



REUMATOLÓGIA

(Egyetemi jegyzet)

Szerkesztette:

Szekanecz Zoltán, Szűcs Gabriella



Debreceni Egyetemi Kiadó
Debrecen University Press
2020

REUMATOLÓGIA

(egyetemi jegyzet)

Szerkesztette:

Szekanecz Zoltán és Szűcs Gabriella

DUPress

REUMATOLÓGIA

(egyetemi jegyzet)

Szerkesztette:
Szekanecz Zoltán és Szűcs Gabriella



Debreceni Egyetemi Kiadó
Debrecen University Press

2020

Lektorálta:
Kardos Zsófia
Tamási László

A borítókép forrása:
pixabay.com

© Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press,
beleértve az egyetemi hálózaton belüli elektronikus terjesztés jogát is

ISBN 978-963-318-874-3

Kiadta: a Debreceni Egyetemi Kiadó, az 1795-ben alapított
Magyar Könyvkiadók és Könyvterjesztők Egyesülésének a tagja
dupress.unideb.hu
Felelős kiadó: Karácsony Gyöngyi
A nyomdai munkálatokat
a Debreceni Egyetem sokszorosítóüzeme végezte 2020-ban

Tartalom

1. Mozgásszervi propedeutika (Szekanecz Zoltán)	7
2. A reumatológiai betegségek etiopatogenezise (Nagy György)	23
3. Infektológiai szemlélet a reumatológiában (Rákóczi Éva)	42
4. Arthritisek és autoimmun kórképek differenciáldiagnosztikája (Szűcs Gabriella)	48
5. Reumatológiai gyógyszeres terápia (Szekanecz Zoltán)	55
6. Fizioterápia, balneoterápia (Cserháti Györgyi)	75
7. Mozgásterápia (Némethné Gyurcsik Zsuzsanna)	87
8. A rehabilitáció elvei és gyakorlata reumatológiai kórképekben (Vekerdy-Nagy Zsuzsanna)	96
9. Rheumatoid arthritis és rokon kórképek (Surányi Péter)	111
10. Spondyloarthritisek (Szántó Sándor)	124
11. Fertőzéses eredetű arthritisek (Gaál János)	139
12. Kristályarthritisek (Szamosi Szilvia)	154
13. Szisztémás autoimmun reumatológiai kórképek (Szűcs Gabriella)	167
14. Gyermekreumatológia (Káposzta Rita)	206
15. Osteoarthritis (artrózis), gerincfájdalom (Bodnár Nóra)	216
16. Metabolikus csontbetegségek (Molnár Ágnes)	234
17. Lágyszöveti betegségek (Szabó Zoltán)	258
18. Határterületi és ritka kórképek (Brúgós Boglárka)	266
19. Társbetegségek reumatológiai kórképekben (Szekanecz Zoltán)	290
Rövidítésjegyzék	300

1. Mozgásszervi propedeutika

SZEKANECZ ZOLTÁN

1.1. Bevezetés

A mozgásszervrendszerhez tartoznak az ízületek, szalagok, inak és ínhüvelyek, nyálkatömlők (bursák), izmok és csontok. A beteg mozgásszervi vizsgálata során lehetőleg az alábbi sorrendet követjük:

1. mozgásszervi anamnézis;
2. fizikális vizsgálat;
3. laboratóriumi vizsgálatok;
4. képalkotó és egyéb műszeres vizsgálatok;
5. biopsziák és szövettani vizsgálatok;
6. fontosabb konzultációk.

1.2. Anamnéziszfelvétel

A továbbiakban elsősorban a *mozgásszervi kórképekre jellemző* szempontokat ismertetjük. Ki kell emelnünk azonban, hogy a mozgásszervi vizsgálat az általános (belgyógyászati) vizsgálat része, ezért minden esetben törekednünk kell egyéb szervrendszerek (pl. szív-érrendszer, gyomor-bélrendszer, idegrendszer stb.) áttekintésére is. A mozgásszervi betegségek ugyanis gyakran társulnak egyéb kórképekkel, illetve szisztémás, más szervrendszereket érintő tüneteik lehetnek (lásd még 1.7. Konzultációk).

Az *anamnézis felvétele* során az általános belgyógyászati kórelőzmény-felvétel logikáját követjük: *1. jelen panaszok; 2. a jelen panaszokat kiváltó megelőző események; 3. korábbi betegségek; 4. családi és szociális anamnézis.* (Figyelem! A beteg panaszokkal érkezik, ezért mindig a jelen panaszokra kérdezzünk rá, ne untassuk a beteget azonnal a korábbi betegségek hosszas taglalásával!)

A mozgásszervi anamnézis felvétele célzott legyen, tehát az általános kikérdezésen kívül néhány, elsősorban a mozgásszervi kórképekre jellemző dologra minden esetben egyértelműen rá kell kérdezni (pl. történt-e trauma; volt-e a közelmúltban műtét; fennáll-e egyéb olyan betegség, amely jellegzetesen moz-

gáásszervi kórképpel társulhat, mint pl. pikkelysömör, gyulladásoos bélbetegség, szemgyulladás, cukorbetegség, endokrin kórkép).

A *jelen panaszok* és az azokat kiváltó események feltárása során figyelembe kell venni néhány speciális szempontot, ami segíthet a kóriszmézésben:

1. Milyen volt a panaszok kezdete? Hevenyen (pl. köszvény) vagy alattomosan, lappangva kezdődtek a panaszok (pl. rheumatoid arthritis; RA)?
2. Az ízületek érintettsége szimmetrikus (pl. RA) vagy aszimmetrikus (pl. spondylarthritisek; SpA)?
3. Az ízületi fájdalom vándorló jellegű (pl. reumás láz), vagy nem?
4. Hány ízület érintett (1: monoartikuláris, pl. köszvény; 2–4: oligoartikuláris, pl. SpA; >4: poliartikuláris, pl. RA)?
5. Van-e arthritise (gyulladásra) utaló jel (pl. fájdalom [dolor], ízületi duzzanat [tumor], melegség [calor], vörösség [rubor], funkcióromlás [functio laesa])?
6. Van-e az ízületen kívül egyéb mozgásszervi panasz (pl. derékfájás, izomfájdalom, lágyrész-eltérések stb.)?
7. Van-e olyan nem mozgásszervi panasz, mely összefügghet reumatológiai kórképekkel (pl. bőr: psoriasis; bélrendszer: gyulladásoos bélbetegség; szem: uveitis, iritis; anyagcsere-endokrin: diabetes, pajzsmirigybetegség, hyperparathyreosis; vese: lupus nephritis; tüdő: pneumonitis)?
8. A tünetek mennyire súlyosak? Van-e mozgáskorlátozottság, rokkantság? Használ-e a beteg segédeszközöket? Történt-e már emiatt kórházi ápolás?
9. Milyen a beteg funkcionális képessége? El tudja-e látni a munkáját? Önálló-e otthonában? Korlátozott-e bármely élettevékenysége?
10. Jelen betegségre korábban milyen kezelés(eke)t kapott, és most mivel kezelik? Kapott-e már jelen betegségére valamilyen gyógyszert? Volt-e köztük olyan, ami hatékony volt, illetve olyan, amit valami miatt abba kellett hagyni?
11. A beteg ismeri-e, érti-e betegségét?
12. Vannak-e pszichoszociális, financiaális megfontolások, melyek a diagnosztikát, kezelést (pl. drága gyógyszerek rendelését) befolyásolhatják (családi körülmények, szociális, anyagi viszonyok)?
13. Feltárhatók-e jellegzetes kóroki tényezők:
 - volt-e munkahelyi ártalom (pl. kemikáliák: scleroderma; adminisztratív munka: alagút-szindróma),
 - utazott-e egzotikus vagy fejletlen földrajzi régióba (pl. tbc, hepatitis: reaktív arthritis),
 - szexuális anamnézis (szexuálisan átvihető betegségek: reaktív arthritis),
 - életminőség (zsúfolt lakás: reumás láz; endémiás területen lakik: Lyme-kór),

- volt-e a közelmúltban a családtagok közt fertőző betegség,
- érte-e kifejezett emocionális vagy fizikai stressz?

