

REFERÁTOVÝ VÝBĚR Z REVMATOLOGIE č. 4/2003

Odborný redaktor: Prof. MUDr. Robert Bardfeld, CSc.

Vydává: Národní lékařská knihovna
Sokolská 54, 121 32 Praha 2

ISSN 1214-5076

Svazek 43

Literární a technická redakce: publikační odd. NLK
tel. 296 181 802

Do čísla 4/2003 přispěli: MUDr. J. Hejlová
MUDr. B. Fuchs

Seznam excerpovaných časopisů

Ärztliche Praxis	Ärztl.Prax.
Deutsche medizinische Wochenschrift	Dtsch.med.Wschr.
MMW - Fortschritte der Medizin	MMW-Fortschr.Med.
PTA heute	PTA heute
Therapeutische Umschau	Ther.Umsch.

Obsah:

Referáty ze zahraniční literatury
Přehledné články

Systematické rozřídění referátů

A. Klinika

1. Revmatoidní artritida
2. Juvenilní chronická artritida

3. Reaktivní artritidy, revmatická horečka
 4. Séronegativní spondartritidy, ankylozující spondylitida
 5. Infekční a jiné artritidy
 6. Dna a jiné krystalické artropatie
 7. Osteoartróza kloubů a páteře
 8. Difuzní choroby pojiva, systémové vaskulitidy
 9. Nemoci svalstva
 10. Nemoci kostí, osteoporóza
 11. Mimokloubní revmatismus, fibromyalgie
- B. Etiopatogeneze
- C. Diagnostika
- D. Laboratorní výsledky
1. Imunologie, sérologie
 2. Hematologie, morfologie
 3. Biochemie
 4. Rtg a jiné zobrazovací metody
 5. Kloubní tekutiny
 6. Experimentální studie
- E. Terapie
1. Analgetika
 2. Nesteroidní antirevmatika
 3. Léky modifikující chorobu (DMARDs)
 4. Kortizonoidy
 5. Farmakoterapie dny a hyperurikemie
 6. Farmakoterapie osteoporózy
 7. Ostatní farmakoterapie (SYSADOA)
 8. Imunoterapie
 9. Lokální terapie (intraartikulární injekce, masti, gely)
 10. Fyzikální terapie a rehabilitace
 11. Revmatochirurgie
 12. Různé

REFERÁTY ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY

A. KLINIKA

7. Osteoartróza kloubů a páteře

17 DREINHÖFER, K., AIGNER, T.: **Artróza: národní nemoc „v ústraní“.** /Arthrose: eine Volkskrankheit im Abseits./

Dtsch.med.Wschr., 129, 2004, č. 3, s. 72.

Artróza patří k celosvětově nejčastějším chronickým onemocněním, nemoc početně narůstá se stoupajícím životním očekáváním obyvatel, takže dnes lze podle expertů spíše zatím mluvit jen o začátku „laviny“ této nemoci, dosud se však v tomto ohledu s nějakým větším respektováním rizika této nemoci příliš nespěchá.

Artróza je podle expertů komplikovaným problémem, lékař musí mít na mysli nejen bolestivou symptomatologii této nemoci, ale i to, že s ní spojená imobilita vede k silné progresi internistických i psychických onemocnění. V boji proti těmto problémům stojí jak více vlastní odpovědnosti takto postižených pacientů, tak i intenzivní medicínský výzkum. Měla by být vypracována jednotlivá indikační kritéria, dodnes není zcela jasné, kdy by už měl být pacient operován, nakolik nemoc vede k pohybové limitaci, někdy také nejde nález na rtg nějak dát „dohromady“ s tím, že sám pacient má malé či nulové potíže, pravdou je ale i opak.

Vlastní kloubní operace se dnes počítá k těm nejúspěšnějším výkonům medicíny, další pokrok lze očekávat od navigace, zatímco robotika spíše vedla k rozčarování. Výzkumu artrózy se v poslední době věnuje velká pozornost, nemoc už se nepovažuje jen za příčinu pohybové limitace, ale za složitý problém látkové výměny. Dnes jsou také lepší představy o tom, jak vlastně dochází k odbourávání kosti a které nové podněty se dostávají do léčby. Velká pozornost se věnuje tzv. matrixmetalloproteinázám. Dnes se také pokládá za ověřené, že buňky chrupavky mají vlastní proces nemoci, buňky se chovají nejednotně a ztrácejí pak kontrolu nad obnovou matrix. V rámci této problematiky je diskrétní proces možného stárnutí buněk možno pokládat za jakousi kloubní Alzheimerovu nemoc. Staré buňky nejsou z chrupavky odstraňovány, není tím vystupňována náhrada těchto buněk, hromadí se buňky s proteinovým deficitem a nějaký jednotný fyziologický pochod pak není možný.

Fuchs

E. TERAPIE

2. Nesteroidní antirevmatika

18 BOLTEN, W.W.: **Jedna tableta rofecoxibu denně dostačuje.** /Eine Tablette Rofecoxib pro Tag reicht aus./ *MMW-Fortschr.Med.*, 146, 2004, č. 3/4, s. 3 přílohy.

Starší a multimorbidní pacienti s chronickými bolestmi profitují z coxibů s dlouhým poločasem účinku; tento lék navíc představuje i takovou terapii, která je dobře snášena z hlediska GIT. Pokud se týká rofecoxibu (Vioxx), pak podle dosavadních zkušeností stačí jeho jedna tableta denně, dobrý efekt tohoto medikamentu pak vede k tomu, že pacient se může zříci i ostatních analgetik. Totéž se týká i žaludku, kdy pacient s Vioxxem nemusí užívat žádná gastroprotektiva.

Srovnávací studie ukázaly, že lék má u artrózy signifikantně lepší efekt než paracetamol, i při poměrně vysoké dávce 4 g paracetamolu se ukázalo, že 25 a dokonce 12,5 mg Vioxxu denně má lepší protibolestivý efekt. Vioxx vykazuje při srovnávacích studiích tohoto charakteru obzvláště vysoký efekt při nočních bolestech kloubů.

Pokud jde o hypertenzi, hrála NSAR cestou retence tekutin důležitou roli, která mohla vést k takovému zvýšení tekutin, které už vyžadovalo léčbu. Toto neplatí pro coxiby, riziko u nich přítomného mírného zvýšení tlaku je přibližně stejné jako u Naproxenu. Krevní tlak nestoupal jen v placebo skupině, podobná situace byla u kreatininové clearance, u tělesné váhy a při vylučování elektrolytů. Relativní rozdíly co do různých antirevmatik nebyly zaznamenány, renální vedlejší účinky bylo možno časně interpretovat, takže se v terapii s Vioxxem mohlo bez problémů pokračovat.

Fuchs

19 WEAWER, A.: **Vysoký efekt rofecoxibu u artrózy.** /Hohe Wirksamkeit von Rofecoxib bei Arthrose./ *MMW-Fortschr.Med.*, 146, 2004, č. 3/4, s. 3 přílohy.

Podání 25 mg rofecoxibu denně mírnilo bolesti a funkční poruchy u artrózy efektivněji než 200 mg celecoxibu (Celebrex) či vysoce dávkovaný Paralen. Tento efekt přitom nebyl vykoupěn vyšším rizikem pro hypertenzi.

Každých 6 týdnů byly srovnávány dvě randomizované, dvojité slepé studie s jednou denní dávkou 12,5 mg či s jeho maximální dávkou 25 mg, s 2x 1000 mg paracetamolu či 200 mg Celebrexu. V rámci studie byla sledována reakce pacientů na tuto léčbu, mírnění potíží a funkčních poruch a častost vzniku hypertenze. Přitom se ukázalo, že Vioxx v dávce 25 mg denně představoval po všech stránkách nejlepší terapeutickou volbu, dávka Vioxxu 12,5 mg či 200 mg Celebrexu byly méně účinné. Přesto však obě posledně jmenované lékové varianty byly efektivnější než vysoce dávkovaný paracetamol, ten dopadl ze všech léků nejhůře. Všechny medikace byly dobře snášeny, nebyl rozdíl pokud šlo o vznik hypertenze, incidence této nemoci činila u všech pacientů s jakoukoliv dávkou Vioxxu jen 1,8 %, byla identická s Celebrexem. Toliko 1 % osob muselo tuto léčbu přerušit pro takové nežádoucí vedlejší účinky, které byly asociovány s hypertenzí.

Fuchs

3. Léky modifikující chorobu (DMARDs)

20 SEITZ, M.: **Terapeutické užití „biologicals“ u zánětlivých onemocnění kloubů a páteře.** /Therapeutischer Einsatz von „Biologicals“ bei entzündlichen Gelenk- und Wirbelsäuleerkrankungen./ *Ther.Umsch.*, 59, 2003, č. 10, s. 535-543.

V současné době jsou k dispozici dva terapeutické principy pro klinické užití u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou a jinými chronickými zánětlivými onemocněními kloubů a páteře. Sem patří juvenilní idiopatická artritida a spondylartritida. Tyto principy spočívají na antagonistech TNF-alfa, a to etanerceptu a infliximabu, a na rekombinačních IL-1-receptorových antagonistech, známých pod termínem anakinra. V kontrolovaných studiích bylo ověřeno, že všechna tři „biologicals“ jsou z hlediska redukce klinických, ale i humorálních zánětlivých známek výrazně účinnější než krátko- či dlouhodobě podané placebo. Všeobecně lze snášenlivost TNF/IL-1 blokátorů označit za vynikající, častější než u placeba jsou kožní reakce na místě kožních vpichů a dále infekce HCD či močových cest. Těžké infekce přicházejí velmi zřídka, přesto však byl u infliximabu zjištěn vyšší počet případů tbc. K dalším vedlejším účinkům patří

indukce autoprotilátek, tato otázka zatím není klinicky definitivně objasněna. Všechna rizika je nutno před terapií s „biologicals“ zvážit, tuto terapii by bylo nejvhodnější podávat jen u jedinců, kteří jsou na ostatní terapii refrakterní.

Fuchs

21 WENDLER, J., GROMNICA-IHLE, E.: **Arava - osvědčený standard v terapii revmatismu.** /Arava - ein bewährter Standard in der Rheumatherapie./ *Ärztl.Prax.*, 55, 2003, č. 95, s. 8 přílohy.

Ne každý pacient s revmatickým onemocněním vystačí s bazálním terapeutikem, velký zájem v tomto ohledu se dnes věnuje nejmladšímu zástupci této řady leflunomidu (Arava). Studie s tímto lékem byla uskutečněna u 1420 ambulantních pacientů, kteří byli léčeni po dobu 3 měsíců, 83 % z nich už předtím vyzkoušelo alespoň jedno bazální antirevmatikum. Při podání Aravy ustupovaly v prvních týdnech léčby takové potíže jako bolesti, ranní ztuhlost a otoky kloubů, po 3 měsících byla skupina pacientů s otoky jen poloviční, také CRP byl o 49 % nižší. 80 % jak pacientů, tak i lékařů hodnotilo snášenlivost tohoto nového léku jako dobrou, na Aravu příznivě reagoval přibližně každý druhý takto léčený pacient.

