

VNETNE REVMATIČNE BOLEZNI

INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

AVTORJA / AUTHORS:

Rok Ješe, dr. med.¹,
prof. dr. Matija Tomšič, dr. med.^{1,2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za revmatologijo, Vodnikova 62,
1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
matija.tomsic@guest.arnes.si

1 UVOD

Vnetne revmatične bolezni predstavljajo raznovrsten spekter bolezni, ki lahko prizadene vse organske sisteme. Čeprav v to skupino uvrščamo številne bolezni, se bova v najinem prispevku zaradi pomanjkanja prostora omejila le na: revmatoidni artritis, spondiloartritis, sistemske vezivnotkivne bolezni ter vaskulitične sindrome; skupna značilnost vseh je neustrezen odziv imunskega sistema na telesne lastne antigene.

POVZETEK

Vnetne revmatične bolezni predstavljajo veliko breme za bolnike in za družbo nasploh. Etiologija večine teh bolezni še ni povsem pojasnjena. Skupna značilnost vseh je neustrezen odziv imunskega sistema na telesne lastne antigene, ki pa se lahko izraža z zelo raznoliko klinično sliko in lahko prizadene vse organske sisteme. V zadnjih letih smo priča hitremu razvoju novih možnosti zdravljenja, ki močno izboljšajo kvaliteto življenja bolnikov in velikokrat tudi preprečijo razvoj invalidnosti. V prispevku opisujemo glavne značilnosti nekaterih najpomembnejših vnetnih revmatičnih bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

avtoimunost, revmatoidni artritis, spondiloartritis, sistemska vezivnotkivna bolezen, vaskulitis

ABSTRACT

Inflammatory rheumatic diseases present a great burden to patients and society in general. Etiology of many of these disorders is not yet elucidated. All share in common an inappropriate response of the immune system to organism's own antigens, which can manifest itself in a very diverse clinical presentation and can affect every major organ system. In last few years, we are witnessing a rapid development of new treatment options which often significantly improve patient's quality of life and prevent progression of disability. In this article, we describe the principal characteristics of the most notable inflammatory rheumatic diseases.

KEY WORDS:

autoimmunity, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic connective tissue disease, vasculitis

2 REVMATOIDNI ARTRITIS

Revmatoidni artritis je kronična sistemska vnetna bolezen, ki prizadene predvsem sklepe, lahko pa prizadene skoraj vse organske sisteme. Vzrokov bolezni je več in še niso docela raziskani; trikrat pogosteje se pojavlja pri ženskah,



v etiopatogenezi pa je poleg dejavnikov okolja (predvsem mikroorganizmov in kajenja) zelo pomembna genetska predispozicija (1, 2).

Osnovno bolezensko dogajanje je vnetje sklepne ovojnice z eksudacijo, celično infiltracijo in bohotenjem granulacijskega tkiva. Klinično se najpogosteje kaže kot simetrični poliartritis malih sklepov rok in stopal; bolečine v sklepih so stalne, najintenzivnejše v zgodnjih jutranjih urah, spremlja jih jutranja okorelost (1, 3).

V laboratorijski diagnostiki praviloma beležimo povišane vnetne parametre, od imunoseroloških preiskav pa sta najpomembnejša revmatoidni faktor, ki se pojavlja v krvi 80% bolnikov (vendar se lahko pojavlja tudi ob kroničnih okužbah ali pri povsem zdravih ljudeh) ter protitelesa proti cikličnemu citruliniranemu peptidu (ACPA), ki so visoko specifična za revmatoidni artritis, pojavljajo pa se pri 60-70% bolnikov (1, 2, 3). Pri postavitvi diagnoze nam lahko pomaga slikovna diagnostika (rentgensko slikanje in ultrazvok sklepov, zelo redko se odločamo za magnetno resonančno tomografijo) (1).

Cilj zdravljenja revmatoidnega artritisa je remisija bolezni, ki jo lažje in hitreje dosežemo z zgodnjo uvedbo sodobnega terapijskega pristopa s prilagajanjem zdravljenja oceni aktivnosti bolezni. V farmakološki terapiji so še vedno najpomembnejša sintezna zdravila t.i. temeljne terapije (DMARD – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) kot so metotreksat, leflunomid in sulfasalazin, s katerimi dokazano vplivamo na potek bolezni in s tem preprečimo oz. upočasnimo napredovanje strukturnih sprememb sklepov (1, 4). Zadnjih nekaj let vse pogosteje uporabljamo t.i. biološka temeljna zdravila, ki na različne načine zavirajo citokine, vpletene v patogenezo bolezni, npr. tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF-alfa) ali interleukin-6 ter učinkovino, usmerjeno proti limfocitom B (rituksimab) (1, 2, 4). Glukokortikoide običajno uporabljamo kot premostitveno zdravljenje pri aktivni bolezni, ko temeljna zdravila še ne učinkujejo. Nesteroidni antirevmatiki pa so zdravila prve izbire za lajšanje simptomov, nimajo pa vpliva na potek bolezni.

