

# RA - definice

Zánětlivé systémové onemocnění charakterizované synovitidou, s proliferativními a destruktivními změnami kloubních tkání (chrupavky, vaziva a kosti) a mimokloubními změnami.

**Důsledkem** jsou irreverzibilní změny s destrukcí kloubu.

**Příčina** dosud není jasná.

# RA - epidemiologie

- **Incidence** 0,1-0,2 / 1000 u mužů  
0,2-0,4 / 1000 u žen
- **Prevalence** 0,5-0,1%  
ženy : muži 2-4:1  
incidence u žen nejvyšší v 5. dekádě

# RA - etiopatogeneze

- **Genetické faktory**
- HLA systém (DR4, DR1)
- **Infekce**
  - EBV, retroviry, parvoviry, mykobakterium
- **Hormonální vlivy**
- estrogeny - převaha žen s RA, protektivní efekt antikoncepce, těhotenství, šestinedělí

# RA - etiopatogeneza

- Autoprotilátky
- revmatoidní faktor
  - plazmatické bb synoviální tkáně
  - vysoké hladiny korelují se závažností onemocnění
- anticitrulinové protilátky
- antinukleoproteinové, antikeratinové Ab

# RA - etiopatogeneza

- Cytokiny

aktivace bb, chemotaxe, exprese antigenů,  
indukce tvorby cytokinů

- Prozánětlivé cytokiny

Il-1, Il-6, TNF $\alpha$

- Novotvorba cév v synoviální membráně

**$\Rightarrow$ PANUS**

# Celkové příznaky

- Pocit nemoci
- Subfebrilie
- Únavnost, nevykonnost, slabost, nechutenství
- Vahový úbytek
- Deprese, anxieta

# RA - kloubní příznaky

(zpravidla symetrické)

- Zánětlivá aktivita
- Aktivní kloub-zateplení, otok, výpotek, bolest na tlak a při pohybu, ↓pohyblivost

## Destrukce a deformity

- subluxace, luxace, fixní postavení kloubu, kladívkové prsty atd.

# RA - postižení ruky

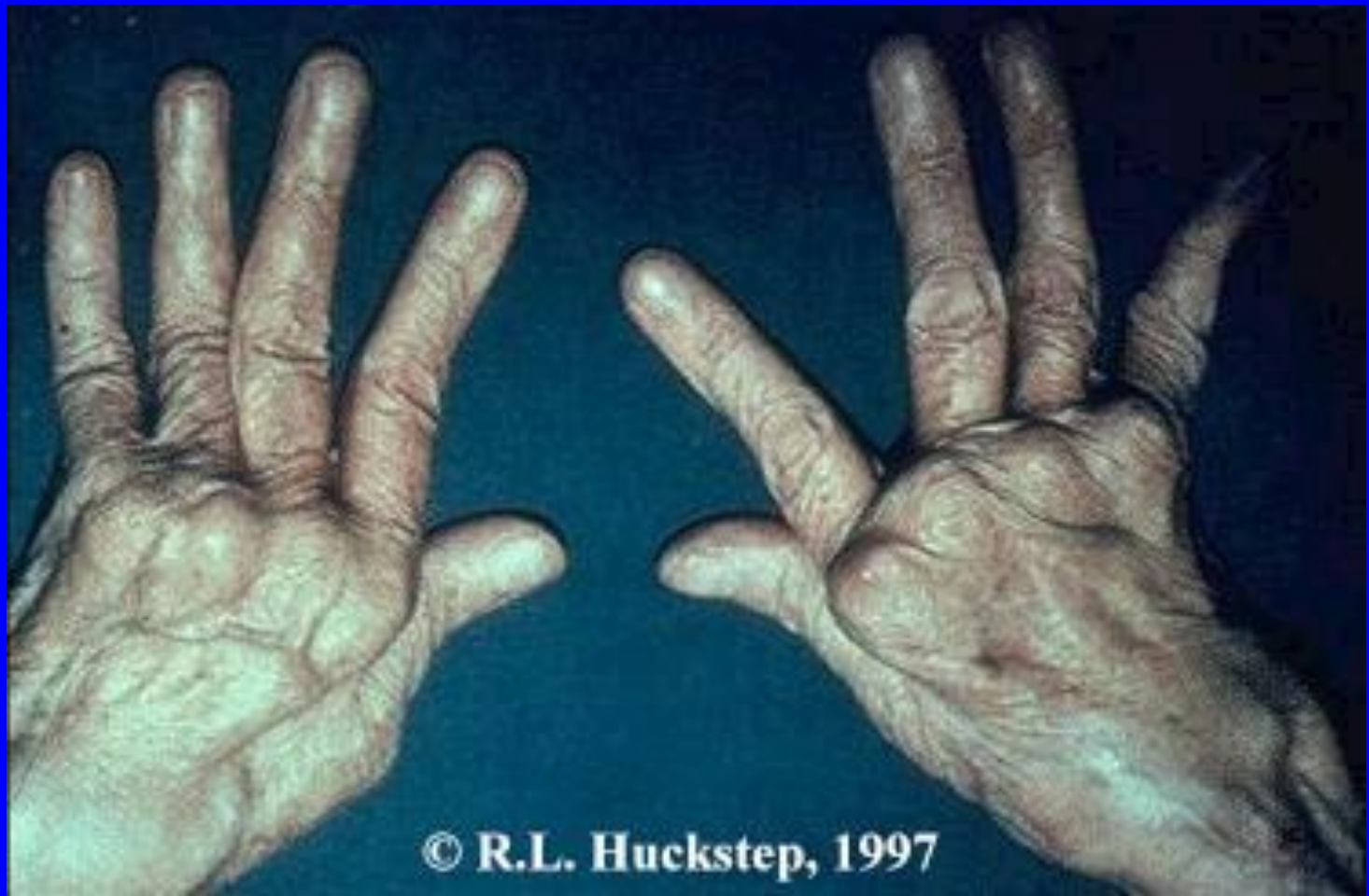
- **PIP klouby** - zduření u časných forem RA, deformita labutí šíje, deformita knoflíkové dírky, nestabilní kloub
- **MCP klouby** - ulnární deviace
- **RC kloub** – „ztuhlé zápěstí“, syndrom karpálního tunelu
- **šlachové postižení**