A konkrét panaszok közül a *fájdalom* az, ami leggyakrabban és legkorábban viszi a beteget az orvoshoz. A fájdalom részletes analízise igen fontos. A fájdalom jellege szerint lehet tompa, görcsös, éles, szaggató, szűrő, égő; időtartamát és lefolyását tekintve lehet rövid tartamú vagy tartós, állandó vagy változó erősségű, nyugalomban (is) jelentkező vagy terhelésre fokozódó, inkább éjszaka jelentkező. Meg kell tudnunk a fájdalom eredetének helyét, esetleges kisugárzását: ízületben, csontban, izomban jelentkezik-e inkább. Ki kell derítenünk, hogy mozgásra vagy pihenésre, hideghatásra vagy melegre szűnik-e jobban.

Összességében a mozgásszervi fájdalom két nagy csoportját különböztetjük meg:

- mechanikus fájdalom (pl. porckorongsérv): mozgásra, terhelésre jelentkezik / fokozódik, nyugalomban csökken;
- gyulladásszerű fájdalom (pl. arthritisek): mozgásra inkább csökken, nyugalomban fokozódik, sőt éjjel is jelentkezik. „A beteg a fájdalomra ébred.”

Ritkábban a fájdalom lehet neuropathiás (éles, kisugárzó) vagy csontból eredő is.

A *fájdalom mértékét* pontosabb módszerekkel is rögzíthetjük. Az ún. vizuális analóg skála (VAS) egy általában 10 cm hosszú vonal, ahol a 0 fájdalommenteséget, a 10 maximális fájdalmat jelez. A beteg ugyancsak kifejezheti a fájdalom mértékét 1–10 pontot adva fájdalmára.

A *fájdalom helyét* nem mindig könnyű meghatározni. Ágyéki porckorongsérv jelentkezhet térdfájdalom, nyaki porckorongsérv vállfájdalom képében, a térd osteoarthritis pedig sugározhat a csípőtáj vagy a boka felé. A tartós fejfájás hátterében gondolni kell a nyaki gerinc betegségére is. A fizikális vizsgálat segít a fájdalom pontos helyének megállapításában. Ugyancsak nagyok az egyéni különbségek a fájdalom érzékelésében, a fájdalomküszöb tekintetében is. A beteg fájdalomleírása nagyban függ a toleranciától, lelki beállítottságtól, stressztől, hangulattól, intelligenciától és a kifejezőképességtől is. Ezért a spontán anamnézis mellett a beteget e vonatkozásban is megfelelő célzott kérdésekkel terelnünk kell. Végül igen fontos, hogy az anamnéziszelfevétel kapcsán azonnal információt nyerhetünk a beteg lelkiállapotáról, viselkedéséről, magatartásáról.

1.3. Fizikális vizsgálat

A fizikális vizsgálatot többféle logikai menet szerint is végezhetjük: a lényeg, hogy egyetlen testtájék se maradjon ki. A beteget legalább alsóneműre kell vetkőztetni. A vizsgálatot teljes részletességgel, terjedelmi korlátok miatt, itt most nem ismertethetjük, de a fejezet végén található Irodalomban felsorolt kézikönyvekben részletesebb leírás található.

A *régiók szerinti stratégia* alapján a Doherty-féle ajánlást követhetjük. Ez a *szűrő* jellegű vizsgálat a könnyen megjegyezhető GALS- (Gait, Arms, Legs, Spine), vagy magyarul JAGK- (Járás, Alsó végtag, Gerinc, Kar) módszer. E szerint már a beteg bejövetelekor észleljük a járás jellegzetességeit: sima, szimmetrikus, harmonikus-e? Egyenlő-e a lépéshossz? Fiziológiásak-e a lépés egyes fázisai? Milyen a lépés gördítése, az elrugaszkodás, a lengőfázis? Milyen a járás lábujjhegyen, sarkon, becsukott szemmel? Ezt követően részletes vizsgálatot végzünk a karok, alsó végtagok és gerinc területén, amit egy vizsgálólapon rögzíthetünk.

A *klasszikus stratégia* szerint az inspekción-tapintás-funkcióvizsgálat sorrendet követhetjük.

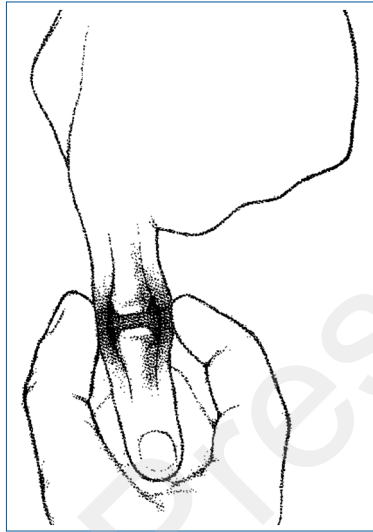
Inspekción hátulról: Van-e scoliosis? Milyen a fejtartás? Milyen a vállak, csípőtaréjok szintje? Van-e izomsorvadás a vállak, gluteális régió, combok, lábszárak területén? Az alsó végtag valgus vagy varus állású? Van-e bokasüllyedés? A beteg az egyik, majd a másik combját húzza fel a hasához (Trendelenburg-tünet). Nyújtott karral hajoljon jobbra-balra (gerinckitérések). Testmagasság-csökkenéskor (pl. kompressziós csigolyatörés) az alsó bordák és a csípőlapát közti távolság csökken.

Inspekción oldalról: Milyenek a gerinc ívei? Milyen a medence dőlése? Van-e csípő- vagy térdízületi kontraktúra? A beteg nyújtott karral hajoljon előre és hátra (ujj–talaj-távolság).

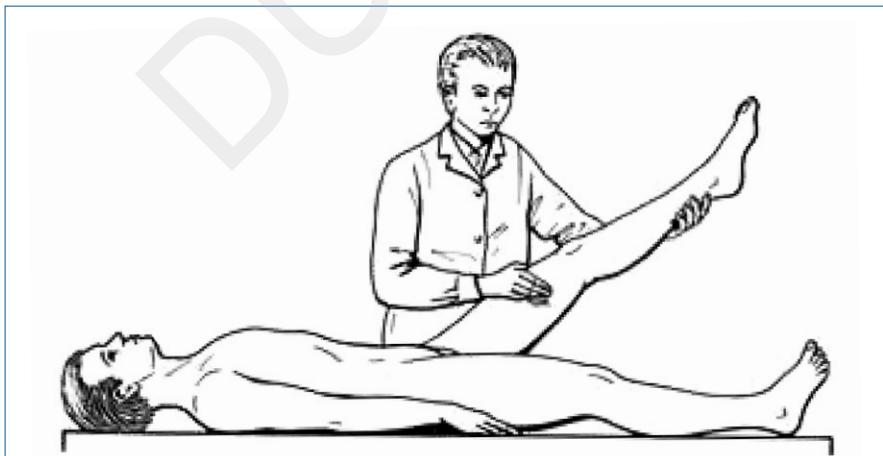
Inspekción előlről: A beteg hajtsa fejét jobbra és balra a vállára. Milyen a vállak helyzete, formája? A könyökök teljesen nyújtva vannak? A csuklók, kézujjak duzzadtak, deformáltak-e? Szorítsa mindkét kezét ökölbe (ökölképzés). Érintse minden ujjbegyét az azonos oldali hüvelykujj ujjbegyéhez (gyűrűképzés). Emelje mindkét karját oldalra, majd tegye mindkét kezét a tarkóra. Guggoljon le, majd álljon fel. Milyen a lábak lefutása, a combok izomtömege? Van-e térdduzzanat vagy -deformitás? Milyen a lábfejek helyzete? Van-e a bokákon, lábujjakon duzzanat, deformitás?