Druhá studie u 263 revmatiků užila kombinaci Aravy s MTX, šlo o jedince, kteří byli předtím léčeni bez efektu samotným Metotrexátem. Přidání Aravy k tomuto léku se uskutečnilo v rámci randomizované, dvojslepé studie buď s Aravou, či s placebem, studie trvala 24 týdnů, asi tři čtvrtiny pacientů studii řádně ukončily. Téměř každý druhý pacient, který původně nereagoval na monoterapii MTX, z této nové dvojkombinace profitoval, zatímco pokles aktivity nemoci v placebo skupině byl jen nepatrný. V rámci této dvojkombinace jsou nutné pravidelné kontroly jaterních funkcí a krevních hodnot. Dojde-li ke vzestupu GPT více než na trojnásobek horní hranice normy, musí být terapie s Aravou přerušena.

Fuchs

22 KELLNER, H.: **„Biologika“ brzdí kloubní revmatismus.** /Biologika bremsen Gelenkrheuma./ *Ärztl.Prax.*, 56, 2004, č. 8, s. 12.

Dnes už se pokládá za ověřené, že inhibitory TNF-alfa výrazně rozšířily bazální terapii zánětlivých revmatických onemocnění. Tento

pokrok je výrazný i v tom ohledu, že terapeutický efekt dosavadních medikamentů nebyl uspokojivý, i tak osvědčený MTX měl po roce léčby efekt jen ve 40 % případů. Přitom je třeba navíc vzít v úvahu tu skutečnost, že do nástupu efektu dosavadních terapeutik uplynuly týdny, ne-li měsíce. Jen u mála dosavadních medikamentů bylo možno prokázat, že po nich dochází k zástavě kostní destrukce, tuto schopnost měl až dosud jen MTX.

V posledních 3 letech byly do terapie revmatismu zavedeny tři nové preparáty, a to Infliximab, Etanercept a Adalimumab, všechny tyto léky zasahují do prozánětlivé cytokinové kaskády. První lék má svoje místo nejen u revmatoidní artritidy, ale i u ankylozující spondylitidy, Etanercept má jako přídatnou indikaci psoriatickou artritidu. Tyto medikamenty jsou v poslední době označovány obecně jako „biologika“, jejich účinek byl ověřen v mnoha studiích. Ukázalo se např., že už po první infuzi Infliximabu se výrazně zlepšují zánětlivé parametry jako CRP, čím vyšší byl tento index před začátkem nynější léčby, tím lépe na ni pacienti reagovali.

Dokázáno také je, že „biologika“ dlouhodobě tlumí kloubní destrukci, po dvouleté léčbě s Infliximabem už nebyly radiologicky zjištěny žádné známky destrukce. Na uvedenou terapii pozitivně reaguje asi 70 % pacientů, z nich mnozí už po velmi krátké době. Výhodou také je, že tato „biologika“ lze kombinovat s MTX.

Fuchs

6. Farmakoterapie osteoporózy

23 SEIFERT-KLAUS, V.: **Osteoporóza: nejdříve zvážit rizika léčby a teprve pak s ní začít.** /Erst Risiken checken, dann Osteoporose behandeln./ *Ärztl.Prax.*, 56, 2004, č. 5, s. 8.

Při terapii osteoporózy byl už opakovaně doložen efekt kalcia, vitamínu D₃, bifosfonátů a raloxifenu (Evista). Toto však neplatí bez výjimky pro všechny pacienty. Terapie u žen jen s osteopenií a bez zjevných rizikových faktorů by měla být indikována jen opatrně a měla by se koncentrovat spíše jen na zlepšení tělesné aktivity a na přívod kalcia potravou. U ověřené formy nemoci je vhodné podání kalcia a zmíněného vitamínu D, z raloxifenu profitují především ty ženy, kde nelze vyloučit riziko karcinomu prsu či endometria. U žen

s klimakterickými potížemi vede tato terapie jen k dalším komplikacím, kontraindikací je také zvýšené riziko trombózy, neboť to raloxifen přináší.

U rizika zlomenin různé lokalizace jsou bifosfonáty dobrou volbou, to platí i pro ty ženy, u nichž je tato antiresorpční léčba pro trombotické riziko kontraindikována. Žena však nesmí mít gastrointestinální potíže, neboť uvedené preparáty toto riziko ještě zvyšují. Osteoporotickým frakturám může zabránit i hormonální substituce, nikdy však by se v tomto případě nemělo jednat o metodu první léčebné volby. Tato terapie je nejspíše indikována v těchto případech: nejde o zvýšené riziko trombózy či karcinomu, nejde o současné cévní postižení, o ženy s předčasnou menopauzou, s předchozí hysterektomií, nesmí být ale přítomna ani žádná porucha látkové výměny tuků a nesmí být také zvýšen CRP.

Fuchs

24 WEBER, CH.: **Inovace při terapii osteoporózy.** /Innovation für die Osteoporose-Therapie./ *PTA heute*, 18, 2004, č. 1, s. 50-52.

V poslední době se objevil na farmaceutickém trhu preparát teriparatid (Forsteo), určený pro těžké případy osteoporózy. Jde o fragment parathormonu, připravený cestou genové technologie. Zatímco dosavadní medikamenty limitovaly jen odbourávání kostí, nový preparát má podpůrné růstové schopnosti, jeho „restaurační“ efekt však je vázán na málo obvyklý způsob aplikace.

Dnes je nepochybné, že osteoporóza je závažné onemocnění, které dostává charakter národní nemoci, WHO osteoporózu dokonce zařadila do Top Ten světově nejvýznamnějších nemocí. Osteoporózu vykazuje asi každá 3. žena po menopauze, jen polovina těchto případů je medicínsky registrována, někdy vede k diagnóze až obávaná fraktura krčku stehenní kosti. Pro poměry v Německu platí, že adekvátně je léčeno jen 10 % žen. Hlavním úkolem parathormonu je zajistit ve spolupráci s ostatními hormony konstantní hladiny kalcia v krvi, při jejich poklesu narůstá i hladina parathormonu.

Stejně tak jako u jiných hormonálních systémů je rozhodujícím faktorem v tomto ohledu délka přítomnosti vyprodukovaného hormonu v krvi.

Zatímco kontinuální aplikace tohoto parathormonu vedla podle očekávání v experimentu u zvířat k odbourávání kosti, tzv. pulzová terapie má žádoucí opačný efekt, po subkutánní injekci jsou zaznamenány peaks-hladiny už po 30 minutách, což vede k aktivaci osteoblastů.

Zatímco dosavadní léky proti osteoporóze patřily převážně do skupiny antiresorptiv a vedly k určité remineralizaci zbylé kostní substance, Forsteo má jako první lék schopnost zvyšovat kostní masu a reparovat poškozenou kostní mikrostrukturu. Nový preparát obsahuje 34 aminokyselin. Injekuje se jen jednou denně, doporučuje se i přídatná léčba kalcie v dávce 1000 mg denně a nejméně 400 IU vitamínu D. Denní dávka nového léku činí 20 mikrogramů, pacienti si tuto dávku injikují prakticky tímž způsobem, jako je tomu u diabetu.

Fuchs

11. Revmatochirurgie

25 BURMESTER, G.R.: **Náhrada chrupavky místo protézy?** /Knorpelersatz statt Gelenkprothese?/ *MMW-Fortschr.Med.*, 145, 2003, č. 47, s. 8.

V současné době existují silné podněty pro hypotézu, že by se mohly artrotické klouby nahrazovat čerstvou chrupavkou, a to místo implantace umělých kloubů.

Dnes se tato nová metoda začíná užívat jen u takových defektů chrupavek, jež jsou podmíněny geneticky či úrazově. Toto tissue engineering se provádí hlavně proto, že transplantované chrupavčité buňky potřebují zdravé okolí. Tato chondrocytární transplantace byla prvně provedena už před 10 lety skupinou švédských lékařů: přenesené buňky byly odebrány z nezatíženého kloubu, byly kultivovány a po 4 až 6 týdnech byly injekčně aplikovány. Aby se tyto buňky v nové lokalizaci udržely, byly překryty plátem periostu, přenesené buňky se pak množily a tvořily novou tkáň.

Autor sdělení použil zcela novou metodu, která je prosta dosavadních nevýhod: odebrané chondrocyty byly po 3 týdny kultivovány a několik dní před vlastním přenosem byly pomocí fibrinového lepidla dány do speciálního vstřebatelného váčku a pak uloženy na cílové místo, vlastní implantace se uskutečňuje

artroskopicky. Pomocí nové metody lze uzavřít léze až do velikosti 12 cm², z transplantátu se pak po 6 až 10 měsících vytvoří stabilní buněčný svazek a léčený kloub tak snese plnou zátěž. Dosavadní výsledky jsou nadějně, dvě třetiny ze 70 takto léčených pacientů už mělo počínající artrózu, je tedy naděje, že alespoň u pacientů se zatím jen počínající artrózou by mohla tato nová metoda zastoupit dosavadní kloubní náhradu.

Fuchs

PŘEHLEDNÉ ČLÁNKY

ENTEROPATICKÉ ARTRITIDY

*MUDr. Jolana Hejlová
Interní oddělení nemocnice v Semilech
Atestační práce*

Obsah

- I. Spondylartritidy - základní rysy, etiologie a patogeneze
- II. Klasifikace spondylartritid
- III. Klasifikace enteropatických artritid, společné rysy
- IV. Základní charakteristika jednotlivých onemocnění - etiopatogeneze, klinický obraz, terapie
 1. artritidy asociované s chronickými střevními záněty
 - 1.1 artritida při ulcerózní kolitidě (UC)
 - 1.2 artritida při Crohnově chorobě (CD)
 2. postenterické reaktivní artritidy (PEReA)
 3. artritidy asociované s jiným střevním onemocněním
 - 3.1 artritida při Whippleově chorobě
 - 3.2 gluten-senzitivní enteropatie
 - 3.3 kolagenní kolitida
 - 3.4 Poncetova choroba
 4. spondylartropatie při nespecifickém střevním zánětu distálního ilea
 5. ostatní artritidy
 - 5.1 artritida po intestinálním bypassu

5.2 artritida při pseudomembranózní kolitidě

5.3 artritida při „alergii na mléko“

6. parazitární revmatismus

V. Závěr

VI. Literatura

Seznam zkratk

ANF	antinukleární faktor
AS	ankylozující spondylitida
anti-IL-10	protilátky proti interleukinu 10
CD	Crohnova choroba
CIK	cirkulující imunokomplexy
C1q, C3, C4	složky komplementu
ESSG	Evropská studijní skupina pro spondylartropatie
GIT	gastrointestinální trakt
IBD	zánětlivá střevní onemocnění
ICAM-1	intercelulární adhezivní molekula 1
MTX	metotrexát
NSA	nesteroidní antirevmatika
PEReA	postenterická reaktivní artritida
PIP klouby	proximální interfalangeální klouby
PsA	psoriatická artritida
RA	revmatoidní artritida
RF	revmatoidní faktor
SpA	spondylartritida
SI klouby	sakroiliakální klouby
TNF-alfa	tumor necrosis faktor alfa
UC	ulcerózní kolitida
CRP	C-reaktivní protein
HLA B 27	histokompatibilní antigen I. třídy B 27
51 CrEDTA	ethylendiamintetraoctová kyselina značená chromem 51

I. SPONDYLARTRITIDY - ZÁKLADNÍ RYSY, ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Enteropatické artritidy patří do skupiny nemocí označovaných spondylartritidy. Tato skupina chorob má některé základní společné charakteristické rysy.

