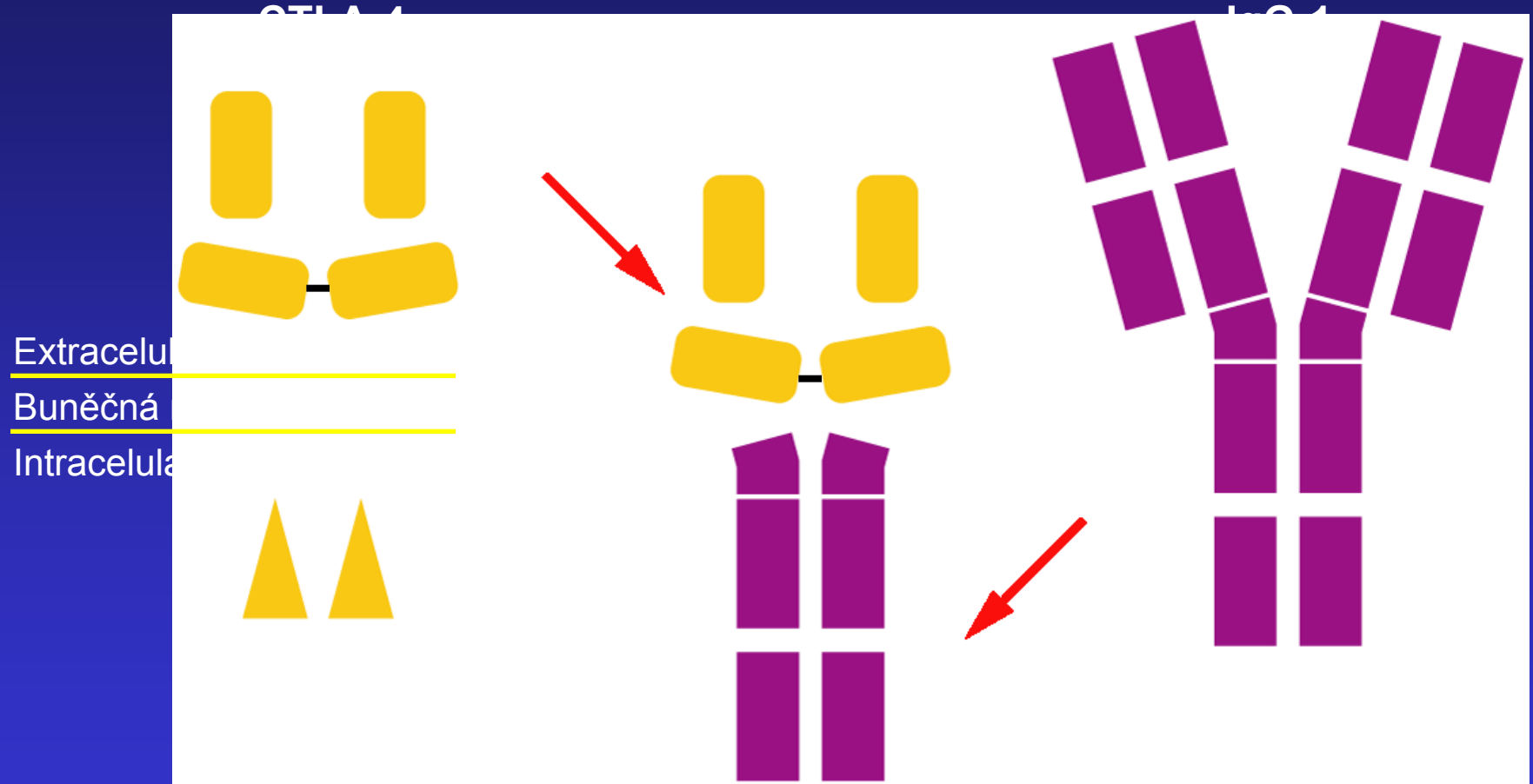
Variabilní oblast  
izolovaná s myších  
anti-CD20 protilátek  
(fragment IDEC-2B8)

Humánní IgG1 a  
 $\kappa$ -konstantní  
oblasti

### Exprese CD20 v průběhu maturace B-lymfocytů



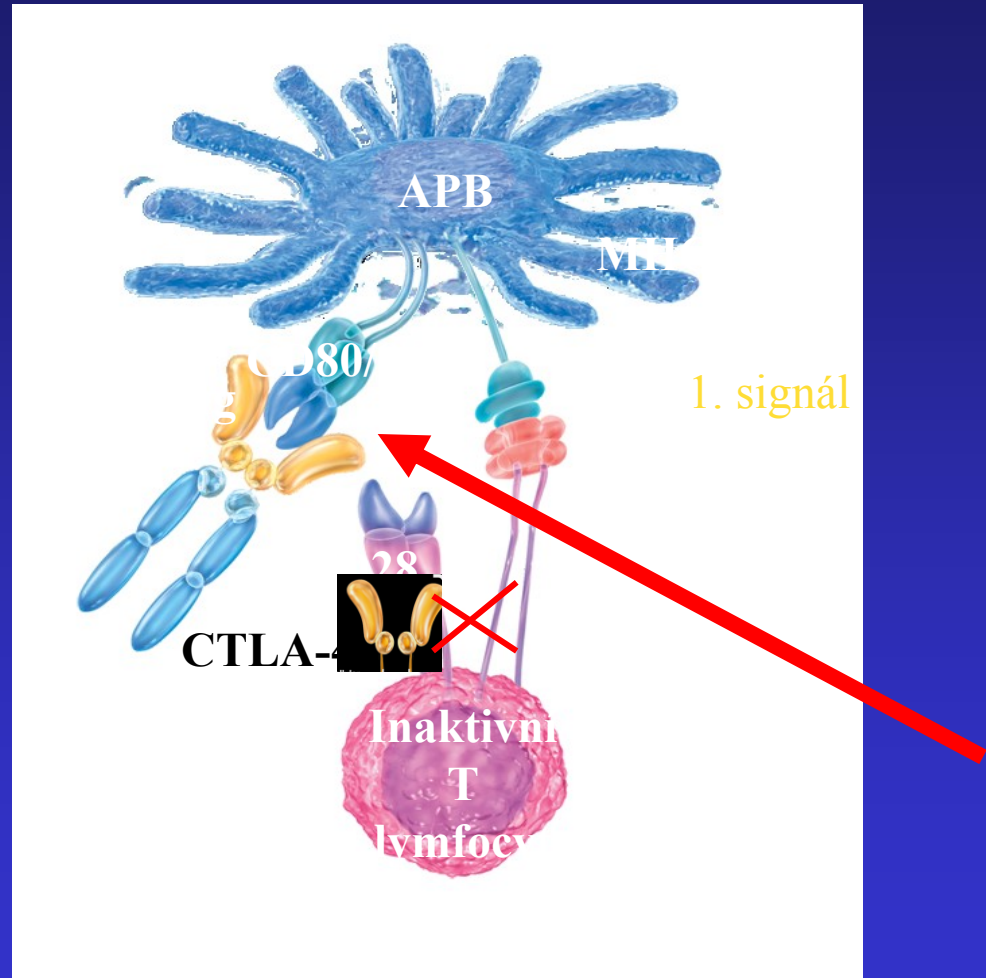
# Abatacept (CTLA-4Ig)