Tapintás: Tapintással észlelhetünk minden ízületet duzzanatot, másféle lágyrészduzzanatot (pl. bursa, Baker-cysta), csontos kinövést vagy a kisízületben synovitis kapcsán felhalmozódott folyadékot (1.1. ábra). Tapintással vizsgáljuk

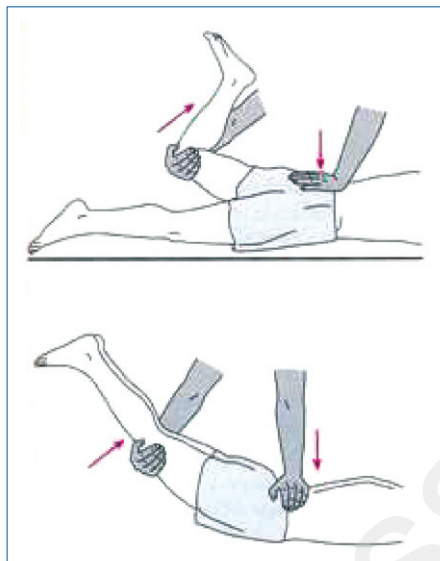
az izmok konzisztenciáját és nyomásérzékenységet. Ízületi fájdalmat az adott ízület részének megnyomásával, a kéz vagy láb kisízületeinek oldalirányú összenyomásával provokálhatunk. Bőrfájdalmat a bőrredő becsípésével; enthesitises (ín- vagy szalagtapadási hely gyulladásából adódó) fájdalmat a tapadási pont megnyomásával; tendinitist az izom-ín nyújtásával; idegfájdalmat az ideg



1.1. ábra. Ízületi folyadék tapintása az interphalangealis ízületben



1.2. ábra. Lasègue-próba



1.3. ábra. Mennel-próba

megnyomásával (pl. Tinel-jel); csontfájdalmat a csontrégió megnyomásával, ütögetésével válthatunk ki. Egyes betegségekben (pl. fibromyalgia) speciális nyomási pontok (ún. tenderpontok) ismeretesek. Speciális manőverek szükségesek, pl. discus hernia esetén a Lasègue-próba (1.2. ábra) vagy sacroileitis kimutatására a Mennel-próba (1.3. ábra), melyek kiváltásakor a beteg fájdalmat jelez.

Funkcióvizsgálat: Ehhez pontosan ismernünk kell az adott mozgásszervi régió anatómiáját, az ízületek felépítését (egy-két-háromtengelyű ízület), működését (az egyes mozgások maximális kiterjedését fokokban). Az *aktív mozgások* károsodhatnak vagy hiányozhatnak heveny (akut) gyulladásban a heves fájdalom miatt; félheveny (szubakut) folyamatokban az izomspazmus miatt; krónikus állapotokban a kontraktúrák, ankylosis miatt. A mozgásszervi betegségek mellett az aktív mozgás korlátozott lesz bénulások, myasthenia esetén is. *Passzív mozgásnál* a beteget felszólítjuk, hogy teljesen lazítsa el végtagjait. A passzív mozgathatóság beszűkül vagy hiányzik heves fájdalmak, ízületi kontraktúrák, az ízületi tok zsugorodása, ankylosis esetén. Ugyancsak akadályozzák a mozgást a kötőszövetek megbetegedései is (pl. scleroderma, dermatomyositis, Dupuytren-kontraktúra). A passzív mozgás vizsgálatakor figyelniük kell arra, hogy valóban csak a vizsgált ízület mozgásait ítéljük meg: összetett ízületeknél (pl. váll) egy ízület (pl. glenohumeralis ízület) mozgathatóságának megítéléséhez a többi szomszédos ízületet rögzítenünk kell. Az ízületi mozgás vizsgálatakor célszerű az ízületre helyezett kézzel követni az aktív mozgást. Ha beszűkült, akkor java-

solt passzívan mozgatva az ízületi mozgástartományt megállapítani. Amennyiben a beteg által fájdalmasnak jelzett ízület vizsgálatakor eltérést nem találtunk, ún. ellenállásos vizsgálatot kell alkalmazni. Amennyiben ekkor is jelentkezik fájdalom, tapintással lokalizálhatjuk az elváltozás helyét (pl. vállízület körüli tendinitisek esetén).

A vizsgálat során egy szemikvantitatív skálán meghatározzuk a *funkcionális stádiumokat* is:

- I. (korai stádium): változó jellegű ízületi duzzanatok, de zavartalan funkció;
- II. az ízületi mozgások beszűkülése, de a mozgáskészség kielégítő, deformitás nincs;
- III. kifejezett ízületi deformitások, izomatrófia, a mozgás és a munkaképesség jelentősen beszűkült, a beteg gyakran segítségre szorul;
- IV. az előző stádium összes eleme mellett fibrosus, csontos ankylosisok, különböző mértékű rokkantság.

Egy mozgásszervi betegnél arra is figyelniünk kell, hogy a fizikális vizsgálat ne túlzottan terhelje meg. Ezért a beteg állandó felállítása, lefektetése, leültetése és újra felállítása helyett *testhelyzet szerint* vizsgáljuk végig a mozgásszervrendszert. Eszerint először a beteg álló helyzetében megtekintjük a járást, tartást, az alsó végtagok lefutását és megvizsgáljuk a gerinc mozgásait. A beteget ezután székre ültetjük, és így figyeljük a fej és a nyak mozgásait, a rágóizületeket, a mellkasi kitérést, a felső végtagokat, majd a beteget a vizsgálóágyra fektetve következik a has, alsó gerincszakasz, alsó végtagok áttekintése, valamint az idegrendszer szűrő jellegű vizsgálata. (Nem helyes a mozgásszervi, gyakran fájdalomtól szenvedő beteget „ugráltatni”.)

Végül, a reumatológiában is igen fontos a mérés és a dokumentáció. A fájdalom mérésére szolgáló VAS skálát már tárgyaltuk. Speciális kérdőívek segítségével ugyanígy a funkcionális képességet (pl. Health Assessment Questionnaire – HAQ) és az életminőséget (pl. SF-36, EuroQoL) is ki lehet fejezni numerikusan. A gerinc és az ízületek mozgástartományainak pontos megállapításához szögmérőt, mérőszalagot is használhatunk (pl. mérőszalag a mellkasi kitérés vizsgálatakor, Domján-féle Mobimet). Mindezen eszközökkel jól követhető a beteg állapotának változása és a kezelések hatása is.

1.4. Laboratóriumi vizsgálatok

Általánosságban elmondható, hogy a mozgásszervi diagnosztikában alkalmazható laborvizsgálatok tárháza meglehetősen szegényes. Csupán néhány vizsgálatnak van egyértelműen *diagnosztikus értéke* (pl. szérumhúgysavsztint, kristálykimentetés, autoantitestek), míg mások (pl. vérsejtszüllyedés: We, C-reaktív protein: CRP, vérkép, HLA-B27, parathormon) *differenciáldiagnosztikai* szempontból lényegesek. A leggyakoribb reumatológiai kórképek (pl. osteoarthritis / arthrosis, discopathia, spondylosis, osteoporosis) gyakorlatilag semmilyen rutin laboratóriumi eltéréssel nem járnak. (Az osteoporosisra illetve szisztémás autoimmun kórképekre jellemző speciális laboratóriumi eltéréseket a jegyzet más fejezete tárgyalja.)