1. kombinace zánětlivého postižení periferních kloubů (především oligoartritida s predilekčním postižením kloubů dolních končetin) a páteře (ve smyslu spondylitidy, sakroileitidy), které často probíhají asymptomaticky
2. nepřítomnost sérových autoprotilátek včetně revmatoidního faktoru
3. častá přítomnost HLA B 27 antigenu
4. familiární výskyt
5. postižení jsou většinou mladí muži
6. entezopatie
7. charakteristické extraartikulární projevy, mezi něž patří: orální ulcerace, typické kožní léze, oční postižení (uveitida) a postižení kardiovaskulárního aparátu (aortitida).

Dále je charakteristický podíl infekce na etiologii onemocnění, která zřejmě iniciuje imunopatologický proces, který je pak odpovědný za poškození kloubů. Jednoznačný průkaz však nebyl doposud podán.

Etiologie

Není známá. Je zřejmé, že se na ní podílí určitá genetická predispozice, daná přítomností antigenu HLA B 27, a infekce.

Jsou 3 teorie, vysvětlující účast HLA B 27 v patogenezi onemocnění:

- a) Porucha při předkládání antigenů systémem HLA I. třídy cytotoxickým T lymfocytům, kdy vazba bakteriálního peptidu na HLA B 27 iniciuje patologický kloubní proces.
- b) Byl popsán protein *Klebsielly pneumoniae*, který je schopen tvořit komplexy s HLA B 27, tento protein je kódován bakteriálním plazmidem a ten je schopen integrovat se s genomem hostitelské buňky, která se stává trvalým zdrojem antigenní stimulace a příčinou chronicity procesu.
- c) Klasická teorie molekulového mimikru předpokládá sekvenční podobnost části bakteriálního proteinu s určitou sekvencí alfa-domény HLA B 27. To by bylo příčinou navození tolerance a perzistence patogenu v organismu. Skutečně byly v synoviální tkáni artritických pacientů nalezeny bakteriální antigeny *Yersinie*, *Salmonely* a *Chlamydie*.

Patogeneze

Patogeneze spondylartrózi není dosud plně objasněna:

- prvním krokem je zřejmě absorpce mikroorganismu, nebo jeho částí, nejspíše ve střevě, případně v urogenitálním ústrojí
- endocytóza bakteriálních fragmentů antigen-perzistujícími buňkami vybavenými HLA B 27
- degradace antigenního materiálu uvnitř buňky, následovaná spojením tohoto antigenního peptidu s molekulou HLA B 27
- exprese tohoto binárního produktu (HLA-antigenpeptidový komplex) na povrch buňky a nakonec
- interakce mezi tímto komplexem a receptorem T-lymfocytu, vybaveným znakem CD8
- následuje exprese celé řady cytokinů a rozvoj akutní zánětlivé reakce /1, 2/.

II. KLASIFIKACE SPONDYLARTRITID

Do skupiny spondylartrózi patří:

1. ankylozující spondylitida
2. psoriatická artritida
3. reaktivní artritidy
4. enteropatické artritidy
5. nediferencované spondylartritidy

III. ENTEROPATICKÉ ARTRITIDY, KLASIFIKACE A SPOLEČNÉ RYSY

Definice

Enteropatické artritidy jsou artritidy indukované střevním onemocněním, nebo artritidy vyskytující se současně se střevním onemocněním. Enteropatické artritidy označují stav, ve kterém se patologie střev považuje za patogeneticky důležitou pro vývoj nemoci kloubů. Zahrnuty jsou zeslabená funkce bariéry a imunogenetický mechanismus /1, 2, 3/.

Dělení

1. artritidy asociované s chronickými střevními záněty: ulcerózní kolitida a Crohnova choroba
2. enterogenní (postenterické) reaktivní artritidy
3. artritidy asociované s jiným střevním onemocněním (Whippleova choroba, glutensenzitivní enteropatie, kolagenní kolitis, Poncetova choroba) /2, 4/
4. spondylartropatie při nespecifickém zánětu distálního ilea (nový pohled na etiopatogenezi ankylozující spondylitidy)
5. ostatní artritidy (při intestinálním bypassu, pseudomembranózní enterokolitidě, alergii na mléko)
6. parazitární revmatismus /4/

Etiopatogeneze

Není přesně známá, je vytvořen předpokládaný model patogeneze. Musí jít o určitého, imunologicky odpovídajícího jedince, musí být přítomno určité bakteriální osídlení střevní sliznice (bylo zjištěno, že vznik ankylozující spondylitidy je podmíněn normálním osídlením střevní sliznice, v případě sterilního GIT traktu nevzniká) /1/.

Střeva mají mnohonásobnou funkci, jako bariéra proti invazi, jako vstup pro výživu a jako prostředek pro exkreci střevních produktů. /3/ Patogeny a antigeny pronikají přes tuto bariéru střevní sliznice při změnách v anatomii trávicího ústrojí a agresivností infekčních organismů, eventuálně změnou v reakci antigenů, které procházejí do cirkulace. Malé množství molekul různých velikostí proniká intaktním střevním epitelem jak aktivním, tak pasivním mechanismem. Cesta, kterou se transport uskutečňuje, je závislá na velikosti molekuly. Molekuly menší než 500 Da procházejí epiteliální membránou mikroklků, větší molekuly mohou použít cestu mezi buňkami nebo cestu endocytózy. Byla též zjištěna rychlá pinocytová absorpce luminálního obsahu. Je-li střevní sliznice zánětlivě změněná, je snadné si představit, že antigeny ze střevního lumen mohou pronikat do systémové cirkulace. Předpokládá se, že příčinou zánětlivé artritidy je reakce cizího antigenu, procházejícího z luminálního střevního obsahu.

Patogeneze extraintestinálních projevů je nejasná, předpokládá se, že v důsledku střevního zánětu dojde ke změně permeability

střevní stěny a v důsledku toho k průniku antigenů různého původu střevní stěnou (bakteriální, potravinové). Ty pak vytvářejí v cirkulaci cirkulující imunokomplexy, které mohou hrát významnou roli při rozvoji extraintestinálních manifestací /4/.

Do popředí je nyní postavena teorie pro navádění lymfocytů ze střevní sliznice do kloubních tkání a přetrvávání imunitní deficiencie na základě antigenu a cytokinu. U pacientů se zánětlivým onemocněním střev se objevují dva různé typy kloubního postižení, s různým pozadím tříd HLA II. Je rovněž představen nový mechanismus, který zahrnuje dimerické HLA B 27 těžké řetězce v patogenezi enteropatické artritidy.

Postiženy mohou být periferní klouby či axiální skelet v podobě spondylartritidy /1, 2, 3/. Porušená propustnost a imunitní dysfunkce zřejmě přispívají k lokální morbiditě, ale otázkou je, proč jsou postiženy klouby, další otázky se vztahují k diagnóze a léčbě antibiotiky. Zhoršení střevní bariéry je zřejmě patogenním mechanismem, který se účastní u několika chorob. Byly popsány některé metody měření propustnosti střev. Tímto způsobem byla zjištěna zvýšená exkrece ⁵¹CrEDTA u ankylozující spondylitidy, zánětlivých střevních onemocnění a Behcetova syndromu, dále byla zjištěna zvýšená propustnost u všech forem JIA, ať byly gastrointestinální symptomy přítomny, či ne. Další studie našla důkaz o zvýšené průchodnosti střev a zánětech sliznice u psoriatické artritidy, zejména při absenci střevních příznaků /5/.

IV. ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA JEDNOTLIVÝCH SKUPIN

Základní rysy

Obvykle se jedná o periferní oligoartritidu, asymetrickou. Monoartritida není běžná. Muži a ženy jsou postiženy rovnoměrně. Predilekčně postihuje klouby DK (kolena, kotníky, metatarzofalangeální klouby). Artritida kyčlí a ramen není běžná a má sklon k asociaci se sakroileitidou a spondylartritidou. Artritida je všeobecně migrujícího charakteru, přechodná, ale rekurentní /6/. U postenterických reaktivních artritid se vyskytují daktylitidy, je častý

výskyt entezitid, hlavně v oblasti kolenních kloubů a pat - Achillova šlacha /1/.

Prevalence axiálního postižení u pacientů je mezi 5-12 %, ale může být vyšší, protože existují asymptomatické axiální záněty. Poměr postižení mužů a žen je 3 : 1 /6/.

1. Artritidy asociované s chronickými střevními záněty

Asociace mezi kolitidou a artritidou byla poprvé popsána Whitem v roce 1895 /5/. Kloubní manifestace probíhající v rámci těchto onemocnění se dělí dle Greesteina do tří skupin:

- a) „Kolitická artritida“ - postihující zejména velké klouby, nejčastěji na dolních končetinách, obvykle se jedná o mono- či oligoartritidu jednostrannou (koleno, hlezno). Kloubní zánět se nejčastěji projevuje v době vzplanutí střevního onemocnění.
- b) Polyartritida - zánět většího počtu periferních kloubů, spíše menších, nejčastěji symetricky (drobné ruční klouby).
- c) Spondylitida - manifestuje se zánětlivými projevy na páteři. Charakteristická je osteitida předních rohů obratlových těl, progresivní osifikace povrchní vrstvy annulus fibrosus. Tvoří se jemné marginální syndesmofyty a kostní můstky spojují obratle na přední a laterální straně páteře /4, 7/.

Do této skupiny patří artritida při ulcerózní kolitidě a při Crohnově chorobě. Klinická symptomatologie této skupiny se skládá z kombinace projevů osteoartikulárního a extraosteoartikulárního syndromu. Artritida je u obou nejčastějším extraintestinálním projevem, vyskytuje se u 2-20 % pacientů s danými chorobami /6/. Kloubní postižení je u obou chorob podobné, i když lze vystopovat určité rozdíly, extraoseální symptomy jsou častější u Crohnovy choroby.

Společným znakem je přítomnost HLA B 27, která u pacienta se zánětlivým střevním onemocněním významně zvyšuje riziko vývoje ankylozující spondylitidy. Asociace s HLA B 27 je 25 % pro celou skupinu a u pacientů s bilaterální sakroileitidou 70 % /1, 6/.

Většina pacientů v prováděných studiích měla klinické příznaky artritidy po 1-3 týdnech. Ataka artritidy častěji souvisela se vzplanutím střevní choroby. Artritida byla obvykle přechodná a neurozivní, přestože destruktivní typ artritidy byl také popsán na

malých kloubech. Byly popsány případy neerozivní artritidy se sublaxacemi v MCP a MTP kloubech u pacientů s dlouhou dobu trvající UC. Entezopatie, obvykle v místě úpon šlach na nohu, jsou více popsány při spondylartropatiích. Axiální záněť, obzvláště sakroileitida či spondylitida, je popsán u 10-20 % pacientů se zánětlivými střevními chorobami. Muži jsou postiženi 3x častěji než ženy. Axiální postižení není paralelní s aktivitou střevního zánětu.

Byla nalezena pozitivní korelace mezi solubilním IL-2 receptorem alfa v sérech pacientů s CD a rozdílnou aktivitou choroby. Často nacházíme genetickou predispozici pro zánětlivé střevní choroby. Hledání exogenního antigenu při vzniku těchto chorob nebylo úspěšné.