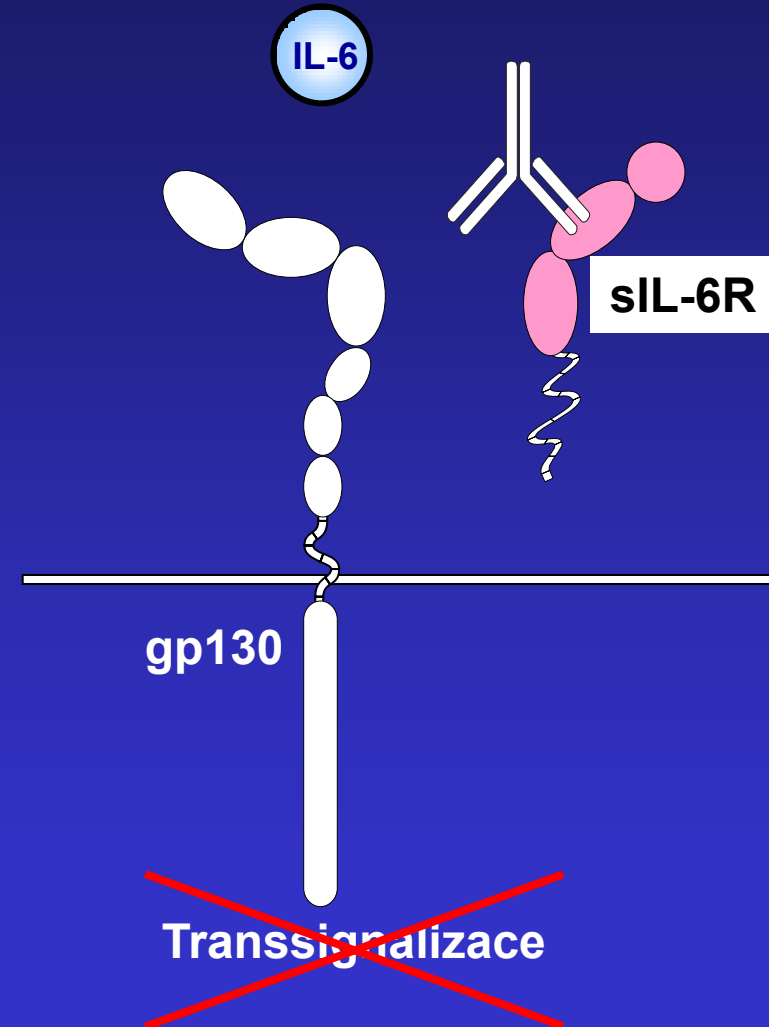
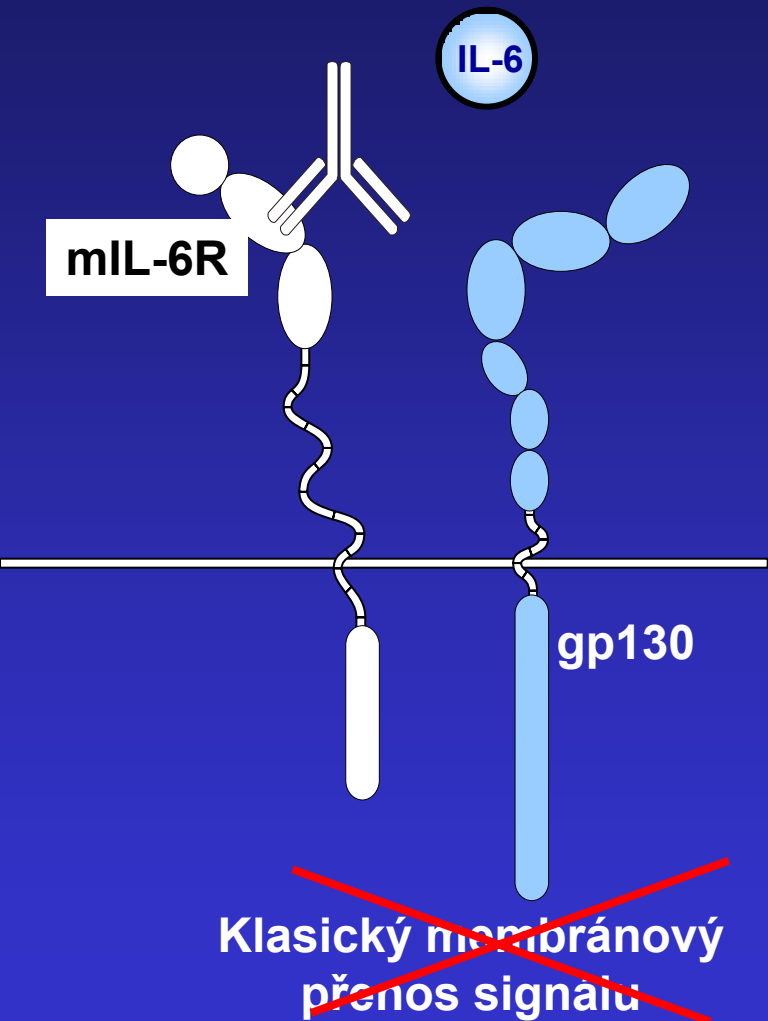
rekombinantní lidský fúzní protein složený z CTLA-4 molekuly a modifikované Fc domény IgG-1



# Abatacept (CTLA-4Ig)



# Inhibice přenosu signálu IL-6R (vazba na mIL-6R a sIL-6R)



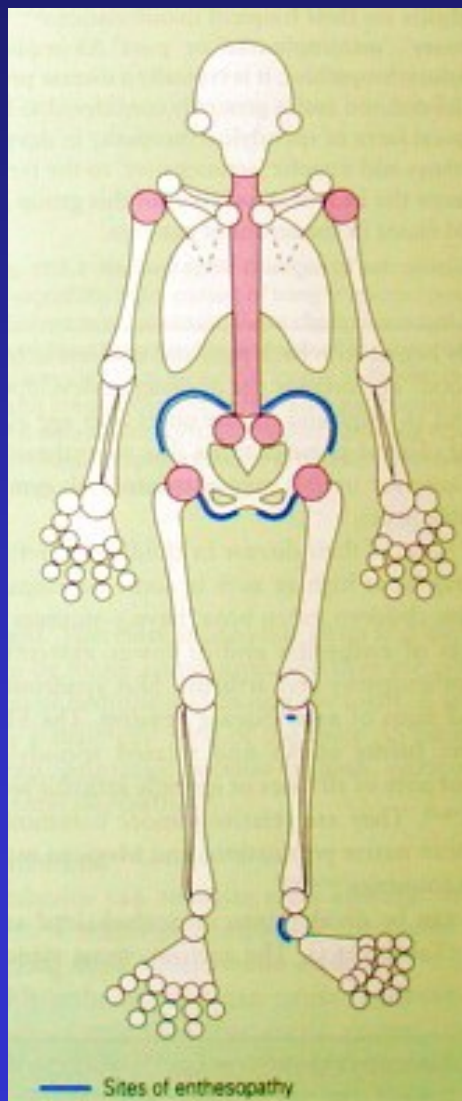
# Nefarmakologická léčba RA

- Režimová opatření, imobilizace
- Pohybová léčba
- Fyzikální léčba
- Radioterapie
- Chirurgická léčba
  - Rekonstrukce šlach a ligament
  - Artroplastika
  - Artrodéza
  - Synovektomie, debridement chrupavky, laváž kloubní
  - Osteotomie
  - Kloubní náhrady
  - Dekomprese míchy, nervů

# Spondylartritidy

# Obecná charakteristika spondylartritid

- Kombinace zánětlivého postižení kloubů (artritida) a páteře (spondylitida, sakroiliitida)
- Entezitida, daktylitida
- Mimokloubní postižení (psoriáza, uveitida, střevní zánět)
- Chybění RF (seronegativita)
- Účast infekce v patogenezi
- Asociace s **HLA B 27**



**Nediferencovaná  
SpA**

**Psoriatická  
artritida**

**Ankylozující  
spondylitida**

**Akutní  
přední  
uveitida**

**“Juvenilní SpA”**

**SpA  
asociovaná  
s Ulcerosní kolitidou/  
Crohnovou chorobou**

**Reaktivní  
artritida**

# Spondylartritidy a HLA B 27

Onemocnění	Prevalence
AS	Až 97 %
ReA	40 – 80 %
Juvenilní SpA	70 %
Enteropatická SpA	35 – 75 %
PsA	40 – 50 %
Nediferencovaná SpA	70 %
Akutní přední uveitida	50 %

# Distribuce HLA-B27



Prevalence AS  
Prevalence SpA



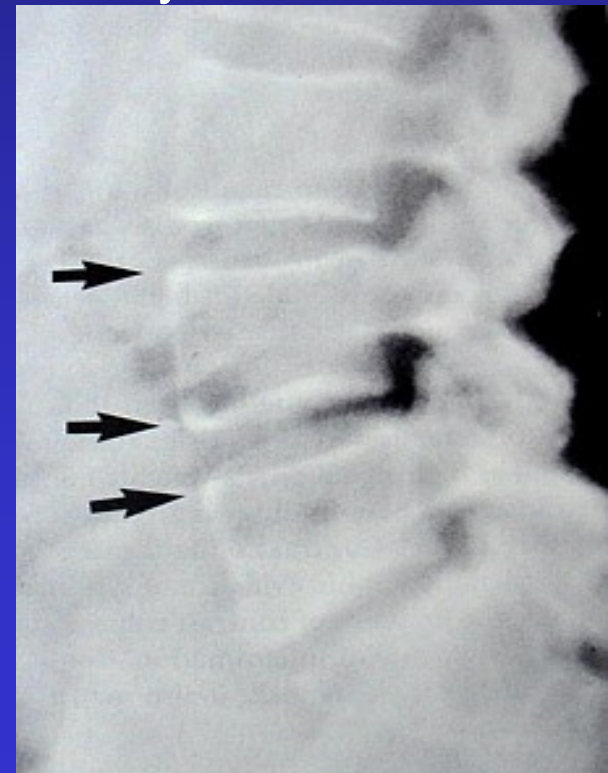
# Ankylozující spondylitida (AS) Bechtěrevova choroba