A *vérvizsgálatok* közül az általános kvantitatív vérképvizsgálat kötelező. Krónikus gyulladáshoz vezető betegségekben (pl. RA, SpA) anaemia észlelhető. (Ennek differenciálását a szérumvas, transferrin, transferrin szaturáció, ferritin, MCV, MCH vizsgálatával tovább lehet és kell folytatni: a krónikus gyulladásra normális vagy alacsony szérum vasszint mellett telített vasraktárak jellemzők; metotrexátkezelés mellett folsavhiányos, megaloblasztos anaemia jöhet létre.) A valódi vashiány (microcytaer anaemia) elkülönítendő a gyulladáshoz vezető normocytaer anaemiától. (Utóbbi esetében a vaspótlás kifejezetten káros lehet.) A gyulladáshoz vezető kórképekben általában leukocytosis észlelhető, a leukopenia Felty-szindrómára, SLE-re jellemző, de nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) toxicitást is jelezhet. A thrombocytosis gyulladáshoz vezető aktivitást jelezhet, thrombocytopenia inkább autoimmun betegségekben jelentkezik.

A *kvalitatív vérkép* vizsgálatának differenciáldiagnosztikai jelentősége van. Számos arthritist és az immunszuppresszív kezelést is fokozott infekcióhajlam kíséri. Bakteriális infekciókra neutrophilia, balra tolt vérkép jellemző. A krónikus gyulladáshoz vezető monocytosis kísérik. Vírusinfekcióban lymphocytosis jelentkezhet. RA-ben megnőhet a lymphomák gyakorisága is. A *csontvelőkenet* értékelése fontos lehet malignus hematológiai kórkép (főleg myeloma, lymphoma), tumormetasztázis, haemochromatosis kizárására.

A *szérumfehérjék* közül arthritisekben az albumin frakció csökken, az immunoglobulinok megszorodnak. Emelkedett összfehérjeérték esetén a myeloma multiplexet ki kell zárni (szérum paraprotein meghatározása). A szérumfehérjékben belül a CRP, ferritin, cöruoplazmin, amyloid-A (SAA), haptoglobin, fibrinogén emelkedése, csakúgy, mint a gyorsult We az akut fázis reakciót jelzi. Utóbbi a gyulladáshoz vezető reakció szűrőtesztje. Önmagában azonban meghatározása nem diagnosztikus értékű, hiszen gyulladáshoz vezető betegségek mellett fertőzések

ben, tumorokban, terhesség alatt, idősebb korban (normálisan is) gyorsult lehet. (Normálérték: 50 év alatt férfiakban <15 mm/h, nőkben <20 mm/h; 50 év felett férfiakban <20 mm/h, nőkben <30 mm/h.) Arthritisekben a We legtöbbször gyorsult, de nem jellemző a SpA-s betegek harmadában vagy inaktív RA-ban. A We emelkedése viszonylag lassú, a gyulladás kezdetét követően mintegy 24 óra múlva kezdődik, a reakció lecsengése után felezési ideje 4-5 nap. Ezzel szemben a CRP szintje 6 órán belül emelkedik, és gyorsan, 20–48 óra alatt csökken. Ezért a CRP érzékenyebb (bár drágább) eljárás a gyulladás szűrésére. Mind a We, mind a CRP alkalmas a gyulladás aktivitásának és a terápia hatékonyságának monitorozására is.

A rutin vérkémia korlátozott jelentőséggel bír. A szérum káliumszintet szteroidkezelés mellett kell figyelni; a vese- és májfunkciók ellenőrzése is döntően a gyógyszeres kezelés (pl. NSAID, paracetamol, bázisterápia) monitorozása, valamint szisztémás kórképek szervi érintettsége (pl. hepatitis, nephritis) esetén merül fel. Az emelkedett CK, GOT és LDH myositisre utalhat. Az alkalikus foszfatázszint Paget-kórban, osteomalaciában, csontmetasztázisok esetén megnő. A szérumhúgysavsztint meghatározásának a köszvénynél van jelentősége. A szérumkalcium, foszfátszint mérése a metabolikus csontbetegségek (osteoporosis, osteomalacia, hyperparathyreosis) elkülönítése szempontjából lehet fontos.

Egyéb vérvizsgálatok közül a *specifikus autoantitestek* meghatározásának döntően a poliszisztémás autoimmun kórképekben van jelentősége, ezeket a könyv immunológiai fejezetében tárgyaljuk. RA-ban a legismertebb autoantitest a reumatoid faktor (RF), melyek közül az IgM izotípus meghatározása terjedt el a gyakorlatban. Az IgM RF-et latexpróbával, Waaler–Rose-tesztel, újabban nefelometriával vagy immunturbidimetriával határozzák meg. A RF meghatározása igen szenzitív (80% feletti), viszont egyáltalán nem specifikus: RA-ban a betegek 70–90%-a RF-pozitív (szeropozitív), de több-kevesebb százalékban szisztémás autoimmun kórképekben, sarcoidosisban, tüdőfibrózisban, infekciókban, tumoros betegségekben, sőt időskorban is kimutatható. Az egészséges populáció kb. 5%-a RF-pozitív. (Az IgA RF jelentősége egyelőre nem egyértelmű.) Az elmúlt években derült fény az anti-citrullinált fehérje autoantitestek (ACPA) szerepére. A különböző fehérjék (vimentin, fibrinogén, kollagén) és peptidok (ciklikus citrullinált peptid: CCP) elleni ACPA-kat ELISA-módszerrel lehet kimutatni, mely RA-ra igen specifikus (>90%) és eléggé szenzitív módszer is. Az antinukleáris antitestek (ANA) meghatározása szintén elsősorban szisztémás autoimmun betegségekben lehet jelentős. A reumatológiában a juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) oligoartikuláris formájában lehet jelentősége, amikor is ANA-pozitivitás esetén szemészeti szövődmény (uveitis) gyakrabban jelentkezik.

A *procalcitonin* (PCT) a calcitonin prohormonja, fokozott termelődése észlelhető szepszisben, súlyos bakteriális, gombás vagy parazita fertőzésekben. Steril gyulladásban (pl. krónikus arthritisek) viszont a szérum-PCT koncentrációja normális. Ezért a gyulladással, illetve az infektív folyamatok elkülönítésében kiemelt jelentőséggel bír.

A *csont- és porcdegradáció* markereinek meghatározása az elmúlt években terjedt el. A metabolikus csontbetegségek differenciáldiagnosztikája, az osteoporosis (csontvesztés) „turnoverének” meghatározása (ezáltal a terápia hatékonyságának lemérése) szempontjából fontosak a csontbontást (pl. kollagén kezeszkötések), illetve a csontképzést (pl. oszteokalcin, csontspecifikus alkalikus foszfatáz, savi foszfatáz) jelző markerek. A porcdegradáció és az ízületi destrukció biokémiai markere – többek között – a cartilage oligomeric matrix protein (COMP).

A *mikrobiológiai szerológia* differenciáldiagnosztikai szempontból lehet fontos. Ebben a tekintetben a *Yersinia*, *Klebsiella*, *Chlamydia* baktériumok, az Epstein–Barr-vírus (reaktív arthritisek, Reiter-kór), *Borrelia burgdoferi* (Lyme-arthrititis), hepatitis B és C (vasculitisek, cryoglobulinaemia) elleni antitestek szerológiai meghatározásának lehet jelentősége. A reumás láz, streptococcalis góc kizárása szempontjából az anti-streptolizin O titer (AST, ASO) lehet fontos. A biológiai terápia bevezetésével egyre nagyobb szükség van a korszerű tuberkulózis (tbc) vizsgálatokra (bőrtesztek, interferon-termelésen alapuló tesztek). A vírusok, mycobacteriumok, *Borrelia* kimutatására ma már molekuláris genetikai technikákat is alkalmaznak.

A *genetikai vizsgálatok* tudományos értéke egyértelmű, a gyakorlati haszna viszont ellentmondásos. A spondylarthritisekben a betegek jelentős részének (SPA-ban 90%-ának) fehérvérsejtjein kimutatható a HLA-B27 antigén. Ennek áramlási citometriás meghatározása viszonylag olcsó, a klinikum és a röntgen mellett segíti a betegségcsoport diagnosztikáját. Az RA-re fogékonyságot jelentő HLA-DR4 (shared epitóp) meghatározása viszont molekuláris genetikai (PCR) technikával történik, és költséghatékonysága nem egyértelmű.