Zhoršení střevní bariéry je zřejmým patogenním mechanismem. Byly popsány některé metody měření prostupnosti střev, kde stopovací látka byla podána orálně a sledována analýzou v moči.

Byla zkoumána také systémová povaha ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby v retrospektivním přehledu pacientů. Zatímco kožní manifestace se vyskytovala pouze ve 2 %, artritida byla dokumentována u 53 % pacientů s Crohnovou chorobou a u 28 % pacientů s ulcerózní kolitidou /3/.

1.1 Artritida při ulcerózní kolitidě (UC)

Pro tuto artritidu se používala i synonyma intestinální periferní artritida, intestinální synovitida, kolitická artritida. Prevalence UC je mezi 50-100/100 000 obyvatel, častěji u bělochů než černochoů a více u židů. U UC se periferní artritida vyskytuje u 10-15 %, více u žen, spondylitida u 5 %, více u mužů s asociací HLA B 27 pozitivitou v 60 % případů. Kolena jsou postižena častěji než loketní klouby /4/.

Etiologie

Není známá, předpokládá se přítomnost mikroorganismů, spouštějících imunopatologický proces. Byla identifikována řada protilátek, jako protilátky proti mukopolysacharidům epiteliálních buněk tlustého střeva, protilátky proti polysacharidům *Escherichia coli*, lymfocytotoxické protilátky. Představu o autoimunitní podstatě onemocnění podporují nálezy tkáňově vázané autoprottilátky třídy IgG, reagující s antigenem tlustého střeva. V plazmě pacientů dominují protilátky třídy IgG1 a IgG3. Ve sliznici střeva se nachází

zvýšené množství B lymfocytů. V jiném modelu se předpokládá chybné zpracování antigenu poškozenou antigenprezentující buňkou v zánětlivě změněném střevě /2/.

Klinický obraz

Kloubní zánět v rámci UC se vyskytuje ve dvou formách. Jedná se buď o synovitidu periferních kloubů, která má těsný vztah k aktivitě střevního onemocnění, nebo o sakroileitidu, která může být provázena spondylitidou (zde je vztah ke střevnímu onemocnění méně jasně definován). I u této druhé formy se může vyskytovat postižení periferních kloubů stejného typu jako u ankylozující spondylitidy (kyčle, kolena) /4, 7/.

Periferní artritida se vyskytuje asi v 10 % (0-45 %) /4/, prevalence je vyšší, pokud je základní onemocnění doprovázeno střevními komplikacemi (peritoneální absces, pseudomembranózní polypóza či extraintestinální manifestace, jako aftózní stomatitida, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum či uveitida). Výskyt je stejný u obou pohlaví, periferní zánět se manifestuje nejčastěji mezi 25-44 roky a většinou se neobjeví před prvními projevy střevního onemocnění /4/, u dětí může častěji předcházet vlastnímu střevnímu onemocnění /2/.

Obvykle se manifestuje jak séronegativní, nedestruující, migrující oligoartritida. Predilekčně postihuje koleno, hlezno, loket, PIP a MCP klouby, méně pak rameno, kyčle, zápěstí a další. Výskyt artritidy nezávisí na délce trvání kolitidy /4/. Po operaci, ileorektoanastomóze, dojde při zánětu v rektu ke zhoršení periferní artritidy. Při totální kolektomii se artritida již neobjeví /1, 2, 4/.

Artritida zpravidla trvá několik týdnů až měsíců, v 50 % mizí spontánně do 6 měsíců. Projevy a kloubní postižení u dětí jsou obdobné, u nich však více převažuje extrakolická manifestace, vlastní artritida pak může předcházet manifestaci střevní.

Rtg nález je zde chudý, ve smyslu periartikulární osteoporózy, zřídka jde o zúžení kloubní štěrbiny a eroze. Častěji lze nalézt periostitidy.

Axiální artritida. Postižení sakroiliakálních kloubů je cca 30 %, z toho v 16 % jde o obraz plně rozvinuté ankylozující spondylitidy, ve 14 % o asymptomatickou sakroileitidu. Postižení mužského pohlaví je častější. Postižení páteře, na rozdíl od postižení periferních kloubů,

může střevní manifestaci předcházet o řadu let. Klinicky je spondylitida prakticky neodlišitelná od ankylozující spondylitidy, může probíhat i asymptomaticky. Na rozdíl od periferních kloubů chybí vztah mezi aktivitou syndromu kloubního a střevního.

Stejně tak rtg nález je téměř identický s nálezem při ankylozující spondylartritidě, od kvadratické obratlových těl po obraz „bambusové tyče“ v oblasti páteře a obraz od mírné sakroileitidy po ankylózu v oblasti SI kloubů /1, 2/.

Až u 66,7 % pacientů se spondylitidou v rámci střevního zánětu nacházíme pozitivitu antigenu HLA B 27 /4/.

Ostatní osteoartikulární manifestace. Entezopatie, zvláště v oblasti pat, se mohou vyskytovat samostatně či v kombinaci s periferní či axiální artritidou. Častější je výskyt paličkovitých prstů (1-5 %) /2/.

Extraosteartikulární manifestace. Mezi ně patří dle četnosti výskytu hepatopatie, slizniční manifestace (aftózní ulcerace), uveitida, kožní manifestace (erythema nodosum - je nejběžnější a má koincidenci s exacerbací zánětlivého střevního onemocnění) /6/, erythema multiforme, vaskulitida, pyoderma gangrenosum - je nejméně časté, bez závislosti na aktivitě střevního onemocnění /6/, ev. urolitiáza /2/.

Jsou popsány případy artritidy ve vztahu k pouchitidě po celkové kolektomii pro UC. Provedená proktokolektomie s ileoanální anastomózou vedla kromě kontroly vzplanutí kolitidy k remisi mimostřevních projevů, včetně artritidy. V prezentované studii byli 4 pacienti, u nichž se vytvořila séronegativní artritida po proktokolektomii s pouchem. Periferní asymetrická artritida byla předcházena pouchitidou. Podávání metronidazolu vedlo k částečné nebo přechodné remisi pouchitidy, pouze po přidání kortikoidů systémově a sulfasalazinu došlo ke zlepšení jak pouchitidy, tak artritidy.

Hlavní indikace pro celkovou proktokolektomii s vytvořením pouče jsou UC rezistentní na terapii léky a familiární adenomatózní polypóza. Pouchitida je nejobvyklejší komplikací zaznamenanou 5 let po provedené operaci /8/.

Není zavedený protokol pro léčení artritidy spojené s pouchitidou, nicméně z dostupných kazuistik se zdá být rozumné užívat postupy obvyklé při léčbě ostatních enteropatických artropatií.

Kontrola pouchitidy je rozhodující. Při rezistentních zánětech se může vyžadovat odstranění pouche a ileostomie (dočasná či trvalá) /9/.

Řídký výskyt podobných případů a nedostatek detailů v odborné literatuře neumožňuje celkovou či plnou charakterizaci artritidy navazující na pouchitidu. Podobá se artritidě spojené se zánětlivými nemocemi střev v mnoha rysech, ale ne ve všech. Asymetrická artritida dolních končetin a entezopatie byly zjištěny, ale nikdo ze sledovaných pacientů neměl pozitivitu HLA B 27. Na základě těchto poznatků je navrhováno, aby tato artritida byla považována za variantu enteropatické artropatie /8/.

1.2 Artritida při Crohnově chorobě (CD)

Prevalence CD je okolo 75/100 000 obyvatel /6/. Crohnova choroba je onemocnění charakterizované střídáním akutních enterálních projevů s vysokou klinickou a humorální aktivitou s obdobím klidovým, kdy do popředí vystupují extraintestinální projevy, nejčastěji charakteru ankylozující spondylitidy, sakroileitidy a epizodické artritidy. Zřídka můžeme pozorovat perzistující artritidu s kostně chrupavkovými změnami. Stále větší pozornost se věnuje cévním změnám, které patří do celkového obrazu choroby a mohou být jedním z projevů imunitní odpovědi na zánětlivou střevní agresi. Někdy mohou být užitečným varovným signálem aktivace základního onemocnění. Nepříjemnou vlastností extraintestinálních projevů je jejich autonomní vývoj, nezávisle na aktivitě střevního zánětu. Byl pozorován výskyt ankylozující spondylitidy, epizodické artritidy, koxitidy, Raynaudova fenoménu, erythema nodosum, septální panikulitidy, pyoderma gangrenosum, trombembolické choroby, vaskulitidy /10/.

U CD se periferní artritida vyskytuje u 15-20 %, spondylitida v 5 %. Sakroileitida je všeobecně v 10 %, ale data od 3-18 % svědčí o vysoké závislosti na použité rtg technice (rtg, HRCT, MR, scintigrafie značenými leukocyty). UZ vyšetření je pro SI klouby limitované. Optimální technika k diagnostice kostních změn (eroze, reaktivní skleróza a změny v kloubu) je CT. Je to pomocná metoda pro diferenciální diagnostiku - M. Paget, DISH, AS. Nejsenzitivnější metodou k zachycení časného edému je metoda MR /5/. U případů se spondylitidou je nejběžnější postižení krční páteře. HLA B 27 asociace se vyskytuje v 60-70 % /11/.

Podobně jako u ulcerózní kolitidy jsou odlišeny dvě formy kloubního postižení: artritida periferních kloubů a sakroileitida, která může být provázena spondylitidou /4/. Axiální postižení se může prezentovat před vlastním vzplanutím střevních příznaků, ale periferní artritida běží souběžně se střevním postižením a odráží aktivitu zánětu. Periferní artritida postihuje přednostně klouby dolních končetin, je často migrující a zřídka erozivní /12/.

Etiologie

Obdobně jako u proktokolitidy, mají i zde iniciační roli pravděpodobně mikroorganismy (pomalé viry a pikornaviry), které spouštějí imunopatologickou reakci. U Crohnovy choroby je zpravidla prokazován buněčný imunodeficit, díky němuž je pravděpodobně umožněna perzistence viru, eventuálně průnik infekčního agens do hlubších struktur střevní stěny. Organismus pak eliminuje intracelulárně přítomné viry cytotoxickou reakcí namířenou proti vlastní infikované buňce.

Taktéž u Crohnovy choroby byly v séru nemocných identifikovány některé protilátky (jejich patogenetický význam není prozatím jasný). V plazmě, na rozdíl od proktokolitidy, dominují IgG2 /2/, ve střevní sliznici nacházíme lokální akumulaci mononukleárů a IgG plazmatických buněk. Mononukleární buňky u pacientů s CD secernují IgA a IgG revmatoidní faktory /12/.

Asociace s HLA B 27, podobně jako u proktokolitidy, se udává 25 % pro celou skupinu a 70 % u pacientů s bilaterální sakroileitidou /2/. Vaskulitida byla pozorována nejdříve v submukóze /12/. Podle některých autorů byl popsán výskyt Klebsielly pneumonie ve spojení s ankylozující spondylitidou. Role chronické zánětlivé léze u pacientů s časnými známkami CD je předmětem diskuse /12/.