- **Epidemiologie**

- Prevalence 0,1 - 1,4 %
- Poměr muži : ženy 2 - 3 :1
- Nejčastější vznik 17 - 35 let, začátek po 35 roce vzácný
- Zpoždění dg. 5 - 9 let

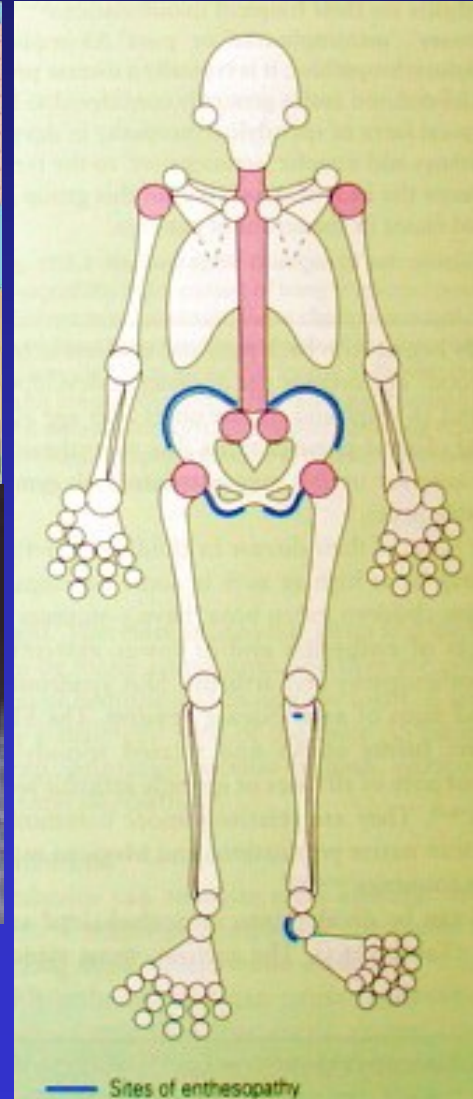
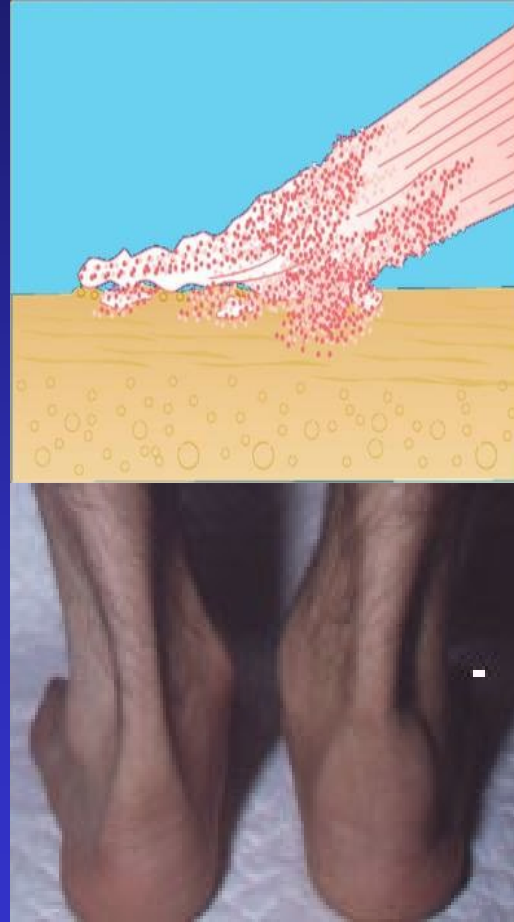
- **Etiologie a patogeneze**

- infekce
- 60 % pacientů s SpA má zánětlivé střevní léze
- převaha CD8+ lymfocytů
- asociace s HLA B 27, HLA B 60
- familiární výskyt (20 x vyšší riziko u přímých příbuzných)
- primární léze (entezitida, spondylitis anterior)



# Manifestace AS

- Zánětlivá bolest zad (Modifikovaná kritéria pro zánětlivou bolest zad, Rudwaleit et al v tisku)
- Ranní ztuhlost > 30 min
- Zlepšení po rozcvičení, ne v klidu
- Vzbuzení ve 2. polovině noci
- Alternující bolest v hýždích
- 2/4 kritérií (senzitivita 70 %, specificita 81 %)
- Epizodická později perzistující artritida (koleno, kyčel)
- Entezitida
- Omezení pohyblivosti páteře
- Mimokloubní manifestace (iridocyklitida (uveitida), aortitida, aortální insuficience, převodní poruchy srdce, IPF, AA amyloidóza, spondylodiscitida, osteoporóza, fraktury obratlů, C1-2 instabilita



# Diagnostický algoritmus pro časnou AS

chronický low back pain



zámětlivý back pain



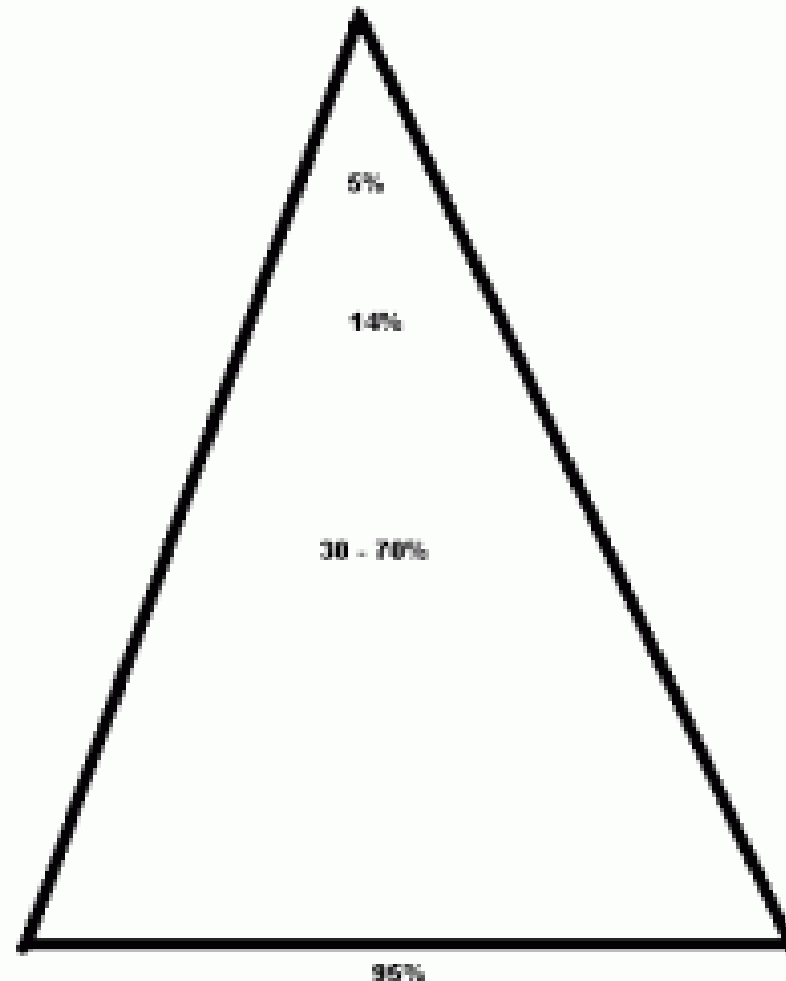
klinické symptomy SpA  
(entezitida, rodinná anamnéza,  
uveitida, asym. artritida, bolest v  
hyždích, odpověď na NSA)



HLA B 27<sup>+</sup>



zobrazovací metody (rentgen, MRI)



# Klasifikační kritéria AS modifikovaná New Yorská kritéria , 1984

- **Klinická**
  - Zánětlivá bolest zad
  - Omezení dechových exkurzí pod normu danou věkem a pohlavím
  - Omezení rozsahu pohybu bederní páteře ve dvou osách
- **Rentgenová**
  - Jednostranná sakroiliitida III,IV.st.
  - Oboustranná sakroiliitida II-IV.st.