# Vřetenové prsty u aktivní RA



# Ulnární deviace u pokročilé RA





© R.L. Huckstep, 1997

# Příznak „labutího krku“ a „knoflíkové dírky“



# Malířova rodina

Jacob Jordaens (1593-1678) – žák Rubensův



# RA - kloubní postižení

- **Loket** - burzitis olecrani, fixní extenze
- **Rameno** - subacromiální bursitida, ruptura šlachy bicepsu, ruptura rotátorové manžety
- **Kyčelní kloub** - koxitida, migrace hlavice, bursitidy

# RA – kloubní postižení

- **Kolenní kloub** – synovitida, výpotek, Bakerova cysta, nestabilita, genua valga
- **Klouby nohou** – subluxace v MTP, kladívkové prsty, halux valgus, pes transversoplanus, valgozní deformace nohy

# RA – postižení C páteře

- C1-C2 – atlanto-axiální subluxace (vzdálenost odont.výběžek-oblouk atlasu  $> 3$  mm), CC a CB sy, spastická kvadrupareza
- Vertikální, laterální, horizontální subluxace C1-C2
- Zúžení disku až destrukce, osteoporóza

# RA - extraartikulární postižení

- **kožní** - revmatoidní uzly, vaskulitida - ulcerace kůže, gangrény
- **oční** - episkleritis, keratokonjunktivitis, katarakta(léky)
- **hepatální** - autoimunní hepatitis, polékové poškození
- **hematologické** - anemie, trombocytóza, lymfadenopatie, Feltyho sy, amyloidóza

# RA - extraartikulární postižení

- **kardiální** - perikarditis, myokarditis, granulomatozní valvulitis, koronaritis, amyloidóza srdečního svalu
- **plicní** - pleuritis, uzly, intersticiální plicní fibróza, bronchiolitis, Caplanův syndrom, poléková toxicita

# RA – laboratorní vyšetření

- **KO** – anemie chron. chorob, trombocytóza, leukocytóza
- **CRP, FW, ELFO** – aktivita onemocnění
- **Imunoglobuliny** – zvýšené
- **Biochemické vyšetření** – jaterní testy, funkce ledvin