Klinický obraz

Periferní artritida je nejčastější extraintestinální manifestací, vyskytuje se s prevalencí 10-20 %. Typickými známkami je migrující charakter oligoartrity (71 %), průběh s remisemi a exacerbacemi, s častějším postižením kloubů dolních končetin. Zasažuje zejména klouby kolenní (75 %), hlezenní (38 %) a ramenní (17 %). Mohou být postižena zápěstí, lokty a klouby metakarpofalangeální. Zánět klouby většinou nedestruuje. Periferní artritida má tendenci vyskytovat se

spíše během aktivní fáze střevního onemocnění, ale u 66 % HLA B 27 pozitivních pacientů se kloubní nebo páteřní projevy manifestují již před gastrointestinální symptomatologií. U 83 % HLA B 27 pozitivních pacientů se příznaky kloubní a střevní manifestují současně nebo těsně po střevní symptomatologii. Kloubní zánět nebývá spojen se střevními píštělemi a malabsorpcí /4, 13/.

Intestinální komplikace (píštěl, malabsorpce...) nezvyšují výskyt artritidy. Pacienti s výraznějším postižením tlustého střeva onemocní periferní artritidou častěji. Výskyt artritidy je ale častější u pacientů s extraintestinální manifestací, jako je erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, stomatitis, uveitis a další. Postižení obou pohlaví je stejné.

Klinické projevy jsou obdobné jako při proktokolitidě, oligoartritida postihuje predilekčně velké klouby dolních končetin (kolena, hlezna). Méně časté je postižení PIP kloubů horních končetin (rozdíl oproti proktokolitidě). Artritida většinou odezní v průběhu několika týdnů až měsíců /2, 10/.

V ojediněle získaných histologických nálezech ze synovie se nachází obraz nespecifické synovitidy, ojediněle granulomatózní synovitida. Častým nálezem jsou pozitivně dvojlomné krystaly vzhledu pyrofosfátidihydrátu.

Rtg nález je shodný s nálezy u proktokolitidy (periartikulární osteoporóza, periostitidy, výjimečně eroze).

Na rozdíl od ulcerózní kolitidy není chirurgické odstranění postiženého úseku střeva prevencí proti dalším atakám artritidy. Vzácně se objeví septická artritida kyčle, když infekce přestoupí ze střeva cestou vnitřní píštěle /4/.

Axiální postižení. Postižení sakroiliakálních kloubů se u Crohnovy choroby odhaduje na 32 %, v polovině případů jde o obraz plně rozvinuté AS, v polovině o asymptomatickou sakroileitidu. Klasická ankylozující spondylitida postihuje více muže, spondylitida při CD se vyskytuje stejně často u obou pohlaví. Sakroileitida je častější u mužů. Spondylitida zde není spojena s postižením specifického úseku střeva a není ani spojení s výskytem píštělí, není vázána na začátek střevních projevů, ale může je i předcházet (až ve 26 %), a to dokonce až o několik let. Klinický průběh je podobný jako u klasické ankylozující spondylitidy /2/. Kolektomie neřeší spondylitidu a nemá vliv na její další průběh /4/.

Ankylozující spondylitida se může vyskytovat současně se střevním postižením, může jej předcházet či následovat. Klinicky i rentgenologicky je spondylitida prakticky neodlišitelná od AS. Není žádný vztah mezi vzplanutím střevního syndromu a spondylitidy.

Ostatní osteoartikulární manifestace. Výskyt entezopatií je obdobný jako u proktokolitidy, paličkovité prsty se vyskytují častěji (4-13 %). Absces v oblasti psoatu či retroperitonea se může komplikovat septickou artritidou kyčle /2/.

Extraosteartikulární manifestace. Mezi ně, dle četnosti výskytu, patří: urolitiáza, uveitida, erythema nodosum, hepatopatie, aftózní ulcerace, ev. pyoderma gangrenosum a erythema multiforme. Může se vyskytnout i sekundární amyloidóza, která je obvykle fatální /6/.

Terapie je obdobná jako při proktokolitidě /2/. U pacientů s CD bychom měli pátrat po prvních známkách sakroileitidy, neboť včas nasazená medikamentózní, fyzikální a rehabilitační léčba spolu s úpravou životosprávy může mít zásadní vliv na další osud nemocného /13/.

Terapie

Základem terapie jsou nesteroidní antirevmatika, která ale mohou vyvolat slizniční léze a tím způsobit exacerbaci onemocnění. Zpravidla jsou ale dobře tolerována. V léčbě periferní artritidy využíváme intraartikulární aplikace kortikoidů s dobrým efektem, zvláště u malého počtu zánětem postižených kloubů.

U protrahovaných forem podáváme sulfasalazin v dávce 2-3 g/den. U takto léčených pacientů bylo pozorováno zvýšené vylučování sekretorických IgA a IgM v jejunální tekutině.

Metotrexát se zdá být účinný u CD, ale jeho efekt při asociované artritidě je ještě neznámý. Při formě axiální je základem terapie stejně jako u ankylozující spondylitidy pravidelné cvičení, v časných fázích se podává sulfasalazin /2, 6/.

U malé skupiny pacientů (4 případy) byl v léčbě pacientů s CD a spondylartritidou použit infliximab pro terapeuticky doposud rezistentní zánět střeva. U všech čtyř pacientů bylo pozorováno zlepšení axiální manifestace nebo periferní artritidy vztahující se k jejich spondylartropatii. Toto rychlé a podstatné zlepšení kloubní manifestace CD po léčbě infliximabem vede oprávněně k dalšímu

zkoumání léčebného potenciálu TNF-alfa blokátorů v léčbě ostatních subtypů SpA. Tento efekt je doprovázen výrazným poklesem CRP. Klinické zlepšení bylo přímo spojeno se zlepšením v endoskopickém nálezu.

Tito pacienti s refrakterní CD, asociovanou se SpA, podle kritérií ESSG (Evropské studijní skupiny pro spondylartropatie), byli zařazeni do programu s infliximabem. Všichni zařazení pacienti byli s rezistentní aktivní CD, bez píštělí. Kloubní obtíže u pacientů trvaly od 2 měsíců do 25 let. Tato studie s terapií TNF-alfa monoklonální protilátkou vyhodnotila efekt terapie v přidruženém revmatologickém onemocnění, jako byla spondylitida, synovitida nebo entezopatie, a zároveň v léčbě CD /14/.

V literatuře jsou také popsány případy asociace séropozitivní RA s CD. Jednalo se o séropozitivní RA, nodulární s bilaterální sakroileitidou, HLA B 27 negativní.

Na prezentovaných pacientech bylo poukázáno na problém v diferenciální diagnostice mezi RA s GIT komplikacemi a zánětlivými střevními chorobami s artritidou. Konečně koexistence zánětlivého střevního onemocnění a RA svědčí o výskytu těchto dvou chorob u jednoho pacienta. Gastrointestinální postižení při RA může být rozsáhlé a může zahrnovat mnoho příčin: 1. léky indukovanou kolitidu (zlato, metotrexát, D-penicilamin, NSA, je popsána i pankolitida po cyklosporinu, neutropenická kolitida po salazopyrinu), 2. vaskulitida lokalizovaná ve střevě, 3. asociované střevní choroby - kolagenní kolitida, 4. ve střevě lokalizovaná amyloidóza, 5. infekcí způsobené střevní záněty (cytomegalovirové) /15/.

V další studii byla zkoumána systémová povaha ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby v retrospektivním přehledu pacientů. Artritida byla dokumentována u 53 % pacientů s CD a 28 % pacientů s UC. Kožní příznaky pak byly pouze u 2 % pacientů. Radiologické údaje ukazují unilaterální či bilaterální sakroileitidu v 1/3 případů. Tyto údaje zdůrazňují silnou spojitost mezi střevními a kloubními manifestacemi v těchto stavech. I když spojitost IBD se spondylartropatiemi se uznává, jsou zde rozdíly. Vytváření střevní stenózy, píštělí a abscesů se pozoruje pouze u pacientů s CD. Psoatické abscesy jsou referovány mezi 0-4 % a mohou přímým rozšířením způsobit vzácné, ale závažné komplikace - septickou artritidu kyčelních kloubů.

HLA B 27 byl dlouho rozpoznáván jako předpovídající faktor pro spinální postižení. V roce 1998 byla provedena dvě důležitá klinická pozorování, rozlišující dva typy periferní artropatie. Bylo možno odlišit samolimitující oligoartikulární formu typu 1 s rozšířením, odpovídajícím činnosti ve střevech, a přetrvávající polyartikulární typ 2. Oba typy byly pozorovány častěji u CD. Dále bylo provedeno typování HLA. Přesvědčivé důkazy nyní naznačují, že různé genotypy predisponují k jednomu ze dvou typů. Je zajímavé, že typ 1, mírnější forma, vykazuje podobnost s enterickou reaktivní artritidou a je spojen s HLA B 27. Zvládnutí IBD bude ovlivněno příchodem cílených biologických terapií. Nový vývoj protilátek proti integrinům, ICAM-1 a anti-IL-10 je zatím v pozadí klasické terapie /3/.

2. Postenterické (enterogenní) reaktivní artritidy (PEReA)

PEReA je definována jako artritida, která splňuje diagnostická kritéria spondylartritidy dle Amorá obecně (tj. souhrn hodnot z 12 kritérií dosahuje alespoň 6 - Amorá a spol., 1990). Jedním z těchto kritérií musí být průjmovité onemocnění, které předchází 1 měsíc nebo méně manifestaci kloubního syndromu /2/. Jde o artritidy, které následují po infekci jiného orgánu, bez průkazu mikrobiálního agens v postiženém kloubu. Později se ukázalo, že určité součásti mikrobiálních těl mohou být přítomny v biopsiích z kloubního pouzdra nebo v nitrokloubní tekutině. Průkaz byl proveden imunofluorescencí, elektronovým mikroskopem a molekulárně biologickými metodami /1, 6/. Podle vstupního místa infekce rozlišujeme dvě formy reaktivních artritid: postvenerické a postenterické reaktivní artritidy /1/.

Z hlediska enteropatických artritid pro nás dále připadá v úvahu pouze skupina postenterických reaktivních artritid.

Základní rysy PEReA

1. asymetrická periferní oligoartritida s predilekcí na dolních končetinách a asymetrickou sakroileitidou,
2. časový vztah k infekci postihující střevní trakt,
3. genetická predispozice daná těsným vztahem s antigenem HLA B 27. Prevalence tohoto antigenu je u ReA asi 80 % /1/.

Etiologie

Mikroorganismy, které jsou schopny vyvolat PEReA, jsou zpravidla gramnegativní, produkují lipopolysacharid a jsou fakultativní nebo obligatorní intracelulární patogeny. Etiologická agens můžeme rozdělit na obvyklá (*Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* 03 a 09, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*), méně obvyklá (např. *Shigella sonnei*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella paratyphi* B a C...) a hypotetická (např. *Clostridium difficile*, *Salmonella munich*...) /2/. Pacienti s pozitivitou HLA B 27 antigenu jsou zvýšeně riskantní k asociaci s bakteriální enteritidou způsobenou bakteriemi typu *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* nebo *Campylobacter* /12/. Asi u 25 % PEReA se nepodaří vyvolávající infekci identifikovat.

Nutno zdůraznit, že nikdy se nepodařilo z postiženého kloubu izolovat životaschopné mikroorganismy. Opakovaně byl ale prokázán antigenní materiál *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* a *Salmonella typhimurium* v buňkách synoviální membrány a synoviální tekutiny. Pokusy izolovat mikrobiální DNA pomocí metody PCR selhaly /2/.