Diagnóza vyžaduje splnění jednoho klinického a jednoho RTG kritéria

# Diagnostická kritéria ASAS pro axiální SpA (pro pacienty s chronickou bolestí zad vzniklou před 45 rokem)

- Chronická bolest zad trvající  $\geq 3$  měsíce, vzniklá  $< 45$  rokem

Sakroiliitida (RTG, MRI)

+

$\geq 1$  SpA charakteristiky

nebo

HLA B 27

+

$\geq 2$  ostatní SpA charakteristiky

- Zánětlivá bolest zad
- Artritida
- Entezitida
- Uveitida
- Daktylitida
- Psoriáza
- M.Crohn/kolitida
- Dobrá odpověď na NSAIDs
- RA SpA
- HLA B27
- Elevace CRP

SI-tida na zobr. metodách

- Aktivní (akutní) záněť SI na MRI
- Definitivní RTG SI-tida dle NY

# Klinické vyšetření

BASMI (Bath AS Metrology Index)

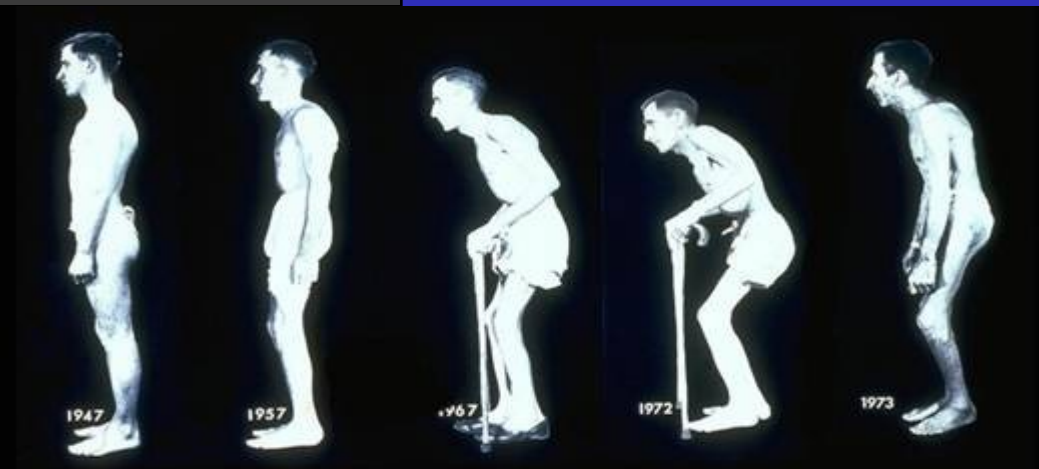
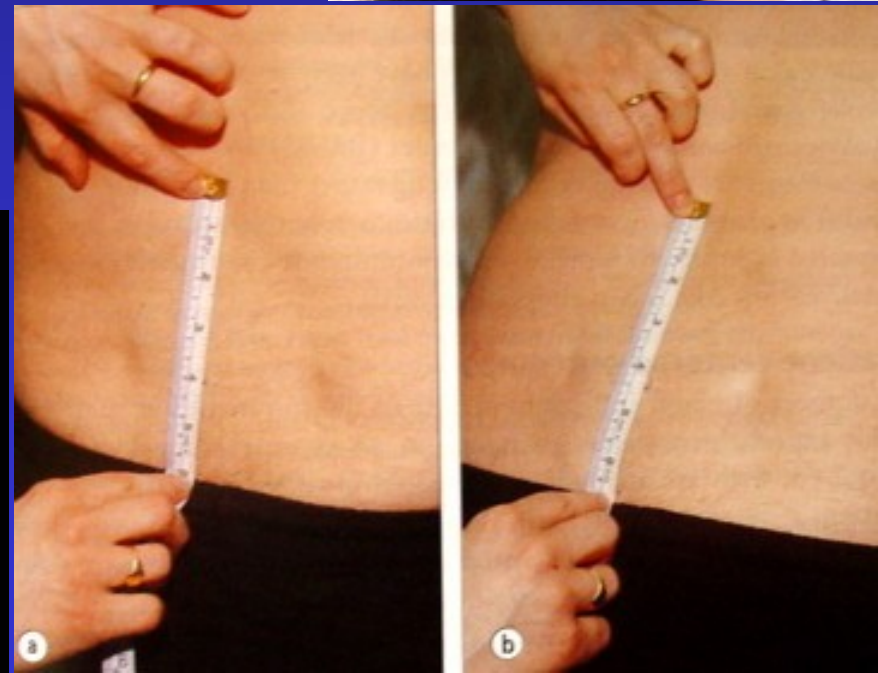
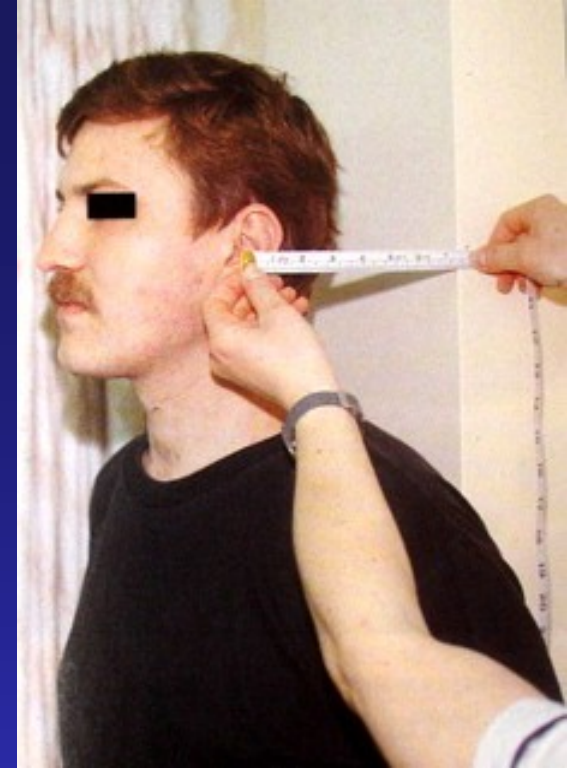
- Lateroflexe páteře
- Schoberova distance
- Tragus-zed'
- Intermaleolární vzdálenost
- Rotace C páteře

Espanze hrudníku

MASES (Maastricht AS Enthesitis score)

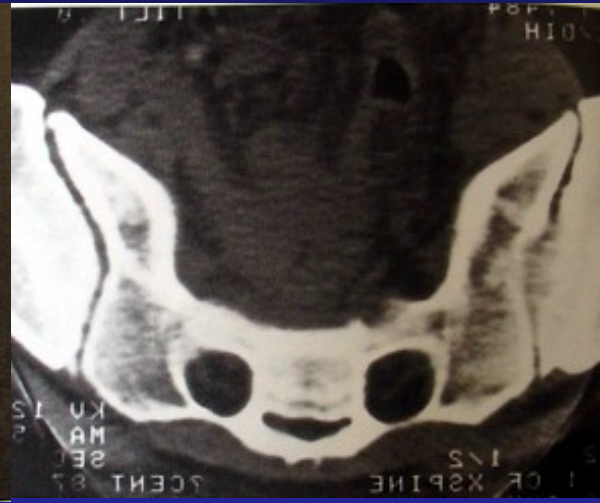
Kloubní nález

Daktylitida



# Diagnostika AS

- Zobrazovací metody
- RTG
- MRI
- USG
- CT

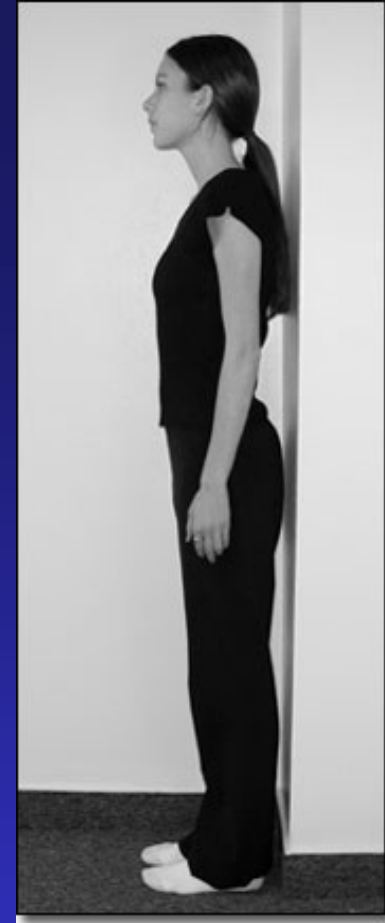






# Terapie AS

- Nefarmakologická (režimová opatření, nácvik vzpřímeného držení těla, cvičení, fyzikální terapie)
- Balneoterapie
- Farmakologická
  - NSAIDs, analgetika
  - Glukokortikoidy (intraartikulární, intralezionální)
  - DMARDs (Sulfasalazin)
  - Biologická léčba
- Chirurgická léčba