3 SPONDILOARTRITISI

Spondiloartritisi so skupina sklepnih revmatičnih bolezni, med katere spadajo ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, enteropatični artritis in reaktivni artritis. Združuje jih klinična slika, odsotnost revmatoidnega faktorja, rentgenske spremembe ter genetsko ozadje (1, 2). Ker se simptomi in znaki naštetih bolezni pogosto prepletajo, se je v zadnjih letih izoblikoval koncept spondiloartritisov, ki ga dodatno opredelimo z mestom pretežnih sprememb na periferni in aksialni spondiloartritis. Etiologija ni poznana, prisotnost HLA-B27 (tkivni antigeni HLA so raznoliki glikoproteini, ki so izraženi na površini celic in tudi z njihovo pomočjo telo ločuje lastno od tujega) pa je najpomembnejši dedni dejavnik za razvoj bolezni. Vse vrste spondiloartritisa, izjema je le psoriatični artritis, se najpogosteje pojavljajo pri mlajših odraslih (1).

Osnovni bolezenski proces je vnetje narastišč kit in mišičnih tetiv (entezitis) ter priležne kostnine, ki v osnovi lahko privede do dveh vrst klinične slike. Za prevladujočo prizadetost aksialnega skeleta je značilen postopen pojav vnetne hrbtna bolečine – tope bolečine v predelu hrbtnice, ki praviloma traja več kot 3 mesece, se zmanjša s telesno aktivnostjo in ne izboljša v mirovanju in bolnika ponoči prisili, da vstane, bolečina pa se ob tem zmanjša (1, 5). Pri prevladujoči prizadetosti perifernih sklepov gre najpogosteje za asimetričen mono- ali oligoartikularni artritis, ki pretežno prizadene sklepe spodnjih okončin. Neredko vnetje oz. entezitis opazimo tudi v predelu narastišč vezivnih struktur na petnico, medenico in prsni koš, med zunajsklepne manifestacije pa prištevamo vnetje oči (uveitis), kožne spremembe, kronično vnetje črevesne sluznice in prizadetost srca (1, 5).

Koncept spondiloartritisa (aksialni in periferni) nam omogoča hitrejšo postavitev diagnoze. Še posebej pomembno je, da za postavitev diagnoze aksialnega spondiloartritisa ni več potrebno radiološko dokazati sakroilitisa, kar je bil v preteklosti najpogostejši razlog za zamudo pri postavitvi diagnoze (1, 5). Laboratorijske preiskave nam niso v veliko pomoč, izjema je določitev HLA-B27 (1, 2, 5).

Za umiritev vnetja, lajšanje bolečin ter ohranjanje gibljivosti prizadetih sklepov ob začetku zdravljenja najpogosteje uporabljamo nesteroidne antirevmatike, ki jim ob neučin-

kovitosti ali nezadostni učinkovitosti pri periferni prizadetosti najprej dodamo sulfasalazin in če ni učinkovit, uvedemo zaviralce TNF-alfa. Pri aksialni prizadetosti pa bolnike, ki jim nesteroidni antirevmatiki ne pomagajo, pričnemo zdraviti z zaviralci TNF-alfa (1, 2, 6).

4 SISTEMSKE VEZIVNOTKIVNE BOLEZNI

Med sistemske vezivnotkivne bolezni prištevamo sistemski lupus eritematozus, antifosfolipidni sindrom, Sjögrenov sindrom, sistemsko sklerozo ter polimiozitis in dermatomiozitis (1).

Sistemski lupus eritematozus (SLE) je prototipna avtoimunska bolezen, za katero je značilna prizadetost več organskih sistemov. Najpogostejše zbolevalo ženske v rodni dobi. Genetska predispozicija, estrogeni in nekateri okoljski vplivi (predvsem izpostavljenost ultravijolični svetlobi in vnos nekaterih zdravil) predstavljajo dejavnike tveganja za razvoj bolezni, ki sprožijo motnje v regulaciji imunskega sistema in nastajanje več vrst avtoprotiteles ter imunskih kompleksov (1).

Omenjeni patogenetski mehanizmi se kažejo z zelo raznoliko klinično sliko: poleg splošnih znakov v smislu povišane telesne temperature in utrujenosti, opazamo več vrst kožnih izpuščajev (zlasti na predelih kože, izpostavljenih UV svetlobi), razjede sluznic, bolečine v sklepih in artritis, vnetje seroznih membran, nekoliko redkeje je prisotna prizadetost pljuč, srca in prebavil, najbolj ogrožajoče pa so okvare ledvic ali centralnega živčevja ter tromboze žilja v primeru pridruženega antifosfolipidnega sindroma (1, 2, 7).