Patogeneze

Není dosud známá. Pozornost se soustřeďuje na asociaci s HLA B 27 a na mikrobiologii /2/. Možným mechanismem vzniku je perzistence etiologického mikroorganismu ve střevní tkáni. Byly nalezeny nové argumenty pro tuto hypotézu: IgA protilátky proti bazální membráně *Yersinií* byly nalezeny perzistující po dlouhou dobu u pacientů s vývojem artritidy po yersiniové infekci. Vstupem mikroorganismů může být tenké střevo. Histologicky byly v terminálním ileu nalezeny změny sliznice při koloskopii, specifické pro pacienty se spondylartropatií, během akutních a chronických lézí /16/. Předpokládá se interakce spouštěcího faktoru (bakteriální agens) s geneticky predisponovaným jedincem. U HLA B 27 pozitivních jedinců je riziko vzniku ReA 50x vyšší oproti běžné populaci. Trvání symptomů je u těchto pacientů delší a jejich tíže může být větší. Přítomnost HLA B 27 pouze predisponuje k rozsáhlejšímu a déletrvajícím kloubnímu i axiálnímu postižení /1, 2/.

Nebyly doposud popsány žádné rozdíly mezi artritogenními a neartritogenními mikroorganismy. Je známo, že bakterie z rodu *Salmonella*, *Yersinia* a *Campylobacter* mají schopnost pronikat do lymfatických uzlin a do krve podobně jako např. *Escherichia coli*, která ale není artritogenní, a naopak, *Shigella*, která je artritogenní, schopnost pronikat do lymfatických uzlin a do krve nemá. Z toho lze usuzovat, že bakteriémie není pro vznik artritidy nezbytná.

Po yersiniové infekci dochází k polyklonální hypergamaglobulinemii, a to jak v případě enteritidy, tak artritidy. Specifická humorální odpověď je ovšem výraznější a delší u artritidy a je charakterizována zvýšenými hladinami cirkulujících imunokomplexů antiyersiniových protilátek třídy IgA a IgG.

V enterické fázi onemocnění se pravděpodobně angažují CD8 + T-lymfocyty /2/.

Klinický obraz

Zahrnuje dva syndromy: osteoartikulární (periferní artritida, entezopatie a postižení axiálního skeletu) a extraosteartikulární (intestinální, mukokutánní a oční). Prevalence artritidy se pohybuje u jednotlivých infekcí mezi 1-3 %, v epidemiích je pravděpodobně výskyt vyšší pro salmonellové enteritidy, udává se 7,5 %, pro yersiniové enteritidy až 20 %. Postižení obou pohlaví je vyrovnané, i když u shigelové infekce se udává častější výskyt u mužů. Onemocnění začíná nejčastěji ve věku 30 let, 75 % nemocných jsou mladí dospělí ve věku do 40 let. Onemocnění je vzácné u dětí. Úvodní enteritida je často mírná, může být i asymptomatická, nejčastěji probíhá 1-3 týdny /2/.

Stanovení definitivní diagnózy postenterické reaktivní artritidy bývá někdy obtížné. Ta může být stanovena až po izolaci infekčního agens. Nicméně v čase, kdy se projeví artritida, jsou již pacienti obvykle bez projevů enteritidy a patogeny nebývají dlouho ve stolici průkazné. V těchto případech může být diagnóza založena na sérologickém průkazu (specifické IgM protilátky nebo zvýšené titry specifických IgG a IgA protilátek), nebo průkazu molekulárně biologickými metodami či na základě antigenně-specifické synoviální proliferace lymfocytů /6/. Onemocnění se vyskytuje více na podzim /2/.

Periferní artritida. Začátek artritidy je zpravidla náhlý a v typickém případě následuje 2-4 týdny po střevní infekci /2/. Byl pozorován začátek i po více než třech měsících. Trvání artritidy je běžně čtyři měsíce a déle /6/.

Kloubní syndrom se zpravidla manifestuje jako asymetrická oligoartritida nebo i monoartritida na kloubech dolních končetin s predilekčním postižením kolen a hlezen. Následují zápěstí a prsty horních a dolních končetin. Může být i polyartritida s febriliemi a jinými celkovými příznaky. Typický je výskyt daktylitid. Entezitidy izolované nebo asociované s artritidou jsou časté, výskyt se pohybuje mezi 5-11 %, nejčastěji v oblasti paty /2/. 5-20 % pacientů přechází do chronického stadia /6/.

Axiální postižení ve smyslu rtg sakroileitidy se vyskytuje u 20-30 % pacientů v průběhu pěti let, i když bolest zad v průběhu akutní ataky udává až 30 % pacientů. Jen malá část se vyvine do typické ankylozující spondylitidy (15 % při pětiletém sledování). Axiální postižení se častěji vyskytne u HLA B 27 pozitivních. U těchto pacientů je pak častější rekurentní průběh či přechod do chronicity /1, 2, 6/.

Extraartikulární projevy. Můžeme pozorovat méně často kožní a slizniční projevy (než u postvenerických ReA) /2/. Erythema nodosum je typické zvláště pro yersiniové infekce, balanitis circinata pak u infekce shigellové. Konjunktivitida je pak u shigellové, salmonellové a campylobakterové infekce.

U velké části pacientů přetrvávají artralgie iniciálně postižených kloubů a bolestivé entezopatie /1/.

Rtg obraz je obdobný jako u ostatních SpA.

V laboratorním vyšetření nacházíme zvýšení reaktantů akutní fáze, anémii typu chronických chorob u pacientů s chronickým průběhem. HLA B 27 je přítomen v 80 %. První, oligoartikulární epizoda trvá obvykle 3-6 měsíců. Může být delší v případě polyartikulárního postižení, nebo kratší při monoartritidě, kdy může být neprávem přisuzována traumatu. Dlouhodobě, řádově roky (1-4 roky) pak může trvat bolestivost metatarzofalangeálních kloubů a pat. Současně s artritidou vymizí i extraartikulární symptomatologie. Lze říci, že 75 % pacientů je zcela bez symptomů 2 roky od začátku onemocnění. Recidivy nejsou časté, i když se vyskytují v případě

periferní artritidy mezi 3. a 4. rokem od začátku onemocnění. Příčinou je zpravidla reinfekce, i když ji nelze vždy prokázat /2/.

Infekce *Yersinií enterocolica* má rozmanité spektrum příznaků. Zahrnují horečku, akutní průjem, zánět tenkého střeva, erythema nodosum, myokarditidu a artritidu. Infekce způsobená touto bakterií je dobře popsána ve Skandinávii, Severní Americe a Finsku. Artritida je velmi často oligoartikulární, postihuje velké i malé klouby a přetrvává od 1 do 3 měsíců, někdy i déle. Může být i polyartikulární. Zachycena byla i perzistující artritida kolenních kloubů. HLA B 27 pozitivita zvyšuje riziko vzniku artritidy /17/.

Terapie PEReA

Často odezní spontánně a nevyžadují krom podávání NSA žádnou zvláštní léčbu. U artritického syndromu se osvědčuje lokální aplikace steroidů, jejich systémové podání není indikované /1, 2/. Účinnost podávání antibiotik nebyla u PEReA prokázána /2, 3/. Užití antibiotik neovlivňuje kloubní symptomy /6/.

Lékem druhé linie při přetrvávání artritidy je sulfasalazin v obvyklém dávkování 2-3 g denně. Jeho účinnost byla prokázána v otevřené studii u pacientů s ReA, ale chybí data z kontrolovaných studií /2, 6/.

Cytostatická farmaka jsou indikována ve výjimečných případech, nejčastěji pak metotrexát, ev. azatioprin /1/.

3. Artritidy asociované s jiným střevním onemocněním

3.1 Artritida při Whippleově chorobě

Jde o vzácné onemocnění, charakterizované rozsáhlou tukovou infiltrací střevní stěny. Charakteristickým mikroskopickým nálezem jsou tyčkovité inkluze ve střevní stěně, lymfatických uzlinách, v mozku a jiných orgánech. Za původce onemocnění je považována *Tropheryma Whipplei*, prokázána metodou PCR v inkluzích /2, 6, 12, 16/.

Klinický obraz

Mnohem častěji postihuje muže (muži : ženy 9 : 1), spíše středního věku, bílé rasy /12/. Charakteristické jsou protrahované průjmy, steatorea, teplota, váhový úbytek a řada extraintestinálních

projevů včetně artritidy. Běžná je axiální a krční lymfadenopatie, generalizovaná hyperpigmentace a sérositidy (pleuritis, perikarditis) /6, 12, 16/. Dále lze pozorovat pneumonie, kardiální postižení (endokarditis, aortální insuficience), které se může manifestovat i náhlou smrtí, tyreoiditidy, intersticiální nefritidy, hepatopatie, kožní projevy (podkožní uzlíky, exantémy, hyperpigmentace), uveitidy. Postižen může být i nervový systém. Nacházíme anémii, nízkou hladinu sérového železa, hypoalbuminemii a další. Asociace s HLA B 27 není jasná, někteří autoři uvádějí asociaci ve 30 % /4, 6/.

Periferní artritida postihuje až 60-90 % pacientů /12/. Vzplanutí kloubních příznaků není závislé na střevní aktivitě. V 50 % případů je izolovaným prodromálním příznakem polyartritida, symetrická, která může předcházet střevní manifestaci i o desetiletí, v průměru o 6,8 roku. Tito pacienti jsou často vedeni pod různými diagnózami a až manifestace střevního onemocnění ozřejmí skutečnou diagnózu. Stejně jako u předchozích, i zde je patrná souvislost s ankylozující spondylitidou. Průměrný věk, ve kterém artritida začíná, je 46 let /2, 4/.

Klinicky jde v období manifestace střevního syndromu o akutní oligoartritidu, často prchavou (trvajících několik hodin až dní), obvykle spontánně ustupující, predilekčně postihující dolní končetiny, často migrujícího charakteru /2, 12/. Nejčastěji se jedná o postižení kloubů kolenních, hlezna, zápěstí, loktů a drobných ručních kloubů. Aktivita kloubního syndromu kolísá nezávisle na aktivitě syndromu střevního, ale může ustoupit při vymizení bolestí v břiše a průjmu. Kloub je oteklý, prosáklý, kůže nad ním je teplejší. Při vyšetření synoviální tekutiny je možné nalézt PAS pozitivní materiál, převážně v makrofázích, dále ve střevě, lymfatických uzlinách, perikardu, játrech, ledvinách a v mozku. Při vyšetření elektronovým mikroskopem lze v těchto tkáních identifikovat zbytky bakteriálních těl /2/.

Rentgenový obraz periferních kloubů je normální /4/, chybí eroze, třebaže destruktivní artritida již byla také popsána /6/.

Axiální postižení je přítomno v 11 % případů, z toho ve 4 % pod obrazem ankylozující spondylitidy /2/.

Terapie

Je stanovena na základě histologického vyšetření ze vzorku tenkého střeva, zjištění typické tukové infiltrace stěny při elektronmikroskopickém vyšetření a identifikaci bakterií. Až po stanovení diagnózy může být zahájena odpovídající účinná terapie, při špatné léčbě choroba progreduje a může být fatální /16/.

Základem je prolongované podávání ATB - tetracyklinové řady - tetracyklin 500 mg 2-4x denně nebo erytromycin 500 mg 4x denně, minimálně po dobu jednoho roku. Mohou se vyskytovat relapsy /2, 6/.