# Psoriatická artritida

- Artritida spojená s psoriázou
- Prevalence PsA 0,1 %
- Prevalence Ps 1 – 3 %
- Prevalence artritidy u psoriazy 5 - 8 %
- Podskupiny PsA dle Molla a Wrighta, 1973
  - postižení DIP
  - Mutilující forma
  - Asymetrická oligoartritida
  - Symetrická polyartritida
  - axiální forma

Ps před PsA 75 %

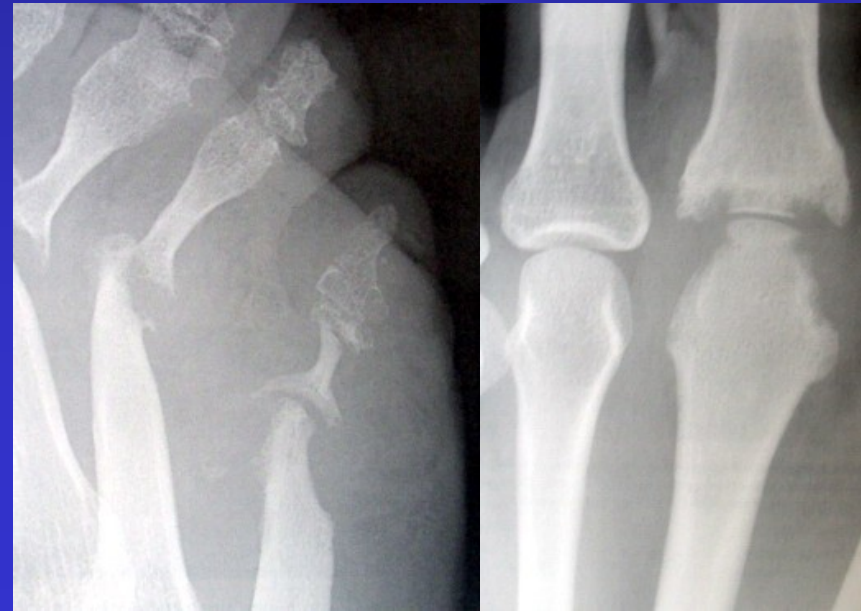
Současně 11 - 15 %

PsA před Ps 10 – 20 %



# Diagnostika PsA

- Anamnéza
- Klinické vyšetření
- Laboratorní (FW (50 %), CRP, KM, ANA, anti-CCP (7 %), HLA Cw6, B13,17, 38, 39, 27, MICA cytomorfolgie synoviální tekutiny – zánětlivý typ)
- Zobrazovací metody (RTG, USG, CT, MRI)



# Psoriatická artritida - terapie

- Nefarmakologická (režimová opatření, nácvik vzpřímeného držení těla, cvičení, fyzikální terapie)
- Balneoterapie
- Farmakologická
  - NSAIDs, analgetika
  - Glukokortikoidy (intraartikulární, intralezionální)
  - DMARDs (Metotrexát, Leflunomid, Cyklosporin A, Sulfasalazin)
  - Biologická léčba (etanercept, infliximab, adalimumab)
- Chirurgická léčba

# Reaktivní artritida

- Artritida imunologický podmíněná, vznikající v návaznosti na vzdálenou infekci organismu (gastrointestinální, urogenitální, respirační, kožněslizniční)
- Asociace s *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis*, *typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*
- Mimokloubní projevy
  - kožní a slizniční (keratoderma blenorrhagicum, circinátní balanitida)



# Reaktivní artritida

- Postižení oka (uveitida, konjunktivitida)
- Gastrointestinální (bolest, průjmy, nauzea, zvracení)
- Kardiální (karditida)
- Renální (proteinurie, mikrohematurie, IgA nefropatie)



## Terapie

- Antibiotika
- NSA
- DMARDs (Sulfasalazin, metotrexát)
- Glukokortikoidy (celkově, intraartikulárně)

# Osteoartroza

# Definice a epidemiologie OA

- Převážně degenerativní kloubní onemocnění spojené s destrukcí kloubní chrupavky a reparačními snahami organismu v podobě osteosklerozy a tvorby osteofytů
- Výskyt narůstá s věkem
- Postihuje především váhonosné klouby a drobné klouby rukou a nohou
- Častěji postihuje některé klouby (ruce, kolena, kyčle) než jiné loket, zápěstí, hlezno)
- Heterogenní onemocnění
- Prevalence 12,1 % , nad 65 let > 50 % , nad 75 let > 80 %
- Incidence OA rukou 100/100 tis., kyčle 88/100 tis., kolena 240/100 tis.
- Primární (Idiopatická)
- Sekundární
  - metabolické choroby (dna, chondrokalcióza, ochronóza, hemochromatóza)
  - anatomické (kongenitální dysplázie kyčle, hypermobilita)
  - traumatické (traumata, operace)
  - zánětlivé (RA, septická artritida)



# Rizikové faktory OA

- **Systémové**
  - Dědičnost (OA dr.kl. Rukou u žen)
  - Obezita (gonartroza)
  - Hypermobilita
  - DM
  - Hypertenze
  - hyperurikemie
- **Lokální**
  - Trauma
  - Tvar kloubu (kongenitální dysplázie)
  - Sport (kontaktní sporty)
  - Profese (kolena u horníků, dokařských dělníků, kyčle u pracovníků v zemědělství)

# Manifestace OA

- **Subjektivní příznaky**
  - Bolest námahová, startovací
  - Ztuhlost do 30 min
  - Ztráta hybnosti
  - Instabilita kloubu
  - Ztráta funkce a handicap
- **Objektivní**
  - Zhrubění kloubní kresby a drásoty
  - Otok měkkých tkání a výpotek
  - Deformity
  - Omezení pasivní hybnosti



# Diagnostika OA

- Anamnéza
- Klinické vyšetření
- Laboratorní (cytomorfologie a mikroskopie synoviální tekutiny)
- Biochemické markery degradace chrupavky (COMP – cartilage oligomeric protein)
- Zobrazovací metody (RTG, USG, MRI, scinti  $^{99m}\text{Tc}$  metylenbisfosfonát)



# Terapie OA

- **Nefarmakologická** (edukace, režimová opatření, RHB, ergoterapie, fyzikální terapie)
- **Farmakologická**
  - symptomatická s krátkodobým účinkem (Analgetika, NSAIDs, i.a. glukokortikoidy)
  - symptomatická s dlouhodobým a perspektivně strukturu modifikujícím účinkem (DMOADs) (chondroitin sulfát, glukosamin sulfát, k. hyaluronová, diacerhein)
- **Chirurgická**
  - ochrana kloubního povrchu (abraze, laváž, debridement)
  - osteotomie
  - náhrady kloubů

# Systemový lupus erythematoses (SLE)

- Autoimunitní systémové onemocnění
- Kůže, klouby, srdce, cévy, CNS, ledviny
- Etiologie neznámá
  - genetické faktory (HLA A1-B8-DR3, C4, C4-B1, C2-1Q, BfS)
  - zevní faktory (Herpetické viry – EBV, CMV, retroviry)
- Patogeneze – hyperreaktivita B-ly a produkce orgánově nespecifických autoantilátek
  - ANA, anti ds-DNA, anti-ENA (anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB), antifosfolipidové autoantilátky (ACLA, anti-B2-GP1)
- Incidence 1-10/100.000/rok
- Prevalence 20-30/100.000
- Ženy ve fertilním věku
- Morfologie vaskulitida a vaskulopatie

# SLE - klinické projevy

- **Kůže** (80 %)
  - akutní kožní LE (30 – 40 %) „**motýlový erytém**“ a „morbiliformní rozsev“ po oslunění
  - subakutní kožní LE (10 – 15 %) „papulo-deskvamační ložiska“ nejizvící se
  - chronický kožní LE (1 – 20 %) „diskoidní forma“ jizvící se
- **Srdce** (30 – 50 %) perikarditida, myokarditida, endokarditida, vaskulitida
- **Plíce** - pleuritida, akutní pneumonitida, krvácení do alveolů, intersticiální pneumonitida, IPF, plicní hypertenze
- **Ledviny** (35 – 75 %) WHO klasifikace: I. Normální nález, II. mezangiální GN, III. fokálně proliferativní GN, IV. difuzně proliferativní, V. membranozní GN
- **CNS** – organický psychosyndrom, CMP, epilepsie, poruchy mozkových nervů , transverzální myelopatie
- **Hematologie** – anemie, leukopenie, lymfopenie, trombocytopenie, „lupus antikoagulans“, prodloužení aPTT, antifosfolipidové autoprotiátky
- **Klouby** – artralgie, neerodující Jacoudova artritida s vývojem deformit