A reggeli első *vizeletmintát* vizsgáljuk meg makroszkóposan, mikroszkóposan, biokémiai és esetleg mikrobiológiai módszerekkel. Egyes veseérintettséggel járó autoimmun kórképekben proteinuria, hematuria, cylindruria jelentkezhet, de ez utalhat paracetamol, NSAID toxicitásra is. Myeloma multiplexben a vizeletben Bence-Jones fehérje jelenik meg. A vizelet üledék vizsgálata során a fehérvérsejtek fertőzésre utalhatnak, de az üledékben húgysavkristályokat is láthatunk (köszvény).

A *synovialis folyadék* vizsgálata ma már csak néhány esetben (pl. kristályarthropathia, infekciózus arthrititis) diagnosztikus jelentőségű.

Mennyiség: Normál körülmények között pl. a nagyízületekben 3-4 mL, de ennél kevesebb mennyiség nem zárja ki a gyulladás lehetőségét. (Pl. köszvényben szokásos „száraz ízületet” pungálni a kristály kimutatása végett.)

Szín: Normálisan világos szalmasárga, átlátszó. Arthritisekben sárgás, xantochrom; szepikus (pyogen) arthritisen sűrű, tejszerű; villonodularis synovitisben, haemophiliában vörös (véres) lehet. Átlátszósága a leukocytaszámmal fordítottan változik.

Viszkózitás: A hialuronsav-tartalomtól függ. A nem gyulladós synovia „nyúlósan” csepeg. A cseppentéskor megfigyelhetjük, hogy milyen hosszú „farok” képződik. Gyulladásos folyamatokban a viszkózitás csökken.

Mucinpróba: A nagy molekulájú proteoglikánok („mucin”) gyulladásban depolimerizálódnak. 1%-os ecetsav hatására normálisan a mucinpróba erősen pozitív (+++), aktív gyulladásokban laza, pelyhes csapadék (+) képződik.

Fehérjetartalom: Fiziológiásan a synovialis membrán a nagyobb fehérjék számára átjárhatatlan. Gyulladásban a fehérjekoncentráció megnő (>30–40 g/l). Fibrinogén jelenlétére utal, ha a gyulladós synovia megalvad.

Glükóz: Normálisan a synovia cukorkoncentrációja kb. 0,5 mmol/l-rel kisebb, mint a párhuzamos szérumbintában mért érték. Gyulladásban a különbség akár 2,2 mmol/l is lehet.

Sejtszám: Fiziológiásan a sejtszám <0,2 G/l. Gyulladásokban néhány tíz G/l lehet, 50 G/l feletti sejtszám feltétlenül infekcióra utal.

Kristályvizsgálat: A köszvény diagnosztikájában alapvető a kristály kimutatása polarizációs mikroszkóppal. A synovialis folyadékmintában a betegek mintegy 85%-ában kimutatható az urátkristály. Ezek vékony, tű alakú, polarizált fényben erős, negatív kettőtörést adnak. Kalcium-pirofoszfát (CPPD) arthropathiában (álköszvény) a kristályok ezzel szemben rombold alakúak, és gyenge pozitív kettőtörést adnak.

Tenyésztés: A bakteriológiai vizsgálatot az infekciózus (szepikus) arthritis legkisebb gyanúja esetén is el kell végezni. Aerob, anaerob tenyésztést és Gram-festést is végeznek. Leggyakoribb kórokozók a Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes és pneumoniae és a Haemophilus influenzae.

1.5. Képpalkotó és egyéb műszeres vizsgálatok

1.5.1. Hagyományos röntgenfelvétel

Évtizedekkel ezelőtt a mozgásszervi képpalkotó diagnosztika egyetlen fegyvere a röntgenvizsgálat volt. A legtöbb kórképben (pl. osteoarthritis, spondylosis, RA, SpA) még ma is ez az első választandó képpalkotó vizsgálat, és a finomabb

(de általában drágább) vizsgálatokat csak differenciáldiagnosztikai gondok esetén vetjük be. Alapvető fontosságú, hogy ne csak a leletet olvassuk el, hanem a reumatológus maga is tekintse meg a filmet. Csak így tudjuk összeegyeztetni a klinikai képet, a laboratóriumi leleteket (ezekről a radiológus gyakran keveset tud) és a képalkotás eredményét.

A *végtagokról* általában kétirányú, szimmetrikus betegség (pl. RA) esetén összehasonlító felvételt készítünk. A *gerincről* a kétirányú felvételeken kívül gyakran kiegészítő felvételek is szükségesek. Így például a nyaki gerincen a vertebrális nyílásokról foramenfelvételt; a discussok, kisízületek finomabb elváltozásainak (pl. subluxatio) igazolására funkcionális felvételt kérünk. A lumbalis spondylolisthesisrel gyakran együtt járó csigolyaív-átszakadást jelzi a Dittmar-felvétel.

A felvételeken a csontok, ízületek számos *jellegzetes elváltozása* látható. Mindehhez jó minőségű és megfelelő beállítású röntgenfelvételre van szükség. A csontszerkezet kétféleképpen változhat: a fokozódó osteoclast, illetve osteoblast tevékenység következtében osteolysis vagy sclerosis jöhet létre. Az osteolysis (felritkulás) lehet éles szélű, széli sclerosissal (pl. cysta, fibroma); éles kontúrú, de sclerosis nélküli (pl. óriássejtes tumor); elmosódott határú felritkulás (pl. akut gyulladás vagy malignitás); molyrágásszerű felritkulás (pl. RA) vagy átható lyuk (pl. sarcoma, metasztázis). A sclerosis jelentkezhethet meszes, tumoros stroma (pl. compactasziget, osteosarcoma); csontnekrózis (infarctus) képében. Nagyon fontos a környező periostealis reakció megítélése, melyet vér, genny, tumor is kiválthat. Ekkor a periosteumban sugárnyelővé váló csont képződik. A periostealis reakció lehet homogén, lamelláris, hagymahéjszerű, illetve spiculumképződéssel járó. A lágyrészekben calcificatio jelenhet meg. A kép alapján a gyulladásos, tumoros (benignus vagy malignus) eredetre lehet következtetni.

1.5.2. Mozgásszervi ultrahang

Az ultrahang az utóbbi időben csaknem a hagyományos röntgen szintjére előrelépő rutinvizsgálattá vált, melyet több helyen maguk a reumatológusok végeznek. Az ultrahang előnye hogy olcsó, könnyen elérhető, jól ismételtető, dinamikus és beavatkozás esetén (pl. ízületi punkció) segítséget nyújthat. Az ultrahang elsősorban az ízületek és a lágyrészek megítélésére alkalmas módszer. Vizsgáló- és műszerfüggő. Avatott kézben, jó felbontású készüléket használva akár a CT, illetve MR helyett is alkalmazható. Jól megítélhetők az ízületek körüli elváltozások (pl. synovitis, bursitis, eróziók), az enthesitisek (pl. sarkon), a lágyrészek eltérései (pl. inak, szalagok). Különösen jól vizsgálhatók a térdek, vállak, csípők,

de a gyakorlott vizsgáló a kisebb ízületek (pl. csuklók, bokák, kisízületek) elváltozásait is detektálni képes. A Power Doppler ultrahang a fokozott vérátáramlás révén a gyulladást is specifikusan detektálja.