Bakterii nemůžeme kultivovat, a proto nemůžeme určit ATB dle citlivosti. V otevřených klinických studiích byl podáván TTC.

Relapsy mozkové choroby byly popsány i po 14 měsících léčby trimetoprimem-sulfametaxolem /18/.

3.2 Gluten - senzitivní enteropatie (artritida při celiakii)

Celiakie je známá v asociaci s abnormální střevní permeabilitou /6/. Artritida může roky předcházet manifestaci enteropatie /2/.

Distribuce artritidy je různá. Běžně jsou postiženy lumbální páteř, kyčelní klouby, kolena a ramena, následují loket, zápěstí a kotník u méně než 50 % pacientů. Periferní zánět je relativně symetrický a je doprovázen ranní ztuhlostí a kloubním otokem.

Radiologické změny jsou vzácné.

Byla popsána vysoká frekvence HLA B 8 a DR 3 u pacientů s celiakií.

Patogeneze artritidy je nejasná, ale je možná spojitost jako u artritidy a jiných střevních onemocnění. Patogeneze celiakie není plně objasněna. Uvažuje se o individuální genetické predispozici, imunologické odpovědi střevní sliznice a specifické imunologické odpovědi na gliadin /6/.

U syndromu malabsorpce je sakroileitida méně běžná než u CD, ale je častější než u postinfekční reaktivní artritidy /11/.

Terapie

Bourne se spolupracovníky našel u šesti nemocných séronegativní artropatii, která předcházela diagnóze celiakie o několik let. Kloubní příznaky ustoupily po bezlepkové dietě, ale opětovné podání normální stravy nevedlo k aktivaci artritidy /4/.

Zajímavé anamnézy jsou připomínkou toho, že „atypická artritida“ může být vyskytujícím se symptomem nediagnostikované

glutenové enteropatie a že pacienti mohou být léčeni bezlepkovou dietou /3, 16/.

3.3 Kolagenní kolitida

Etiologie není známá. Předpokládá se porucha migrace a funkce fibroblastů s následnou tvorbou excesivního množství kolagenu /9/.

Ve většině případů byly postiženy ženy ve věku kolem 56 let (4.-5. decenium), v popředí symptomatologie jsou chronické vodnaté průjmy trvající měsíce až roky, intermitentní bolesti břicha kolikovitého charakteru /9/. Artritida byla séronegativní, neurozivní /2/.

Enteropatická artritida s kolagenní kolitidou je heterogenní, začíná jako migrující artralgie až artritida, symetrická nebo asymetrická, neurozivní, oligo- či polyartikulární s erozivní séronegativní SpA. Ve většině případů střevní symptomy předchází nebo se vyskytují zároveň s kloubním zánětem. Popsaní pacienti byli séronegativní a HLA B 27 negativní. Všeobecně je prevalence enteropatické artritidy 10-20 % s CD, s kolagenní kolitidou 7 % pacientů /19, 20/.

Histologicky nacházíme v tlustém střevě (kolorektálně) subepiteliálně uložený hyalinní materiál (kolagenní depozita), skládající se převážně z kolagenu III a z lymfoplazmocytní infiltrace submukózy /2, 11/.

V popsáných případech nebyla nalezena imunologická abnormalita v séru, ale byla nalezena infiltrace plazmatickými buňkami v oblasti lamina propria střevní mukózy /11/. Probíhají diskuse o tom, zda by kolagenní kolitida nemohla reprezentovat lokalizovanou fibrózu a zda jsou pacienti postiženi zánětem střeva a následně artritidou, či zda se jedná o dvě různé choroby /11, 21/.

Na rtg byla nalézána bilaterální sakroileitida a paramarginální syndesmofyty /19/. Onemocnění obvykle dobře reaguje na nesteroidní antirevmatika, ev. sulfasalazin, ale chybí kontrolované studie. Onemocnění má sklon ke spontánním remisím /2/.

3.4 Poncetova choroba

Jde o kloubní onemocnění ve smyslu polyartritidy, převážně u extrapulmonální formy tuberkulózy. Vzhledem k chybění plicního postižení je předpokládáným místem vstupu infekce střeva /2/.

4. Spondylartropatie při nespecifickém zánětu distálního ilea

Podle posledních výsledků lze do skupiny enteropatických artritid řadit i ankylozující spondylartritidu. Společný výskyt Crohnovy a Bechtěrevovy nemoci není vzácností. U skupiny 167 sledovaných pacientů s Crohnovou chorobou se vyskytovala sakroileitida ve 14 % a klasická ankylozující spondylartritida v 9 %, u 60 % těchto pacientů je pozitivita HLA B 27 antigenu. U více než poloviny nemocných s Bechtěrevovou chorobou bývá asymptomatický střevní zánět, který se dá zjistit histologicky, ev. endoskopickým vyšetřením. Vzájemný vztah obou chorob není zcela jasný, ale správné a včasné rozpoznání jejich současného výskytu má význam pro léčebnou strategii a další osud nemocného. Tito pacienti výrazně lépe reagují na léčbu sulfasalazinem, kdy po 3-7měsíční kúře byla pozorována i dlouhodobá remise onemocnění.

Současný výskyt obou nemocí s sebou přináší i další problémy při monitorování laboratorní aktivity. Obě nemoci mohou mít podobné projevy humorální aktivity, a tak je těžké určit, kterému laboratorní nález patří více /13/.

Studie s koloskopickým vyšetřením odhalily zánět ilea až u 65 % pacientů se SpA bez klinických příznaků. Opakované koloskopie ukazují silný vztah mezi perzistujícím střevním zánětem a kloubním zánětem. V patogenezi AS byla často prokazována *Klebsiella pneumoniae*, kdy ve studiích nacházeli tuto bakterii ve vzorku stolice u pacientů s aktivním zánětem. Užití imunoblottu ukázalo zvyšování titru protilátek proti *Klebsielle pneumoniae* v korelaci s aktivitou AS. Jiná skupina dokázala zvyšování a korelaci titrů protilátek i u pacientů s CD a v kontrolní skupině pacientů /16/. Závěry je nutno ještě ověřit dalšími klinickými studiemi.

Spondylartropatie je ale všeobecně u IBD podceňována. SpA zahrnuje skupiny chronických chorob s obvyklými klinickými, biologickými, genetickými a terapeutickými charakteristikami. Jsou rozeznávány dva základní typy zánětu střev. Akutní typ, který se podobá akutní bakteriální enterokolitidě, a chronický typ, který se nedá odlišit od CD. Akutní typ zánětu se pozoruje hlavně u enterogenní reaktivní artritidy a chronický typ spíše převažuje u nediferencované SpA a AS. Provedené studie odhalují, že u 20 %

pacientů se SpA se počáteční subklinický chronický zánět střev vyvinul do klinické IBD, což ukazuje, že zánět kloubů a šlach může být prvním příznakem IBD. Kloubní nemoc se rozvinula do AS u všech pacientů, přecházejících ze subklinického zánětu na rozvinutou IBD.

Podle klasifikačních kritérií evropské studijní skupiny pro spondylartropatie (ESSG) pacienti s IBD se zánětlivými bolestmi zad nebo periferní synovitiidou splňují klasifikační kritéria pro SpA. (Doposud nebyli pacienti se zánětlivými bolestmi dolních zad bez radiografických abnormalit uznáváni za postižené enteropatickou artritidou.)

Zánětlivá bolest zad byla dle studií významně rozšířena u pacientů s HLA B 27 pozitivitou - 71 % : 26 % HLA B 27 negativních. Entezitida, synovitida a sakroileitida nebyly asociovány se vzrůstajícím výskytem HLA B 27. Celkový výskyt enteropatické artritidy se odhaduje na 2-20 % u pacientů s IBD.

Stále ještě neexistuje jasné pochopení vztahu mezi revmatologickými projevy a doprovázejícím střevním onemocněním. U SpA se vztah mezi kloubním onemocněním a subklinickým postižením střev zdá být důležitý pro vývoj zánětu střeva /22/. Jsou záznamy o aktivaci T buněčné imunity u pacientů se SpA a IBD /18/.

Radiologické změny nalézáme po 5-9 letech klinické symptomatologie. Na MR nacházíme synovitidu, kapsulitidu či osteitidu. Změny na obratlových tělech zahrnují jak přední, zadní, tak okrajovou spondylitidu.

Všechny formy SpA zahrnují asymetrickou synovitidu velkých kloubů, především dolních končetin (gonitida, koxitida, tarzitida, periferní oligoartritida), revmatickou fibroosteitidu (pánevní entezitidy) a peri- a sychondrózy kosti stydké - os pubis a sternálního spojení /23/.

V letech 1990-93 proběhla v Norsku Ibsenova populační studie, sledující obecné rozšíření ankylozující spondylitidy mezi pacienty se zánětlivými střevními chorobami. Diagnóza AS byla stanovena dle newyorských kritérií z roku 1984. Byl zjištěn výskyt UC ve 2,6 %, CD v 6,0 %. Celkové rozšíření AS bylo 3,7 %. Příznaky AS předcházely rozvoj zánětlivého střevního onemocnění ve všech případech, výskyt uveitidy, entezopatií a periferní artritidy byl zjištěn častěji u pacientů s AS ve srovnání s pacienty bez AS. Nebyla

nalezena žádná korelace mezi distribucí střevního zánětu a výskytem AS. Zánětlivá bolest zad bez nálezů AS byla zjištěna u 17 % pacientů s UC a 22 % pacientů s CD, celkový výskyt 18 % ve všech případech zánětlivého střevního onemocnění. Nediferencovaná spondylartróza nalezena u 15 % pacientů s UC a u 19 % s CD. HLA B 27 pozitivních bylo 9,8 % s UC a 8,0 % s CD, tento výskyt byl podstatně nižší než u pacientů s nálezem AS. V této studii bylo zjištěno jasné převládání mužů oproti ženám, v poměru 4 : 1, což je srovnatelné s poměrem u primární AS. HLA B 27, periferní artritida, uveitida a entezopatie proběhly podstatně častěji u zánětlivých střevních chorob asociovaných s AS, než mezi pacienty bez AS. U pacientů výlučně jen se zánětlivým střevním onemocněním nebyly pozorovány typické charakteristiky SpA a AS, což naznačovalo, že ve většině takových případů zánětlivé střevní onemocnění nereprezentuje předchůdce projevů AS nebo jiných forem SpA. Některé zjištěné rozdíly (ve výskytu AS při pozitivitě HLA B 27 či radiologický průkaz sakroileitidy) oproti běžně udávaným hodnotám jsou pravděpodobně způsobeny pojetím studie /24/.

Druhá část studie sledovala obecné rozšíření a výskyt periferní artritidy u pacientů s IBD. Výskyt periferní artritidy byl zjištěn u 3,5 % pacientů, část pacientů měla periferní artritidu v dokumentaci, což dává kumulativní výskyt u 16 %. U 18 % pacientů se zánětlivým střevním onemocněním se artritida vyskytla před jeho začátkem, u 77 % pak po výskytu střevní choroby. Kolenní klouby byly postiženy v 55 %, kotníky v 35 %, klouby prstů rukou a nohou v 18 %. U 35 % pacientů byla nalezena symetrická artritida. Trvání artritidy bylo kratší než čtyři týdny u 55 % pacientů, u 21 % pacientů artritida trvala po šest měsíců nebo déle. V této studii byl zjištěn kumulativní výskyt periferní artritidy a zánětlivého střevního onemocnění ve 12 %. Tento nález ukazuje, že periferní artritida se vyskytuje u značné části pacientů se zánětlivým střevním onemocněním. Nálezy jsou však odlišné oproti výsledkům ze dvou předchozích studií. Tyto diskrepance mohou být vysvětleny opět rozdíly v metodologii. Ve shodě s předchozími studiemi byl sledován trend k vyššímu procentu periferní artritidy u pacientů s CD (14 %), ve srovnání s pacienty s UC (11 %) /25/.