# SLE - diagnóza

- **Laboratorní nálezy** (FW, reaktanty akutní fáze, autoprotiátky, komplement C3, C4, CH 50)
- **Diagnostická kritéria SLE** (1982) (1. motýlový erytém, 2. diskoidní kožní LE, 3. fotosenzitivita, 4. ulcerace dutiny ústní, 5. artritida, 6. serozitidy, 7. lupusová GN, 8. neurologické postižení, 9. hematologické změny, 10. imunologické změny (anti ds-DNA, anti-Sm), 11. ANA  
(4 a více z 11 kritérií současně nebo postupně)
- **Terapie**
  - **specifická** (glukokortikoidy, antimalarika, methotrexát, cyklofosfamid, cyklosporin A, azathioprin)
  - **symptomatická** (léčba orgánového postižení)



# Polymyozitida/dermatomyozitida

- Chronické systémové autoimunitní zánětlivé onemocnění příčně pruhovaných svalů
- **Etiologie** neznámá
- **Imunopatogenetický mechanismus** vývoje onemocnění u **geneticky predisponovaných** jedinců
- asociace s systémovou sklerózou, SLE, Sjögrenův syndrom, RA
- Existence zevního spouštěcího faktoru (léků, toxinů a infekce)
- **Autoprotilátky** (antisyntetázové autoprotiátky (anti-Jo1), anti-PM-Scl, anti-Mi-2)
- **Incidence** 2–10/milion obyvatel/rok
- Maximální výskyt ve středním dospělém věku a v dětství
- **Ženy 2,5x častěji** postiženy než muži
- 15 – 20 % je asociováno s **maligním onemocněním**

# PM/DM – klinické projevy

- **Úvodní příznaky** - subfebrilie až horečky, artralgie, artritidy, nechutenství, váhový úbytek, Raynaudův fenomen
- **Svalová slabost**, obvykle symetricky postihující proximální svalové skupiny končetin a svalovinu trupu a krku, vývoji svalových atrofií, **myalgie** (50 %)
- **Kožní změny** - Gottronovy papuly na rukou, heliotropní raš nebo tzv. ruce mechanika
- **Plicní postižení** - aspirační pneumonie, rychle progredující difuzní alveolitida, ARDS, plicní hypertenze, infekce oportunními mikroorganismy (Pneumocystis carinii, pleuritida
- **Postižení srdce** - poruchy srdečního rytmu (levý přední hemiblok, blokáda pravého Tawarova raménka, AVB 1 – 3. stupně, změny připomínající vývoj akutního infarktu myokardu na EKG), myokarditida, akutního infarkt myokardu
- **Polykací potíže** (10 – 15 %)
- **Postižení ledvin** - proteinurie, nefrotického syndromu.
- **Raynadův fenomén**
- **Artralgie, artritidy**

# PM/DM - diagnóza

- **Diagnostická kritéria dle Bohana a Petera (1975)**
  1. Proximální, symetrickou svalovou slabost progredující týdny až měsíce s nebo bez svalových bolestí
  2. Svalová biopsie - nekróza svalových vláken, mononukleárního zánětlivý infiltrát s perifascikulární atrofií nebo bez ní
  3. zvýšené sérové hladiny CK, myoglobinu, aldolázy
  4. EMG změny - multifokální elektromyografické myopatické změny se zvýšenou inzerční aktivitou spontánními potenciály nebo bez nich
  5. typickou kožní vyrážku charakterizující dermatomyozitidu

Diagnóza jistá 4 (vyrážka + 3), pravděpodobná 3 (vyrážka + 2)

Senzitivita 70 % při definitivní a 20 % při pravděpodobné diagnóze

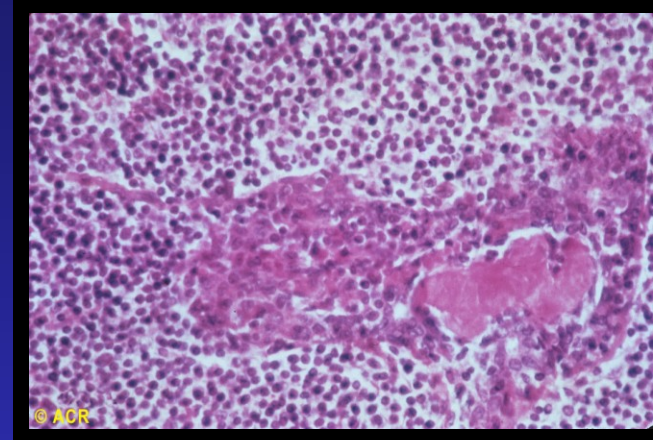


# PM/DM - terapie

- Glukokortikoidy
- Imunosupresiva (metotrexát, azathioprin, cyklosporin A, takrolimus, cyklofosfamid, chlorambucil, mykofenolát mofetyl)
- Vysokých dávky intravenózních imunoglobulinů
- Plazmaferéza
- Celotělové ozáření, ozáření lymfatických uzlin
- Biologická terapie (eculizumab, rituximab, interferon-beta)
- Pohybová léčba
- Chirurgická léčba (podkožní kalcifikace)

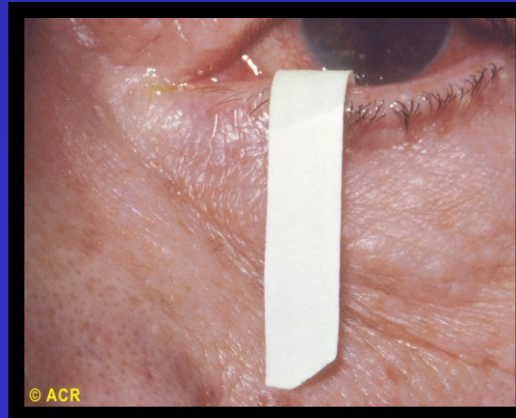
# Sjögrenův syndrom

- Autoimunitní systémové onemocnění
- Zánět a destrukce **exokrinních žláz** (slinné, slzné, potní, pankreas, bronchy) „**suchý syndrom**“
- **Etiologie** neznámá
  - genetické faktory (HLA-B8, DR3, DR4, DRW-52)
  - zevní faktory (sialotropní viry (EBV, HCV, HIV))
- Asociace s RA, SLE, PM, systémovou sklerózou)
- Maximální výskyt **15 – 64 let**
- **9x častěji ženy**
- **Morfologie** – difuzní chronický lymfocytární, plasmocytární zánětlivý infiltrát vývodů a parenchymu exokrinních žláz



# Sjögrenův syndrom

- **Zánět slinných žláz** – bolesti a zduření, xerostomie
- **Oční postižení** – snížená tvorba slz – suchá keratokonjunktivitida - pálení očí, pocit cizího tělesa, světloplachost  
(Schirmerův test, bengálská červeň , šterbinová lampa)
- **Suchost kůže, poševní suchost, pankreatitida**
- **Extraglandulární příznaky** (leukopenie, trombocytopenie, plicní postižení, vaskulitida, Raynaudův fenomen, atralgie, artritidy, autoimunitní thyreoiditida, periferní neuropatie, lymfadenopatie, splenomegalie)
- **Malignity** (lymfomy)
- **Laboratorní nálezy** ( FW, CRP, RF (90 %), ANA ( 70 %), anti-ENA (anti-SSA, anti-SSB)
- **Terapie** (symptomatická, glukokortikoidy, imunosupresiva)



# Systemová sklerodermie (skleróza)

- Systémové autoimunitní onemocnění
- Postihuje kůži, pohybový aparát a vnitřní orgány
- Fibroproduktivní změny v pojivové tkáni s nadprodukcí kolagenu
- Změny mikrovaskularizace
- Porucha humorální a buněčné imunity
- Ženy 4x častěji
- 45 – 65 roků
- Incidence 5-10 případů /1 mil. obyvatel
- Etiologie neznámá
- Genetické faktory (HLA-DR1, -DR3, -DR5, -DRB1
- Zevní faktory (křemík a sloučeniny, organická rozpouštědla atd.)
- Autoprotilátky anti Scl-70(DNA-topoizomeráza I) u difúzní formy, anticentromerové protilátky u limitované formy
- Morfologie infiltrace intersticia a perivaskulárně aktivovanými T-ly a fibroblasty produkujícími kolagen typu I a III, poškození endotelových bb.