# RA – laboratorní vyšetření

- **Revmatoidní faktor 70-80%**
- IgM, IgG, IgA ( latex fixační test, ELISA)
- jiné choroby: SLE, Sjögrenův syndrom, bakteriální endokarditida, cirhoza jaterní
- **Anticitrulinové protilátky**
- **Antinukleární protilátky ( ANA) 33-52%**

# RA – laboratorní vyšetření

- Imunogenetické vyšetření
- **Analýza synoviální tekutiny**
  - zakalená, žlutá
  - snížená viskozita
  - ↑ CB, ↓ C3, C4
  - leukocyty 2 000-60 000
  - RF

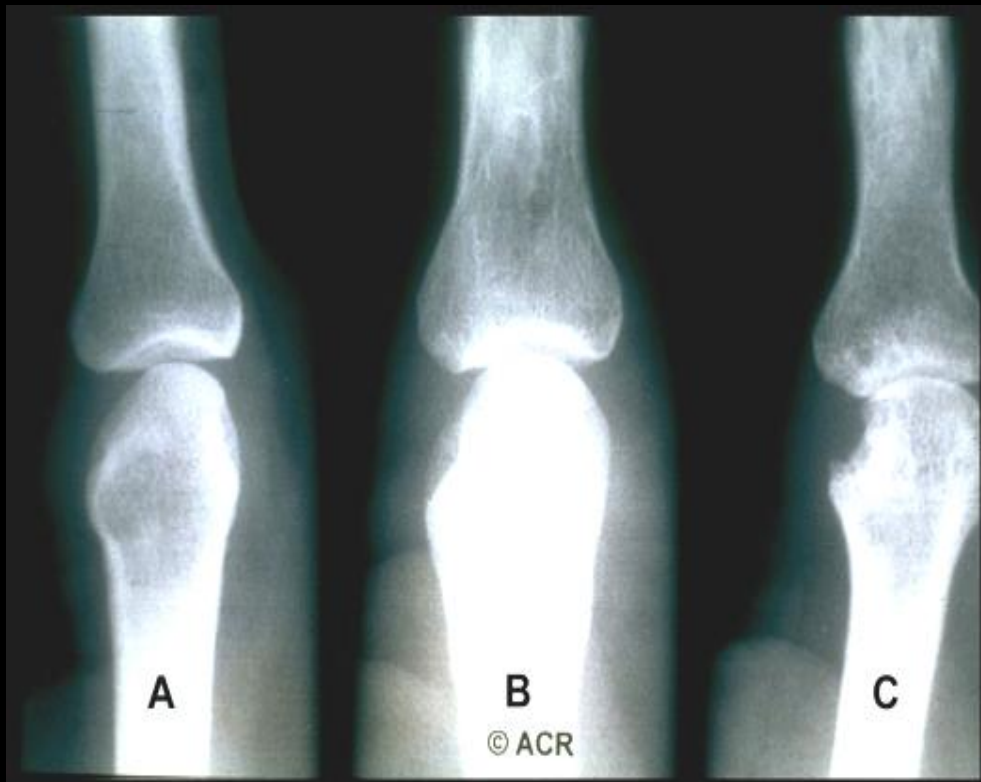
# RA – RTG nález

- **časné príznaky** – otok mäkkých tkaní  
periartikulárni osteoporóza
- **časné erose** - marginálně, v místě úponu  
kloubního pouzdra
- **pozdní změny** – symetrické zúžení kloubní  
šterbiny, destrukce, subluxace, deviace,  
kostní ankylózy, subchondrální cysty

# RA – rtg kriteria dle Steinbrockera

- **I. Stadium:** periartikulární osteoporóza, změny měkkých tkání
- **II. Stadium:** kostní destrukce, zúžení kloubních štěrbin
- **III. Stadium:** deformace, zejm. subluxe
- **IV. Stadium:** ankylóza