5. Ostatní artritidy

5.1 Artritida po intestinálním bypassu (syndrom bypassové artritidy)

Mezi radikální alterace trávicího ústrojí patří jejunokolický a jejunoileální bypass, používaný při léčbě morbidní obezity /4/. Nemusí jít ale pouze o provedení střevního bypassu z důvodů obezity, ale z jiných příčin, jako např. při zánětlivém střevním onemocnění či v rámci chirurgických výkonů na střevech /21/.

Výskyt artritidy se udává u 6-52 %, 3x častěji u žen, do 1 roku po výkonu (zpravidla do šesti týdnů) /4/. Obvykle jde o nedeformující polyartritidu /6/.

V etiopatogenezi se uplatňuje patologické pomnožení střevních bakterií při jejím přerůstání ve vyřazeném segmentu a aktivace komplementu přímo bakteriálními antigeny. CIK mohou vyvolat artritidu u osob, které mají zvýšenou náchylnost k artritidě jako výsledek genetické predispozice. Imunitní komplexy obsahují sekretorické IgA, produkty střevních bakterií a složky komplementu (C1q, C3 a C4) /2/.

V laboratorním obraze bývá zvýšená sedimentace erytrocytů, elevace reaktantů akutní fáze, kryoglobulinemie a zvýšená hladina cirkulujících imunokomplexů, jejíž výše koreluje s aktivitou artritidy /2/. Bývá negativita RF a ANF. Megaloblastová anémie se vyskytuje u kombinace malabsorpce, bypassu a přerůstání mikroorganismů ve střevě. Nebyla prokázána asociace s HLA B 27.

Rtg známky zánětu jsou negativní. (U dvou pacientů byla popsána spondylitida s pozitivitou HLA B 27, která byla asymptomatická před provedením bypassu.) /6/

Artritida postihuje predilekčně kolenní klouby, kotníky, klouby prstů, zápěstí a ramenní klouby. Někteří autoři popisují zánět axiálního skeletu a tenosynovitidy /6/.

Artritida je velmi bolestivá, při poměrně malých známkách zánětu. Trvání artritidy se pohybuje od 1 týdne do několika měsíců až roků. Často jsou přítomny tenosynovitidy. Bolest zad je častá, bez průkazu sakroileitidy /2/.

Nápadně častý je současný výskyt kožních příznaků (až u 80 % pacientů), charakteru makulózní, papulózní, pustulózní či urtikariální eflorescence či morfy podobné erythema nodosum /2/. Užívá se označení artriticko-dermatitický syndrom /6/. Až ve 30 % je přítomen Raynaudův syndrom. Kožní biopsií prokážeme vaskulitické poškození

drobných cév dermis. V léčbě se užívají NSA, antibiotika na střevní i kloubní syndrom, méně pak syndrom kožní /2, 6/.

U refrakterních případů se užívají perorálně glukokortikoidy v dávce 1-30 mg prednisonu na den, pouze krátkodobě /6/.

Chirurgické navrácení intestinálního bypassu je spojeno s bezprostřední a trvalou remisí artritidy a může způsobit okamžitý pokles CIK /2, 4, 6/.

I méně radikální alterace střevní anatomie může vytvořit předpoklady pro artritidu. Jsou popsány případy artritidy po jejunostomii Roux-en-Y a po resekci žaludku typu Billroth II. U imunogeneticky citlivého nemocného se artritida rozvine i po anastomóze end-to-end a popsaná je i po chirurgické resekci tlustého střeva pro adenokarcinom /4/.

5.2 Artritida při pseudomembranózní kolitidě

Tato artritida je spojena s pseudomembranózní kolitidou, která vzniká po podání antibiotik. Je popsáno jen několik případů, u kterých bylo ze stolice izolováno *Clostridium difficile* a byl prokázán i toxin. Artritida se objeví za 9-35 dní po začátku průjmu. Typická je oligoartritida postihující velké klouby dolních končetin. Zánět kloubu ustoupí rychle po zahájení léčby průjmu. Patogeneze zůstává neznámá, předpokládá se vliv toxinů /4/.

5.3 Artritida při alergii na mléko

Panus popsal případ, kdy se objevila artritida u pacienta po podání mléka a po jeho vynechání ustoupila. Je to zajímavý experimentální model artritidy, která je vyvolána a potvrzena dietním testem s mlékem. To vede k domněnce, že střevní permeabilita je porušena antigeny dietního původu /4/.

6. Parazitární revmatismus

Vyvolavatelem kloubních změn jsou např. *Strongyloides stercoralis*, *Taenia saginata*, *Endolimax nana* a *Dracunculus medinesis*. Byl popsán i případ nemocného s reaktivní artritidou při nákaze *Giardia lamblia*. Patogeneze této artritidy je neznámá. Neodpovídá na léčbu nesteroidními antirevmatiky, ale na antihelmentickou léčbu /4/.

V. ZÁVĚR

Je důležité pokračovat v dalším zkoumání a sledování těchto chorob k jejich ještě bližšímu pochopení a získání co nejpřesnějších informací o jejich patogenezi. Jen tak budeme moci zasáhnout co nejcíleněji do místa původu nemoci a ovlivnit tak její další průběh a prognózu.

Je nutné zabývat se též prováděním dalších kontrolovaných studií k ověření dosavadních znalostí a způsobů léčby. Jen tak můžeme napomoci svým pacientům ke zkvalitnění způsobů léčby a tím i zlepšení kvality jejich života.

VI. LITERATURA

1. Štolfa, J.: Spondylartritidy. In: Hrba, J., Štolfa, J., Pavelka, K.: Artritidy a artróza v ordinaci praktického lékaře. Praha, Apotex, 1999, s. 19-43.
2. Štolfa, J.: Spondylartropatie. In: Rovenský, J., Pavelka, K. a ost.: Klinická reumatológia. Martin, Osveta, 2000, s. 429-437.
3. Wollheim, F.A.: Enteropathic arthritis: how do the joints talk with the gut? *Curr.Opin.Rheum.*, 13, 2001, č. 6, s. 305-309.
4. Lukáš, K., Valešová, M., Lukáš, M.: Enteropatické artritidy. *Prakt.Lék.*, 74, 1994, č. 4, s. 146-148.
5. Mester, A.R., Mako, E.K., Karlinger, K. a ost.: Enteropathic arthritis in the sacroiliac joint. Imaging and differential diagnosis. *Europ.J.Radiol.*, 35, 2000, č. 3, s. 199-208.
6. Veys, E.M., Mielant, H.: Enteropathic arthropathies. In: Klippel, J.H., Dieppe, P.A. a ost.: *Rheumatology*, 2nd ed. Mosby, London, 24, 1999, č. 6, s. 1-7.
7. Momohara, S.: Arthritis manifestations in ulcerative colitis. *Nippon Rinsho*, 57, 1999, č. 11, s. 2566-2570.
8. Balbir-Gurman, A., Schapira, D., Nahir, M.: Arthritis related to ileal pouchitis following total proctocolectomy for ulcerative colitis. *Semin.Arthr.Rheum.*, 30, 2001, č. 4, s. 242-248.
9. Lukáš, K., Mandy, V., Vernerová, Z.: Diferenciální diagnóza. In:

- Lukáš, K.: Idiopatické střevní záněty. Triton, Praha, 118, 1997, s. 166-167.
10. Žlnay, D., Príkazská, M., Lukáč, J., Rovenský, J.: Vybrané extraintestinálne prejavy Crohnovej choroby. *Rheumatológia*, 10, 1996, č. 1, s. 1-4.
 11. Mester, A.R., Mako, E.K., Karlinger, K. a ost.: Enteropathic arthritis in the sacroiliac point. Imaging and differential diagnosis. *Europ.J.Radiol.*, 35, 2000, č. 3, s. 199-208.
 12. Leirisalo-Repo, M.: Enteropathic arthritis, Whipple's disease, juvenile spondylarthropathy and uveitis. *Curr.Opin.Rheum.*, 6, 1994, č. 4, s. 385-390.
 13. Ledec, J.: Současný výskyt Crohnovy choroby a Bechtěrevovy nemoci. *Vnitřní Lék.*, 37, 1991, č. 11-12, s. 901-904.
 14. Van-den-Bosh, Kruithof, E., De-Vos, M., De-Keyser, F., Mielants, H.: Crohn's disease associated with spondylarthropathy: effect of TNF-alfa blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet*, 25, 2000, č. 11, s. 1821-1822.
 15. Toussirot, E., Wendling, D.: Crohn's disease associated with seropositive rheumatoid arthritis. *Clin.Exp.Rheum.*, 15, 1997, č. 3, s. 307-311.
 16. Veys, E.M., Mielants, H.: Enteropathic arthritis, uveitis, Whipple's disease and miscellaneous spondyloarthropathies. *Curr.Opin.Rheum.*, 5, 1993, č. 4, s. 420-427.
 17. Luzar, M.J., Caldwell, J.H., Mekhjian, H., Thomas, F.B.: Yersinia enterocolitica infection presenting as chronic enteropathic arthritis. *Arthr.Rheum.*, 26, 1983, č. 9, s. 1163-1165.
 18. Leirisalo-Repo, M.: Enteropathic arthritis, Whipple's disease, juvenile spondylarthropathy, uveitis and SAPHO syndrome. *Curr.Opin.Rheum.*, 7, 1995, č. 4, s. 284-289.
 19. Zunino, A., Morera, G., Mian, M., Paira, S.: Enteropathic arthritis in association with collagenous colitis. *Clin.Rheum.*, 17, 1998, č. 3, s. 253-255.
 20. Roubenoff, R., Ratain, J., Giardiello, F. a ost.: Collagenous colitis, enteropathic arthritis and autoimmune diseases: result of a patient survey. *J.Rheum.*, 19, 1989, č. 9, s. 1229-1232.
 21. Erlendsson, J., Fenger, C., Meinicke, J.: Arthritis and collagenous colitis. Report of a case with concomitant chronic polyarthritis and collagenous colitis. *Scand.J.Rheum.*, 12, 1983, č. 2, s. 93-95.

22. De-Vlam, K., Mielants, H., Cuvelier, C., De-Keyser, F., Veys, E.M., De-Vos, M.: Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J.Rheum.*, 27, 2000, č. 12, s. 2860-2865.
23. Bolow, M.: Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Rofo Fortschr.Geb.Roentgenstr. Neuen Bildgeb.Verfahr.*, 174, 2002, č. 12, s. 1489-1499.
24. Palm, O., Moum, B., Ongre, A., Gran, J.T.: Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J.Rheum.*, 29, 2002, č. 3, s. 511-515.
25. Palm, O., Moum, B., Jahnsen, J., Gran, J.T.: The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)*, 40, 2001, č. 11, s. 1256-1261.