# Systemová sklerodermie (skleróza)

- Formy:
  - Difúzní (generalizovaná) – dermoskleróza obličeje, trupu a končetin
  - Limitovaná
    - dermoskleróza prstů rukou (sklerodaktylie)
    - dermoskleróza obličeje, krku rukou a předloktí (akroskleróza)
    - CREST sy
  - bez sklerodermie

Overlap syndromy (SLE, PM, DM, RA)

ACR diagnostická kritéria

Přítomnost Velkého kritéria nebo

2 či 3 Malých kritérií 97% diagnóza SSc

## 1. Velké kritérium

Poximální sklerodermie (proximálně od MCP kloubů)

## 2. Malá kritéria

Sklerodaktylie

Jizvení na bříškách prstů nebo zmenšení jejich objemu

Oboustranná bazální plicní fibróza



# Systemová sklerodermie (skleróza)

- Klinické příznaky
- Raynaudův fenomen
- Postižení kůže – edém, sklerotizace, atrofie, ztráta kožních adnex
- Postižení trávicího ústrojí – hypomotilita jícnu, GER, malabsorpce
- Postižení dýchacího ústrojí – fibrotizující alveolitida, PAH
- Postižení kardiovaskulárního systému – fibróza myokardu, převodní poruchy, systolická a diastolická dysfnce, PAH
- Postižení periferního cévního systému – postižení mikrovaskularizace – Raynaudův fenomen, digitální ulcerace
- Muskuloskeletální postižení – artralgie, artritidy, SKT, tendinitidy s třecími šelesty
- Postižení ledvin - renální krize - rychle progredující renální insuficience
- Další postižení - neuropatie trigeminu, fibróza tkáně štítné žlázy, erektilní dyfnce, pokles fertility
- Prognóza – zkácené přežívání, ale 10 let přežívá 85%
- Terapie – D-penicilamin, Cyklofosfamid, Metotrexát, glukokortikoidy, cyklosporin A, ASA, pentoxyfilin, terapie plicní hypertenze Ca blokátory, sildenafil, bosentan, prostanoidy

---

# Metabolické kostní nemoci

# Definice Osteoporózy

**“Osteoporóza je definována jako onemocnění skeletu charakterizované sníženým množstvím kostní hmoty a změněnou mikroarchitektonikou kostní tkáně, vedoucí ke zvýšené kostní fragilitě a zvýšenému sklonu ke zlomeninám.”**

- **Pevnost kosti odráží kostní denzitu a kvalitu kosti**
- **Kostní denzita:** gram kostního minerálu / jednotka plochy
- **Kvalita kosti:** mikroarchitektura ,kostní obrat , mikrofraktury/poškození akumulace/ a mineralizace.

# Osteoporóza

- **Hodnocení dle BMD:**

**Normální skelet** : BMD v rozmezí jedné standardní odchylky ve srovnání s mladými jedinci ( T- skóre)

**Osteopenie** : BMD mezi  $-1,0$  až  $-2,5$  SD T skóre

**Osteoporóza** : BMD pod  $-2,5$  SD T skóre

Neplatí pro nemocné nad 75 roků - BMD vztaženo k Z skóre.

# Osteoporóza

Novotvorba kosti

>

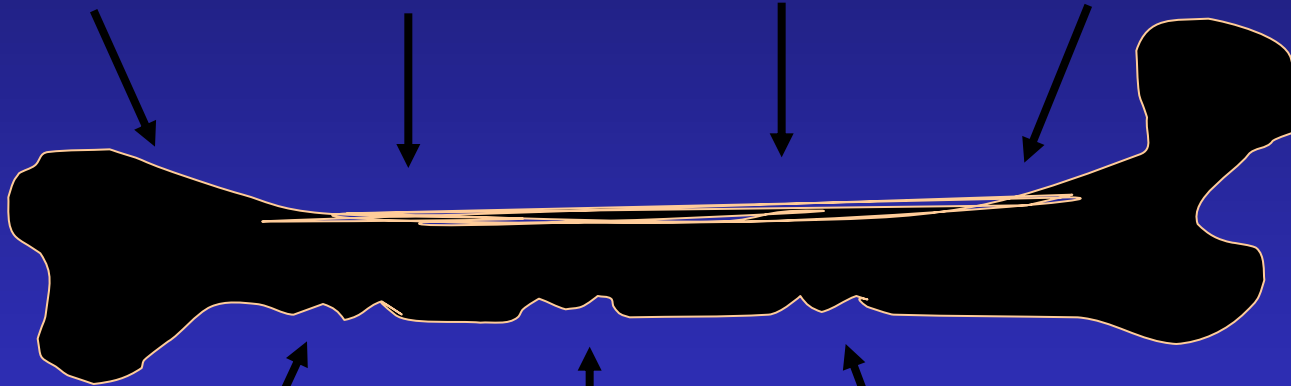
Resorpce kosti

Estrogeny

testosteron

růstový hormon

kalcitonin



Tyroxin

PTH

glukokortikoidy

Resorpce kosti

>

Novotvorba kosti

# Rizikové faktory osteoporózy

1. Rasa – běloši, asiati > černoši, pohlaví - ženy > muži
2. Začátek menopauzy - časný nástup
  - adnexectomie
3. Defektní strava - nízký přívod kalcia
  - nízký přívod vitamínu D
  - proteinová malnutrice
4. Štíhlá postava - počáteční nízká kostní hmotnost
5. Kouření
6. Sedavý způsob života, snížená fyzická aktivita
7. Alkoholismus
8. Iatrogenní mechanismy



# Klasifikace osteoporózy

- **Primární osteoporóza**
  - idiopatická OP
  - involuční OP
    - postmenopauzální
    - senilní
- **Sekundární osteoporóza** – endokrinní onemocnění (hyperkortikalismus, hyperparatyreóza, hypertyreóza), dědičná onemocnění, dlouhodobá imobilizace, chronické onemocnění jater, ledvin, diabetes mellitus, nádorová onemocnění, iatrogeně vyvolaná osteoporóza.

# Klasifikace osteoporózy

- **Postmenopauzální osteoporóza**

**Věk 51-65 let**

**Ženy : muži 6:1**

**Výraznější postižení kosti trabekulární (obratlová těla, předloktí)**

**Hlavní etiologický faktor – chybění estrogenů**

**Vystupňování osteoresorpce, zvýšení Ca/s, snížená sekrece endogenního PTH.**

**Hlavní typ zlomenin- obratlová těla**

# Klasifikace osteoporózy

- **Senilní osteoporóza**

**Věk nad 65 let**

**Ženy : muži 2 :1**

**Postižení kosti trabekulární i kortikální**

**Snížená resorpce Ca střevem, zvýšená sekrece endogenního PTH.**

**Typ zlomenin – axiální i apendikulární skelet (častější zlomeniny dlouhých kostí a krčku femuru)**

# Klinický obraz

- Necharakteristické bolesti v zádech, spasmus PVS, citlivost obratlových trnů na poklep
- Bolest – mikrofraktury, komprese obratlových těl
- Deformity obratlových těl (prolomení krycích destiček tvar rybího obratle, zhroucení obratlového těla)
- Nečastější fraktury Th 7,8,12 a L1 – vystupňovaná kyfóza, ztráta tělesné výšky
- Zlomenina po nepřiměřeném (nepatrném) úrazu

# Diagnostika osteoporózy

- **Osteodenzitometrie** - měření denzity kostní hmoty
- **Standartně DEXA** (dvouenergetická rentgenová absorpciometrie distální předloktí, bederní páteř, proximální femur)
- **jednoenergetická absorpciometrie distálního předloktí**
- **periferní kvantitativní počítačová tomografie/nejčastěji dist.předloktí)**

# Diagnostika osteoporózy

- **Osteodenzitometrie - hodnocení**
- **Denzita kostního minerálu / Bone Mineral Density - BMD g/cm<sup>2</sup>**
- **Vyjádření BMD v jednotkách směrodatné odchylky (SD) od průměru u populace mladých zdravých osob téhož pohlaví = T- skóre**
- **Interpretace hodnot BMD závisí na věku – u osob starších 75 let - SD od průměru BMD pro daný věk a pohlaví = Z - skóre**

# Diagnostika osteoporózy

- **Osteodenzitometrie**
- **CAVE:** Interpretace výsledků (osteoartrosa, cévní kalcifikace, osteomalacie, skolióza, nedávné užití kontrastní látky, scintigrafie)
- **U starších pacientů s výraznými degenerativními změnami osového skeletu – lépe distální předloktí, boční projekce paterě**

# Diagnostika osteoporózy

## RTG vyšetření skeletu

- **Osteoporotický skrínig:** rtg hrudní a bederní páteře v boční projekci, rtg pánve, rukou, nohou lebky
- **Počáteční stádia** – zvýšení transparence RTG snímku – až při 30% úbytku kostní hmoty!
- **Pozdější stadia** – změny struktury kostní tkáně – zvýraznění krycích ploch obratlů, zúžení kortikalis.
- **Manifestní OP** - deformace obratlů (klínovité, kompresivní, “rybí obratle“)
- **Význam v diferenciální diagnostice** (osteomalacie, myelom, hyperparatyreóza..)