1.5.3. Komputertomográfia (CT)

CT-vizsgálatnál is röntgensugarat használunk, de sokkal nagyobb a kontrasztfelbontás. Akkor alkalmazható, ha ki akarjuk küszöbölni a röntgenvizsgálat során észlelt árnyékszummációt. Mindenekelőtt a csontok szerkezetének, a bennük levő elváltozások pontosabb megítélésére alkalmas. Jól alkalmazható a gerinc (főleg a lumbalis szakasz) ábrázolásában, például discopathia esetén. Kiemelt szerepe van a sacroiliacalis régió elemzésében. Jól használható a csonttumorok, periostealis elváltozások megítélésében. Azonban sem a CT, sem az MR önállóan nem értékelhető a korábban elvégzett hagyományos röntgenfelvétel nélkül. Legújabban speciális CT-technikákat (pl. kettős energiájú CT: DECT) alkalmaznak, mellyel például a kisebb köszvényes tophusok is kimutathatók. A perifériás kvantitatív CT (pQCT) a csontdensitás mellett a csontok szerkezetének megítélésére is alkalmas.

1.5.4. Mágneses rezonancia (MRI) vizsgálat

Az MRI vizsgálat előnye valamennyi képalkotó eljárással szemben az, hogy a tér minden irányában direkt ábrázolást tesz lehetővé. Kontrasztfelbontása igen nagy, kiválóan ábrázolja a lágyrészeket, viszont a meszet tartalmazó struktúrákat nem látja direkt módon. A hagyományos T1 szekvencia kiindulási képet ad az anatómiáról. A T2 felvételek a víztartalom kóros változására (pl. gyulladás) érzékenyek. Számos speciális szekvenciát alkalmazunk. Így például a zsírelnyomásos (STIR) szekvencia a csontvelő patológiás elváltozásait jelzi (pl. korai sacroileitis SpA-ban). Intravénás gadolínium komplex (Gd DTPA) beadásával funkcionális felvételeket is készíthetünk, így a gyulladt, erezett synovium jól elkülöníthető a nem gyulladásos fibrosus pannustól. Az MRI kiválóan alkalmazható synovitisek, haemarthros, synovialis cysta, csontvelői folyamatok leképezésére. Szinte első vizsgálatként végezhető a röntgeneltéréssel még nem járó arthritisek, sacroileitis korai kimutatására, a nyaki gerinc porckorong-sérv felismerésére.

1.5.5. Izotópdiagnosztika

Az ultrahang, CT és MRI elterjedésével a scintigraphiás eljárások ma már háttérbe szorultak. A mozgásszervi izotópdiagnosztikában alkalmazott radiofarmakonok lehetnek csontkereső vegyületek (csontízületi gyulladás, tumor), jelzett leukociták és antitestek (gyulladás), tumorkereső izotópok, illetve a legmodernebb

a pozitronemissziós tomográfia (PET). Az izotóptechnika előnye, hogy az egész testet le tudjuk képezni, nagy a szenzitivitása, viszont nem specifikus. A csontkezeső izotópok közül a technéciummal (^{99m}Tc) jelzett biszfoszfónátokat használjuk a leggyakrabban. Ez a megváltozott anyagcseréjű csont hidroxipatit-kristályaiba beépülve képezi le a csontrendszeret. A háromfázisú szcintigráfia alkalmas a gyulladásos csont- és ízületi elváltozások, algodystrophia leképezésére. Normálisan is fokozott dúsulás látható a koponyán kétoldalt frontálisan, a vállízületekben, a sternoclavicularis és sacroiliacalis ízületekben. Erős kóros dúsulás jelentkezik benignus és malignus csonttumorok, arthritisek, traumás elváltozások, Paget-kór és osteonecrosis eseteiben. Gyulladásos elváltozásokat indiummal (^{111}In) jelzett fehérvérsejttel vagy gallium-citráttal (^{67}Ga) kereshetünk, bár a gyulladást ultrahanggal és MR-rel jobban lehet vizualizálni. A PET-hez használt 2-fluoro-2-deoxi-glükóz (FDG) egy glükózanalóg vegyület, amely daganat és gyulladás kimutatására specifikus. Jelenleg főleg malignus folyamatokban alkalmazzák, de egyre terjed a gyulladásos kórképek (pl. óriássejtes vasculitis) területén is. Ma már PET-CT és PET-MR vizsgálat is elérhető. Ezekkel a kétféle képalkotó előnyeit együttesen használják ki.

1.5.6. Egyéb műszeres vizsgálatok

A kettős foton abszorpciometrián alapuló *csontdenzitometria* (DEXA) a csont ásványianyag-tartalmát (bone mineral density, BMD) határozza meg, és viszonyítja egy fiatal, egészséges populációhoz. Az eltérést standard deviációkban (SD) adja meg, amit T-score-nak nevezünk. Ha a mért érték a kontrollhoz képest egy SD-vel alacsonyabb, akkor a T-score -1 . Ha a T-score 0 és -1 közt van, normál csontdenzitásról van szó; ha a T-score -1 és $-2,5$ között van, akkor osteopeniáról, ha $-2,5$ alatt van, akkor osteoporosisról van szó. A csontdenzitometriás lelet csak a klinikummal és a laborvizsgálatokkal együtt értékelhető. A hagyományos röntgen is fontos, mert a DEXA előrehaladott spondylarthrititis esetén álnegatív eredményt adhat.

A *kapillármikroszkópos* vizsgálat a körömágy kapillárisait hozza látótérbe. Bizonyos gyulladásos és vaszkuláris kórképekben (pl. szisztémás sclerosis, Raynaud-szindróma) a kiserek pusztulása miatt avaszkularitás, illetve óriáskapilláris-képződés figyelhető meg.

Az izmok betegségeinek elkülönítésében nagy segítséget nyújt az *elektromiográfia* (EMG). Az idegvezetés kóros elváltozásait (pl. polyneuropathia, alagútszindrómák) az *elektroneurográfiával* (ENG) igazolhatjuk.

Az *arthroscopia* lehet diagnosztikus és terápiás. Az ízületbe betekintve látótérbe hozhatók a csontfelszínek, szalagok, és biopszia is végezhető. Másrészt kisebb elváltozások meg is operálhatók így.

1.6. Biopsziák és szövettani vizsgálatok

A *szövettani* mintavétel (biopszia) történhet vakon (pl. a térdízület megszúrásával), vagy a már említett arthroscopia révén. A synovialis minta hisztológiai vizsgálata során csak nagyon ritkán kapunk specifikus leletet. A szövettani vizsgálat diagnosztikus értékű lehet tbc-ben (granulomaképződés, mycobactériumok kimutatása), sarcoidosisban (jellegzetes granulomaképződés), köszvényben (kristályok kimutatása a synoviumban), haemochromatosisban (vas kimutatása berlinikékfestéssel), multicentrikus reticulo-histiocytosisban és pigmentált villonodularis synovitisben (jellegzetes hisztopatológiai kép). Egyébként a legtöbb krónikus synovitis (pl. RA, SPA, psoriasisos arthropathia) szövettani képe hasonló, és a patológus csak a krónikus synovitis jelenlétét tudja megállapítani, a pontos diagnózist nem.

A reumatológiában, főleg szisztémás kórképekben, egyéb szövetek, szervek (pl. izom, vese, nyálmirigy, tüdő, máj, n. suralis, hasfali zsírszövet) biopsziáját is el szoktuk végez(tet)ni.