V laboratorijskih izvidih pogosto beležimo odklone v krvni sliki (anemija, levkopenija, trombocitopenija) in pospešeno sedimentacijo eritrocitov. Pri veliki večini bolnikov so v povečanem titru prisotna protitelesa proti jedrnim antigenom (ANA), od katerih so za SLE visoko specifična protitelesa proti dvojnivijačni DNK. Pri postavitvi diagnoze nam lahko pomagajo tudi nekatera druga avtoprotitelesa iz skupine protiteles proti topnim jedrnim antigenom (1, 2, 7).

Pristop k zdravljenju SLE je odvisen od klinične slike in stopnje ogroženosti bolnika. V vsakem primeru je izjemno pomembno izogibanje izpostavljenosti UV žarkom. Sicer

manjše kožne spremembe zdravimo z glukokortikoidnimi mazili, pri blago izraženih splošnih znakih in sklepnih težavah pa se poslužujemo nesteroidnih antirevmatikov in nekaterih antimalarikov z imunomodulatornim učinkom (npr. klorokin in hidroksiklorokin). Ob prizadetosti notranjih organov prihaja v poštev sistemska uporaba glukokortikoidov ter imunomodulirajočih zdravil (ciklofosfamid, mikofenolat mofetil, azatioprin ...), v klinično uporabo pa prihaja tudi prvo biološko zdravilo za zdravljenje SLE – belimumab, ki zavira proliferacijo in diferenciacijo limfocitov B oziroma blokira BLYS (angl. B Lymphocyte Stimulator) (1, 2, 8).

Antifosfolipidni sindrom je avtoimunska bolezen, za katero so značilne tromboze različnih segmentov obtočil ali zapleti med nosečnostjo ter prisotnost antifosfolipidnih protiteles (1, 9). Lahko se pojavlja samostojno, v približno polovici primerov pa je pridružen sistemski vezivnotkivni bolezen, najpogostejše SLE. Tromboze se lahko pojavljajo v venah, arterijah ali malem žilju, od njihove lokacije pa je odvisna klinična slika. Med zapleti v nosečnosti sta najpogostejša spontani splav do desetega tedna oz. odmrtje ploda v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti (1, 2). Zdravljenje je usmerjeno v preprečevanje tromboz oz. zapletov v nosečnosti, uporabljamo pa tako antikoagulacijska kot antiagregacijska sredstva – praviloma doživljenjsko.

Sjögrenov sindrom je kronična sistemska avtoimunska vnetna bolezen, za katero je značilna prizadetost žlez z zunanjim izločanjem (predvsem solznih žlez in žlez slinavk). Je druga najpogostejša vnetna revmatična bolezen in se najpogostejše pojavlja pri ženskah v premenopavznem obdobju. Etiopatogeneza bolezni ni znana, med pomembnejše dejavnike za nastanek bolezni pa štejemo genetično ozadje, virusne okužbe, motnje v apoptozi, hormonske vplive in motnje v delovanju živčevja. Nepravilnosti v regulaciji naravne in specifične imunosti ter izguba imunske tolerance pripeljejo do značilne limfocitne infiltracije žlez z zunanjim izločanjem in nastanka avtoprotiteles (1).

Pogosto se bolezen začne z občutkom suhih oči in ust, pri več kot tretjini bolnikov pa ni omejena na žleze; takrat najpogostejše prizadene sklepe, neredko pa se pojavi tudi Raynaudov fenomen. Poleg izrazite suhosti se na koži lahko pojavi purpura, možne zunajžlezne manifestacije pa so še intersticijska bolezen pljuč, atrofični gastritis, intersticijski nefritis in periferna senzorična nevropatija, izpostavitvi pa velja še povečano tveganje za razvoj limfoma (1, 2).

Zdravljenje Sjögrenovega sindroma je večinoma simptomatsko, saj je potek bolezni praviloma počasen in benignen, na



voljo pa še nimamo specifičnih zdravil. Suhost oči in ust blažimo z umetnimi solzami oz. pripravki za spodbujanje izločanja sline (9), sklepne bolečine s paracetamolom ali nesteroidnimi antirevmatiki, pri kroničnem artritisu pa se poslužujemo antimalarikov ali metotreksata. Ob sicer redki prizadetosti notranjih organov bolezni zdravimo z glukokortikoidi in imunosupresivnimi zdravili, izjemoma tudi z rituksimabom (1, 2, 10).