# RTG obraz RA

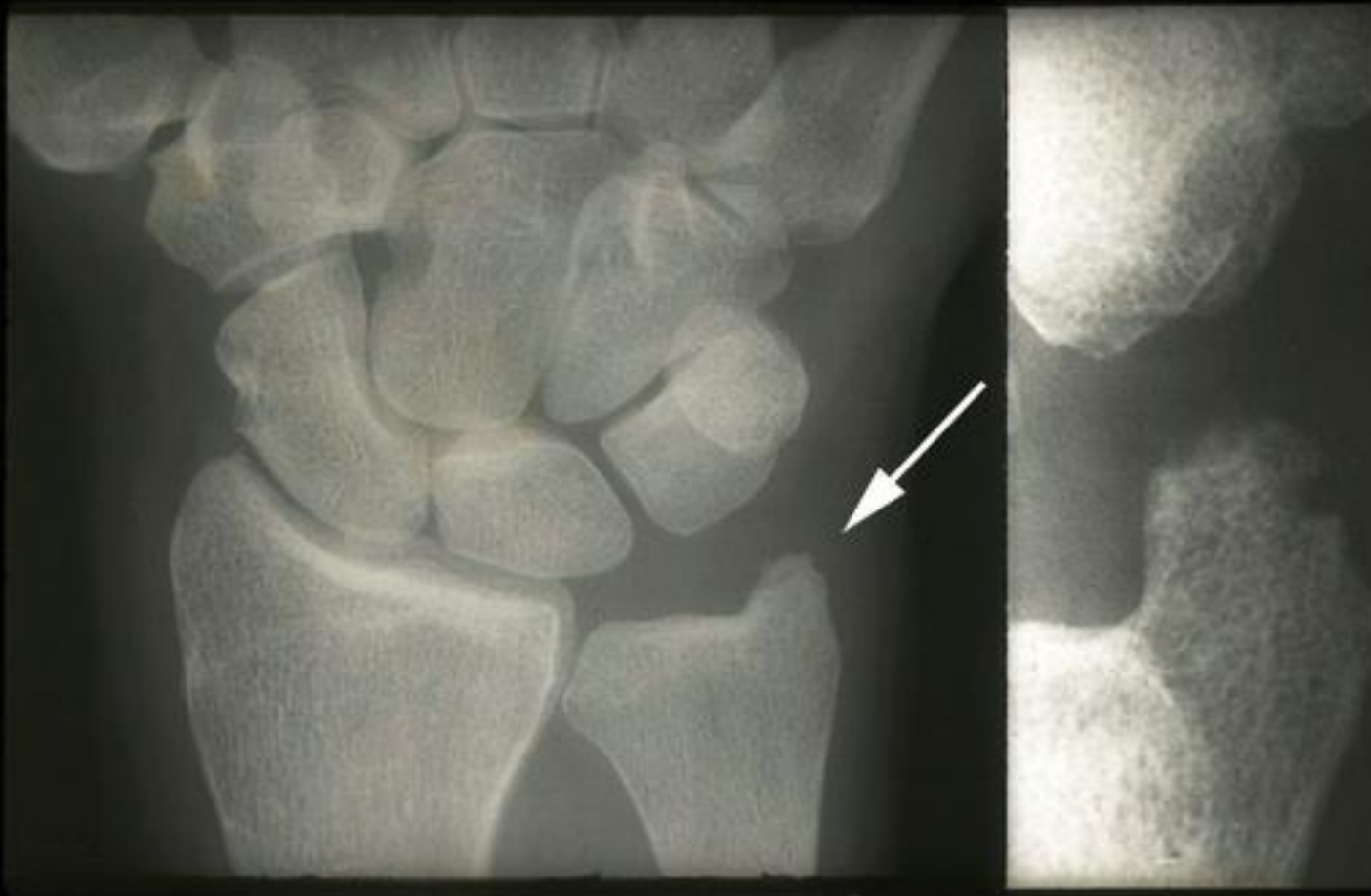


A. Otok měkkých tkání

B. Zúžení kloubního prostoru

C. Vznik marginální eroze se zúžením kloubního prostoru

# RTG obraz RA



# RTG obraz RA





1976



1980



1985



1990



1996



2000







# RA - diagnostický postup

- **Anamnéza**
- **Objektivní vyšetření**
- **Základní hematologické a biochemické vyšetření**
- **Imunologické testy (RF, ANA)**
- **Rtg rukou, nohou a dalších postižených kloubů, C páteř**
- **Vyšetření výpotku při punkci**

# RA – dg. kritéria ACR

- Ranní ztuhlost
- Artritida alespoň 3 kloubních oblastí
- Artritida ručních kloubů ( RC, MCP, PIP)
- Symetrická artritida
- Revmatoidní uzly
- Rtg změny
- Pozitivní revmatoidní faktor