1.7. Konzultációk

A reumatológia a legtöbb orvosi szakmával határterületet képez. Ezért elengedhetetlen, hogy a diagnosztika, differenciáldiagnosztika érdekében a beteget időnként *konzíliumba* küldjük. A *bőrgyógyász* segíthet a psoriasis (arthritis psoriatica), SLE (jellegzetes bőrtünetek), vasculitisek elkülönítésében. A *szemész* segítségével az arthritisekhez asszociált uveitisre, scleritisre, keratoconjunctivitis sicca-ra derülhet fény, de rendszeres szemészeti ellenőrzést igényel a chloroquin vagy hydroxychloroquin szedő beteg is. A góckutatás során (reaktív arthritisek, reumás láz) szükségünk lehet *fül-orr-gégész*, *fogász*, *urologus*, *nőgyógyász* segítségére is. A *neurológus* a polyneuropathiák, alagút-szindrómák, myopathiák, a *pszichiáter* a krónikus fájdalom szindrómák (pl. fibromyalgia) elkülönítésében lehet segítségünkre. Szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképekben szükségünk lehet *nefrológus* (pl. lupus nephritis), *tüdőgyógyász* (pl. pneumonitisek, tüdőfibrozis), *kardiológus* (pl. pulmonalis hipertenzió, szekunder atherosclerosis), *onkológus* (pl. szekunder tumorok), *ortopéd* és *idegsebész* (mozgásszervi műtétek javallata) közreműködésére is.

A fejezet terjedelme nem elégséges a mozgásszervi anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat további részleteinek áttekintésére, ezért a további részleteket illetően az alábbi irodalmakat is ajánljuk.

Irodalom

1. Bálint G.: Anamnézis és fizikális vizsgálat. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 21–50.
2. Bálint G., ifj Gergely P., Bálint P.: A reumatológiai kórképek diagnosztikája. In *A reumatológia tankönyve* (Poór Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2008; 55–90.
3. Bálint P. V.: Reumatológiai ultrahangvizsgálat. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 77–86.
4. Mester Á.: Reumatológiai képalkotó diagnosztika (röntgen, MR, CT). In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 61–76.
5. Nagy G.: Laboratóriumi vizsgálatok. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 87–98.
6. Szekanecz Z.: A mozgásszervek. In *Belgyógyászati diagnosztika* (Petrányi Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2010; 285–299.

2. A reumatológiai betegségek etiopatogenezise

NAGY GYÖRGY

2.1. Bevezetés

Az immunrendszer sokrétű feladatai közé tartozik a saját és nem saját antigének elkülönítése, a saját struktúrák aktív védelme, a kórokozók szükség szerinti eliminációja, az immunológiai memória létrehozása, a daganatok növekedésének megakadályozása. A saját antigénnel szembeni tolerancia elvesztése autoimmun betegséghez vezethet. A természetes és az adaptív immunrendszer szabályozása is megváltozhat autoimmun betegségekben. A fertőzések elleni védelem első vonalát képezi a filogenetikailag régebbi természetes immunrendszer, mely nem specifikus a szervezetet érő kórokozóra, és nem rendelkezik immunológiai memóriával. A természetes immunitás sejtjei a dendritikus sejtek, monocyták, macrophagok, eosinophil granulocyták. Az adaptív immunrendszer aktivációja időigényesebb, kórokozóra specifikus, és immunológiai memóriával rendelkezik. A B- és T-lymphocyták az adaptív immunválasz sejtjei. Jelenlegi elképzelésünk szerint az autoimmun betegségekben alapvető szerepe van:

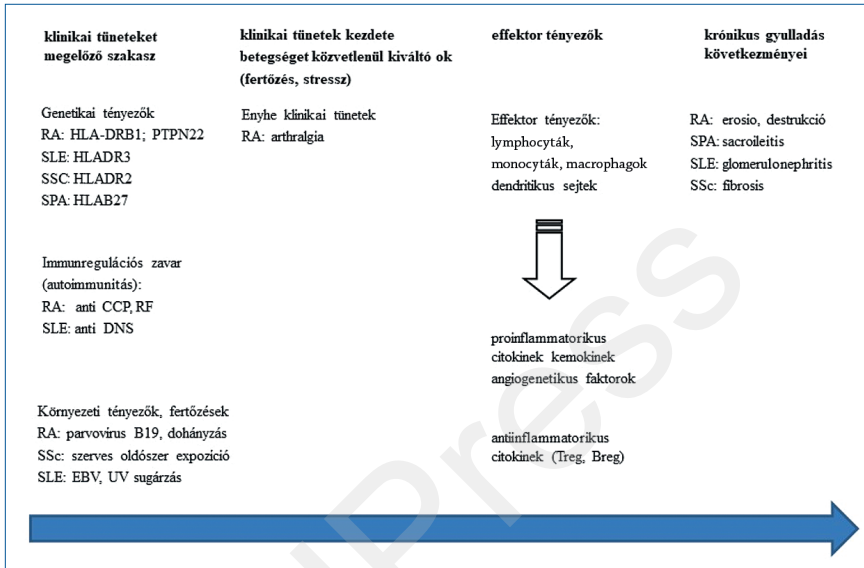
1. genetikai faktoroknak;
2. környezeti tényezőknek, mint például a dohányzás vagy fertőzések;
3. genetikai és környezeti faktorok talaján kialakuló, a betegséget akár évekkel is megelőző, autoimmunitásra utaló immunregulációs zavaroknak.

A hajlamosító tényezők összessége egy küszöbértéket elérve betegséghez vezet (2.1. ábra). Ebben a fejezetben áttekintjük az autoimmun reumatológiai kórképek patomechanizmusát. (A reumatológiai kórképek kapcsán felmerülő egyéb patogenetikai mechanizmusokról [fájdalom, biomechanika stb.] ebben a fejezetben területi korlátok miatt nem esik szó.)

2.2. Az autoimmun reumatológiai betegségek genetikája

A genetikai tényezők szerepe jól ismert az autoimmun betegségekben, ugyanakkor az autoimmunitásra hajlamosító gének jelenléte nem vezet önállóan beteg-

séghez. Ennek nyilvánvaló bizonyítéka, hogy egypetűjű ikrekben az autoimmun betegségek konkordanciája többnyire 15–50% körül van, jelentősen eltér egyes kórképekben. A teljes genomra is kiterjedő átfogó genetikai vizsgálatok világában szinte napról napra bővülnek ismereteink. Autoimmun betegségekre hajlamosító genetikai tényezők között kitüntetett szerepük van az MHC géneknek.



2.1. ábra. Az autoimmun-reumatológiai betegségek komplex patogenezeise

2.2.1. MHC gének

Több mint fél évszázada azonosították elsőként a transzplantátumok kilökődésének szabályozásában szerepet játszó MHC proteineket. Különböző állatmodellek szerint a szervtranszplantációban betöltött szerepük mellett az MHC proteinek szabályozzák az antigénekre adott immunválaszt is. Az MHC I osztályba tartozó fehérjék (HLA-A; -B; -C) minden magvas sejt felszínén jelen vannak, míg az MHC II proteinek (HLA-DR; -DP; -DQ) az antigén-prezentáló sejtek felszínén mutathatók ki. Az MHC proteinek fő funkciója a saját és nem saját fehérjék lebontása során keletkező peptidok bemutatása a T-lymphocytáknak. Így potenciálisan minden magvas sejt képes saját antigént bemutatni MHC I molekulával, míg az antigén-prezentáló sejtek idegen antigéneket is bemutathatnak MHC II molekulával.

A *reumatoid arthritis* (RA) multifaktoriális betegség, genetikai tényezők mellett környezeti tényezők, fertőzések szerepe is ismert a betegség kialakulásában. Az RA konkordanciája egypetűjű ikrekben 30–50%, amely mutatja a gene-

तिकai faktorok jelentős szerepét. Egyes MHC gének és az RA kapcsolata az 1970-es évek óta ismert, és intenzív kutatás tárgyát képezi. A HLA-DRB1 allél az egyik legjobban ismert és legtöbbet vizsgált RA-re hajlamosító gén. A HLA-DRB1 allélekben közös az úgynevezett shared epitóp (SE) szekvencia, mely a 70–74. aminosav a DR béta-lánc harmadik hipervariábilis régiójában (QKRAA, QRRAA vagy RRRAA szekvencia). Az SE mellett számos más gén asszociációját is igazolták RA-val. Az SE és a betegség kapcsolata több mint két évtizede ismert, ám ma sem tudjuk pontosan, hogy miért hajlamosít RA-ra.