# Diagnostika osteoporózy

## Laboratorní vyšetření:

- **Biochemické markery** nevypovídají o množství kostní hmoty nelze pro diagnózu OP a stupeň úbytku kostní hmoty.  
Význam pro diff. dg. a pro stanovení aktivity kostního procesu.
- **Standart:** Ca/s, Ca/u, fosfáty, ALP  
Osteokalcin, ELFO bílkovin, TSH

# Diagnostika osteoporózy

## Laboratorní vyšetření:

- **Osteomarkery** (biochemické markery kostního metabolismu)
  - osteoresorpce - degradační produkty kolagenu
    - hydroxyprolin, pyridinolín, deoxypyridinolin,
    - kyselá fosfatáza
  - osteofornace - ALP – kostní izoenzym, osteokalcin, CTX, NTX

# Diferenciální diagnostika

- **Osteomalácie** (typický RTG, biochem vyšetření, klinika, při pochybnostech kostní biopsie)
- **Mnohočetný myelom, metastázy nádorů** ( RTG projevy – osteolytická ložiska, osteoskleróza, denzitometricky OP  
CAVE: rychlá progresse kostní destrukce  
scinti skeletu, kostní biopsie, vyšetření kostní dřeně)
- **Pagetova kostní nemoc** (nadměrná osteoresorpce, zvýšená tvorba špatně organizované matrix, RTG dg.)
- **Primární hyperparatireóza** (zvýš. ALP, PTH, kalcitriolu. Hyperkalcémie, hyperkalciurie, RTG známky – subperiostální uzurace na středních falangách, cysty, denzitometricky OP.)

# Cíle léčby

- **Předcházet úbytku kostní hmoty dříve, než se osteopenie stane průkaznou**
- **Zvýšit kostní hmotu u osob s významným úbytkem jejího množství**
- **Stabilizovat již vzniklý osteoporotický syndrom u osob náchylných ke vzniku fraktur**
- **Ulevit od bolesti**
- **Zvýšit pohyblivost**

# Primární prevence

- **Zajištění dosažitelného maxima kostní hmoty během dětství a v dospívání a udržení kostní hmoty v dospělosti**
- přiměřený přívod Ca, bílkovin v potravě
- zásobení vitamínem D a C
- fyzická aktivita, vyloučení toxických vlivů prostředí/kouření, těžké kovy../

# Sekundární prevence

- **včas identifikovat rizikové pacienty, zastavit u nich úbytek kostní hmoty, předejít osteoporóze.**
- přiměřený příjem Ca a vit.D potravou, suplementací
- pravidelné zatěžování skeletu pohybem
- Postmenopauzální ženy - prevence medikamentózně /HRT/

# Vápník, Vitamín D

- **Kalcium**

postmenopauzální osteoporosa léčená HRT: 1 000mg

bez HRT: 1 500mg

senilní osteoporóza: 1 500 mg

- Příjem kalcia upravit podle konkrétní situace /složení stravy,alergie na mléko..../

Předpokládaný denní příjem 0,3-1g/den, bezmléčná strava 0,3-0,5g/den/.

- **Vitamín D** - význam pro absorpci Ca ze střeva, kostní novotvorbu. 400 - 800 UI/den substituce u starých,hospitalizovaných /nedostatečný příjem stravy,nedostatek slun. záření/.



# Hormonální substituční terapie

- antiresorpční léčba, účinná prevence úbytku kostní hmoty postmenopauzálních ženy
- za 4 - 6 měsíců normalizace biochemických ukazatelů kostní remodelace, dlouhodobá léčba snižuje riziko zlomenin na 1/2 / 10 let x zvyš. riziko karcinomu mammy/
- nejúčinnější podávání časně po nástupu menopauzy, po přerušení léčby akcelerace kostního úbytku.
- KI: rakovina dělohy či prsu, aktivní onem. jater, estrogen-dependentní rakovina, akutní hluboká žilní trombóza, TEN, nediagnostikované děložní krvácení.

# SERM

- = selektivní modulátory estrogenových receptorů
- agonista estrogenových receptorů v kostech a cévách, antagonistický účinek v prsní žláze a děloze
- pozitivní vliv na kostní denzitu + redukci rizika zlomenin
- KI: fertilní věk, TEN v současnosti či anamnéze
- Preparát EVISTA

# Stroncium ranelat

- Duální mechanismus účinku
- Indikován u postmenopauzální OP u pacientů netolerujících léčbu bisfosfonáty nebo u pacientů s manifestní OP.

# Kalcitonin

- **inhibice zvýšené osteoklastické aktivity  
analgetický účinek**
- **indikace: hyperkalcémie, osteoporóza se zvýšeným  
kostním obrátem, osteoporosa v případě KI či intolerance  
HRT.**
- **Preparát Miacalcic, Tonocalcin....**

# Bisfosfonáty

- antiresorpční léčba, v současnosti nejefektivnější agens pro léčbu osteoporosy.
- vyšší generace – alendronát, risedronát
- Alendronát – indikace  
ČR: postmenopauzální osteoporosa, GIOP (ženy + muži),  
*prevence GIOP /od 7/2001/*
- Kl: anomálie a poruchy esofageální funkce, akutní esofagitida a jícnové vředy, akutní VCHGD.
- Alendronát, risedronát, Ibandronat, k. zolendronová

# Bisfosfonáty

- **Perorální bisfosfonáty:**
  - se váží na potravu – pro dosažení lepší absorpce léku musejí být užívány na lačno
  - byly spojovány s nízkou incidencí iritace jícnu, kterou lze minimalizovat správným užíváním

# Steroidy indukovaná osteoporóza

- **Mechanismus:**

**Inhibice resorpce Ca střevě + zvyšování vylučování Ca ledvinami  
▶▶ sekundární hyperparatyreosa**

**Inhibice osteoblastů (vysoké dávky GC)**

- **Glukokortikoidy: větší účinek na trabekulární kost ▶▶ nejčastěji zlomeniny obratlových těl, žeber, epifýz dlouhých kostí.**

# Steroidy indukovaná osteoporóza

- **Steroidy indukovaná osteoporóza : 3. nejčastější příčina osteoporózy !!**
- **Největší úbytek BMD v prvních 6-12 měsících léčby.**
- **„Bezpečná dávka“ - 5mg prednisolon/ den ???**



# Doporučení ACR pro prevenci a léčbu

**GIOP: 7/2001**

**Pacient na počátku léčby GC (prednison v dávce 5mg/den a více či ekvivalentní dávka GC) s předpokladem délky terapie 3 měsíce a více:**

- **úprava životního stylu - kouření, alkohol**
- **skelet zatěžující cvičení**
- **zahájit suplementaci Ca, Vit D**
- **bisfosfonáty preventivně - s opatrností u premenopauzálních žen**

# Doporučení ACR pro prevenci a léčbu

**GIOP: 7/2001**

Pacient dlouhodobě léčen GC (prednison v dávce 5mg/den a více, či ekvivalentní dávka GC)

## **Stejná opatření +**

- Náhrada gonadálních hormonů v případě deficiencie
- Měření BMD v oblasti bederní páteře a/nebo kyčle
- » snížení BMD (T-score < -1.0):  
Alendronát, Risedronát) **Bisfosfonáty (Kalcitonin jako lék druhé volby v případě KI či intolerance bisfosfonátů**
- » BMD v normě: zavedená terapie, kontrolní denzitometrie za rok/1/2 roku.

**Děkuji za pozornost**