**K dg.RA je zapotřebí splnění 4 kritérií, první 4 musí trvat alespoň 6 týdnů**

# RA - funkční hodnocení

- **A** - pacient je schopen vykonávat všechnu normální činnost v běžném životě
- **B** - je schopen normální aktivity, avšak v důsledku bolesti nebo omezené pohyblivosti s určitými obtížemi
- **C** - činnost nemocného je omezena jak v běžném životě, tak v zaměstnání
- **D** - pacient je odkázán na lůžko nebo vozík a je schopen postarat

# RA – průběh onemocnění

- Plíživý začátek choroby – 50-70%
- Akutní začátek choroby – 15%
- Subakutní začátek choroby – 20%
- Palindromický začátek – monoartritis

# RA – klinický průběh

- **Monocyklický typ (10%)**  
dlouhodobá klinická remise, s vymizením RF
- **Polycyklický typ (15-30%)**  
intermitentní průběh s relapsy s postižením dalších kloubů
- **Progresivní typ (70%)**  
narůstající progresivní postižení

# RA - závažnost onemocnění

- ztráta pracovní schopnosti - do 5 let až u 30% nemocných
- zkrácení délky života - až o 10 let

# RA – prognostické faktory

- Polyartritida
- Přetrvávající vysoká laboratorní aktivita
- Extraartikulární příznaky
- Pozitivita RF a antiCCP
- Rychlá ztráta funkční schopnosti
- Rychlý vznik kloubních erozí
- Klinický obraz na začátku choroby
- Ženské pohlaví

# RA- stádia podle trvání

- Časně ( <6 měsíců)
- Střední (6-24 měsíců)
- Chronické ( > 24měsíců)

# Stadia podle tíže průběhu

(při splnění kritérií pro RA, s ohledem na klinický stav, aktivitu a Rtg obraz)

- **Lehké** (<6 kloubů, bez mimokloubního postižení, na Rtg 1.st. dle Steinbrockera)
- **Střední** (nesplňuje kriteria lehkého nebo těžkého postižení, postižené klouby 6-2 a kombinace následujících známek: není mimokloubní postižení, ↑SE a CRP, + RF a/nebo antiCCP, Rtg II. a III.st.)
- **Těžké** (>20 kloubů, ↑ SE nebo CRP, 1 nebo více z následujících projevů : anemie, +RF nebo anti-CCP, na Rtg rychlá progresse erozí a zúžení chrupavky, mimokloubní postižení)

# Terapie RA

## Hlavní cíle :

- **Rychle snížit aktivitu nemoci, dosáhnout remisi a udržet ji co nejdéle**
- **Omezit důsledky nemoci na zdravotní a sociální stav pacienta ( invalidita, disabilita, kvalita života, psychický stav)**
- **Zpomalení morfologických změn**  
zpomalení - zástava destrukce kloubů=  
podstatný cíl terapie

# Faktory ovlivňující léčbu

- Aktivita (klinická, laboratorní)
- Prognostické faktory
- Tíže choroby

# Terapie RA

## Komplexní přístup

- Edukace a režimová opatření
- Rehabilitace ( LTV, fyzioterapie, balneoterapie)
- Farmakoterapie
- Chirurgická terapie
- Psychoterapie

# Farmakoterapie RA

- Nesteroidní antirevmatika
- (analgetický a mírný protizánětlivý účín)
- Kortikosteroidy
- (potlačují zánět)
- Chorobu modifikující léky-DMARDs (mají potenciál zmenšit nebo zpomalit postup kloubního poškození) :
  - **nebiologické**
  - **biologické**

# NSA v terapii RA

- Analgetický a mírný protizánětlivý účinek
- Symptomatická terapie- úleva od bolesti, zmenšení kloubní ztuhlosti, zlepšení funkce
- Neovlivní základní onemocnění (zánět, rtg progresi)
- Potenciálně závažné NÚ

# Toxicita NSA

**GD toxicita**

**Hepatální toxicita**

**Renální toxicita**

**Hematologická toxicita**

**Kožní vyrážky, alergie**

# Kortikoidy v léčbě RA

- **Tlumí zánět** : ovlivní ranní ztuhlost, únavu, anorexii, svalovou sílu, snižují FW a CRP
- **Strukturu modifikující efekt-** při dlouhodobém podávání zpomalení progresu
- **Jako „přemostňující“ terapie**
- **U rezistentních forem RA**
- **Život ohrožující vaskulitida nebo těžké viscerální formy**