Sistemska skleroza je redka kronična sistemska bolezen vezivnega tkiva s heterogeno klinično sliko in nepredvidljivim potekom. V klinični sliki najpogosteje opazimo Raynaudov fenomen in značilno kožno prizadetost, od notranjih organov so pogosteje prizadeta prebavila, sledijo pa pljuča (2, 11). Skoraj vedno so v krvi prisotna avtoprotitelesa (2). Zdravljenje je v prvi vrsti simptomatsko, z nekaterimi imunomodulirajočimi zdravili pa lahko deloma vplivamo tudi na potek bolezni, predvsem pri prizadetosti pljuč (1, 2).

Polimiozitis in dermatomiozitis spadata med idiopatske vnetne miopatije, za katere je značilna počasi napredujoča šibkost proksimalnih mišic s povišanimi serumskimi vrednostmi mišičnih encimov, patološkim elektromiogramom in značilno histološko sliko mišične biopsije (1, 12), za dermatomiozitis pa je dodatno še tipičen kožni izpuščaj. Izpostaviti velja, da se zlasti dermatomiozitis lahko pojavlja kot spremljajoča bolezen maligne novotvorbe (1, 13). Potek obeh bolezni je variabilen, temeljno zdravlilo pa so glukokortikoidi (1).

5 VASKULITIČNI SINDROMI

Vaskulitisi so skupina raznovrstnih bolezni, za katere je značilno vnetje in posledična okvara žilnih sten, kar lahko privede do zapore prizadete žile, pretrganja (rupture) žilne stene ali do tromboze (1, 2).

Vaskulitisi se lahko pojavljajo samostojno, lahko pa v sklopu drugih bolezni (1). Etiologije primarnih vaskulitisov ne poznamo. Glede na velikost prizadetih žil jih razvrščamo v tri večje skupine (1, 2). Velike žile najpogosteje prizadene neta gigantocelični arteriitis in Takayasujev arteriitis, srednje velike žile nodozni poliarteriitis in Kawasakijska bolezen, male žile pa IgA-vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura)

in skupina ANCA-vaskulitisov. Za skupino ANCA-vaskulitisov je značilna prisotnost protiteles proti antigenom v citoplazmi nevtrofilnih granulocitov (ANCA), mednje pa uvrščamo granulomatozo s poliangiitisom (Wegenerjevo granulomatozo), mikroskopski poliangiitis in eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (Churg-Straussin sindrom). V skupino bolezni, ki prizadenejo male žile uvrščamo še kriglobulinemični vaskulitis, urtikarielni vaskulitis in anti-GBM-bolezni (Goodpasturova bolezen) ter še nekaj redkih bolezni (1, 2).

Klinična slika je odvisna predvsem od organa, ki ga prizadeto žilje oskrbuje, kar se običajno odraža v značilnostih posameznih sindromov, ne glede na to pa imajo vaskulitisi nekaj skupnih lastnosti: bolezen se večinoma začne s splošni simptomi in znaki (povišano telesno temperaturo brez jasnega vzroka, inapetenco, utrujenostjo), razvoj bolezni je pogosteje subakuten (v nekaj tednih), praviloma so jasno izraženi klinični in laboratorijski znaki vnetja, prizadetih pa je več organskih sistemov (2).

Pri zdravljenju vaskulitisov vsaj v začetni fazi najpogosteje uporabljamo glukokortikoide v odmerkih, prilagojenih resnosti bolezni – pri ogroženosti vitalnih organov v kombinaciji z imunosupresivnimi oz. citotoksičnimi učinkovinami, najpogosteje ciklofosfamidom. Rituksimab je prvo biološko zdravlilo, ki je v kombinaciji z glukokortikoidi indicirano za indukcijo remisije pri odraslih bolnikih s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (Wegenerjevo granulomatozo) in z mikroskopskim poliangiitisom (2, 14, 15).

Čeprav je napredek v diagnostiki in zdravljenju vnetnih revmatičnih bolezni očiten, pa je še vedno veliko možnosti za optimizacijo, tako v diagnostičnem postopku kot tudi v zdravljenju teh in drugih revmatičnih bolezni.

6 LITERATURA

1. Tomšič M, Praprotnik S, eds. *Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika*. 4th ed. Ljubljana: Revma.net, 2012.
2. Imboden JB, Hellman DB, Stone JH, eds. *Current diagnosis & treatment: Rheumatology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2013.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (9): 2569-2581.

4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 964-975.
5. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (6): 777-783.
6. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (6): 905-908.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (9): 1725.
8. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377 (9767): 721-731.
9. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376 (9751): 1498-1509.
10. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH et al. Treatment of Primary Sjögren Syndrome. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2010; 304 (4): 452-460.
11. Meijer JM, Pijp J, Vissink A et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (2): 284-285.
12. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (9): 1377-1380.
13. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1184 (1): 134-153.
14. Zampieri S, Valente M, Adami N et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (6): 449-453.
15. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 310-317.
16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2010; 363 (3): 221-232.