# **Přemostující terapie KS**

- **Cílem je rychlé utlumení zánětu do nástupu účinku DMARDs**

## Způsoby aplikace KS:

- Aplikační cesty KS : p.o., i.m., i.v., i.a.,p.l.
- **Nízké dávky <10 mg PDN/d.(dlouhodobé podávání)**
- **Střední dávky 20-100 mg PND/d.**
- **Vyžadují viscerální formy-perikarditida, pleuritida, vaskulitida**
- **Také u RA bez extraartikulárního působení k „přemostňující „terapii**
- **Pulzní i.v.vysoké dávky KS 125-1000 mg 1-5x**

# **Nebiologické DMARDs**

## **(charakteristika)**

- **Imunosupresivní nebo imunomodulační účinek**
- **Chemicky heterogenní skupina léků**
- **Není přímý analgetický či protizánětlivý efekt**
- **Opožděný nástup účinku za 2-6 M**
- **Snížení aktivity RA, navození remise-jen u části, omezení rtg progrese-jen některá**
- **Časté toxické projevy- u 0,1-5%**

# Nebiologické DMARDs

- Antimalarika
- Sulfasalazin
- Soli zlata
- Metotrexat
- Azatioprin
- Cyklofosfamid
- Cyklosporin A
- Leflunomid
- Minocyklin
- Mycofenolat mofetil

# Biologická terapie RA

- Přibližuje se kauzální léčbě-ovlivňuje vlastní etiopatogenetické děje
- Cílený zásah proti buňkám imunitního systému a proti prozánětlivým cytokinům
- Inhibice klíčových prozánětlivých cytokinů TNF-alfa a IL-1

# Biologická terapie RA

- Inhibitory TNF-alfa

infiximab REMICADE i.v., adalimumab HUMIRA s.c., etanercept ENBREL s.c. golimumab s.c.SIMPONI, certolizumab pegol s.c.CIMZIA

- IL-6

-antagonista receptoru pro IL-6

tocilizumab RoACTERMA

- CD20B

-monoklonální protilátka proti CD 20B(apoptóza)

rituximab MABTERA

- IL-1

- antagonista receptoru pro IL-1

anakinra v ČR není registrován

- T lymfocyty

inhibice aktivace T lymfocytů (kostimulace)

abatacept ORENTIA

# Indikace biologické léčby u RA

- Nedostatečná odpověď nejméně na 2 DMARDs
- Jedno DMARD je MTX
- Dostatečná doba podávání 6 měsíců
- Dostatečná dávka (SAS 3gd, MTX 25mg týdně, Leflunomid 20mg denně)
- Indikace se týká také polyartikulární JIA po 18. roku věku
- Aktivita stanovena DAS skóre > 5.1

# Nežádoucí účinky biologické léčby

- Zvýšené riziko infekce(reaktivace?) (TBC, oportunní infekce, hepatitida B,C)
- Sekundární malignity ( N-H lymfomy)
- Jiné imunologické abnormality (positivita antinukleárních protilátek, demyelinizační onemocnění)

# Strategie terapie RA

## Terapie RA dnes:

- **Aktivní přístup** – časná účinná terapie (DMARD), kombinace
- **Individuální výběr** – podle aktivity, prognózy, věku, přidružených chorob...
- **Dlouhodobá léčba i po dosažení efektu** – redukované dávky, slabší DMARD

## Terapie RA dříve:

- **Princip pyramidy**- pasivnější
  - NSA, poté postupně DMARDs v monoterapii

- **Důvody pro časnou a agresivní léčbu RA:**

- ✓ Nejrychlejší progrese nemoci první 2-3 roky

- ✓ Zvýšení morbidity a mortality

- **Důvody pro soustavnou léčbu RA:**

- ✓ Chronické progredující onemocnění

- ✓ Plná dlouhodobá remise je vzácná

- ✓ RTG progrese trvá po celou dobu nemoci a nemusí být závislá na klinickém průběhu

# Dif.dg RA

- **Systemová onemocnění pojiva**
- **Krystalové artropatie**
- **Spondylartritidy**
- **Osteoartróza**
- **Infekční artritidy**
- **Polymyalgia revmatika**