Bár a *spondylitis ankylopoetica* (SPA) nem tekinthető típusos autoimmun betegségnek, immunmediált folyamatoknak központi szerepe van a betegség kialakulásában. Egyetétjű ikrekben a betegség konkordanciája 60–70%-ra tehető. Mintegy négy évtizede ismert a betegség szoros asszociációja a HLA-B27-pozitivitással, ugyanakkor a HLA-B27 szerepe a betegség kialakulásában ma sem ismert pontosan. Érdekes, hogy míg a legtöbb szisztémás autoimmun kórkép az MHC II génekkel asszociál, SPA-ban az MHC I osztályba tartozó HLA-B27 jelenti az egyik legfontosabb genetikai rizikót. A HLA-B az egyik leginkább polimorf gén, több mint 700 HLA-B proteint azonosítottak, ezen belül a HLA-B27 proteinek száma is meghaladja a harmincat. HLA-B27 pozitív egyének 1–2%-ában alakul ki SPA. HLA-B27 transzgenikus állatban spontán spondylarthropathia alakul ki, mely a humán SPA-hoz hasonló, így a HLA-B27 hozzájárulhat a betegség kialakulásához. A leggyakoribb HLA-B27 típus a HLA-B2705, HLA-B2704 és HLA-B2702. Mindhárom típus hajlamosít SPA-ra, ugyanakkor a HLA-B2706 és HLA-B2709 típusok nem asszociáltak SPA-val. A HLA-B2706 csupán 2 aminosavban tér el a HLA-B2704-től, mely aminosavak a 114. és 116. pozícióban helyezkednek el, mindkettő a peptidkötő hely F zsebében. A HLA-B2709 csupán egy aminosavval tér el a HLA-B2705-től, mely a 116. pozícióban helyezkedik el. Ezek a példák mutatják, hogy egyetlen aminosavcsere az érintett MHC régióban döntően befolyásolhatja a betegség asszociációt.

A szisztémás *lupus erythematosus* (SLE) konkordanciája egyetétjű ikrekben 40–60%-ra tehető, míg kétetétjű ikrekben 2–5%. HLA DRB1*1501 (DR2), DRB1*0301 (DR3) hajlamosít SLE-re, ugyanakkor az MHC gének szerepe az SLE kialakulásában a nem MHC génekhez képest kisebb, mint RA-ban vagy SPA-ban.

Szisztémás sclerosisban (SSc, scleroderma) kevésbé jelentős a genetika. Egyetétjű ikrekben a betegség konkordanciája 5–8% körül van. Igazolták HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR2 és HLA-DR3 asszociációját SSc-vel.

Polymyositisben irodalmi adatok szerint a HLA-B8, HLA-DR3, míg Sjögren-szindrómában (SS) többek között a HLA-A24 gyakoribb.

2.2.2. Egyéb genetikai tényezők

Az MHC gének mellett az egyik legtöbbet vizsgált és legfontosabb autoimmunításra hajlamosító polimorfizmus a *protein tirozin-foszfataz* (PTP) enzim polimorfizmusa. A PTP a B- és T-lymphocyták aktivációjában szerepet játszó enzim, melyben a 620. helyzetű arginin / triptofán csere a T-lymphocyták fokozott aktiválhatóságát okozhatja. PTPN22 polimorfizmus számos autoimmun betegségre jellemző, így többek között gyulladós reumatológiai kórképekre (RA, SLE, juvenilis idiopathiás arthritis), 1-es típusú diabetes mellitusra és Graves–Basedow-kórra. Ugyanakkor SSc-re, psoriasisra és Sjögren-szindrómára a PTPN22 polimorfizmus nem hajlamosít. Ez a polimorfizmus tehát nem specifikus egy autoimmun kórképre, inkább általánosságban autoimmunításra hajlamosít, és a jelen lévő más genetikai és környezeti tényezőktől függ, hogy melyik kórkép alakulhat ki PTPN22 jelenlétében. PTPN22 polimorfizmus jó példa arra, hogy egyetlen nukleotid cseréje egy fehérje megváltozott működéséhez vezethet, és ezen keresztül autoimmunításra hajlamosíthat.

Aktív lupusban gyakran megfigyelhető gyorsult véresejtsüllyedés (We), a betegek egy részében normál *C-reaktív protein* (CRP)-szint mellett. A CRP gén az 1-es kromoszóma 1q23-24 régióban helyezkedik el. Egyes CRP haplotípusok, melyek alacsony bazális és indukálható CRP-termeléssel járnak, kifejezetten jellemzőek SLE-re.

Az *immunglobulin* gén szupercsaládba tartoznak az IgG-tartalmú immunkomplexek receptorai (FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb), és az 1q23 régióban helyezkednek el génjeik. Immunkomplexek lerakódása különböző szervekben SLE-re jellemző. Az immunkomplex receptorok genetikai polimorfizmusai, különösen melyek funkcionális következményekkel járhatnak, így hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához. Az FcγRIIa receptor gyengébb immunkomplex kötését eredményezi a 131. aminosav hisztidin / arginin cseréje, (FcγRIIa-R131) ami hozzájárulhat a csökkent immunkomplex eltávolításához, és így a betegség kialakulásához. Érdekes módon az FcγRIIa-R131 receptor igen nagy affinitással köti a CRP-t, így szerepe lehet proinflammatorikus cytokinek megjelenésében az immunkomplex-lerakódás helyén. Igazolták lupus nephritis asszociációját FcγRIIa-R131 polimorfizmussal. Hasonlóképpen gyengébb immunkomplex kötéshez vezet az FcγRIIIa 176. aminosav valinról fenil-alaninra történő cseréje, ez szintén gyakoribb SLE-ben.

A *poli-ADP ribóz* polimeráz (PARP) enzim központi szerepet játszik a DNS-sérülések és -törések kijavításában, valamint az apoptózisban, génje szintén az 1q41-42 régióban helyezkedik el. SLE-s betegekben a PARP mRNS mennyisége alacsonyabb, és a PARP aktivitás is kisebb, mint egészséges kontrollokban.

A PARP promoter régióban elhelyezkedő CA dinukleotid ismétlődés (repeat) befolyásolhatja a gén transzkripcióját. A CA dinukleotid ismétlődés polimorfizmus SLE-re jellemző. A TNF alapvető szerepet játszik a szisztémás autoimmun kórképek patomechanizmusában, génje a 6. kromoszómán helyezkedik el a HLA gének közelében. Több polimorfizmust azonosítottak a géntranszkripciót szabályozó TNF- α promoter régióban. TNF promoter polimorfizmust leírtak RA-ban, SPA-ban, SLE-ben és sclerodermában is. Mindkét példa azt mutatja, hogy egy gén promoter régiójában elhelyezkedő polimorfizmus befolyásolhatja a géntranszkripciót, és így betegségre hajlamosíthat.

A *komplementrendszer* a természetes immunválasz része. Autoimmun betegségekben számos komplement eltérést írtak le, különösen SLE-ben van központi szerepe a komplementrendszer aktivációjának. A komplementrendszer három útvonalon keresztül aktiválódhat:

1. klasszikus úton közvetlenül a kórokozók vagy a kórokozókat kötő antitestek útján;
2. a lektin útvonalat a kórokozók felszínén lévő szénhidrátok aktiválhatják;
3. az alternatív útvonalat a kórokozók felszíni antigénjei aktiválhatják.

A komplementgének egy része a 6. kromoszóma rövid karján (C2; C4 és B faktor gének), ez az 1. kromoszóma hosszú karján található (pl. CR1; DAF és C4b kötőfehérje), míg a membránkárosító komplex génjei az 5. kromoszómán található. A komplement komponensek genetikai eltérései hajlamosítanak SLE-re. Igen ritkán kialakulhat teljes C1q-hiány, mely 90%-os valószínűséggel SLE megjelenéséhez vezet (eddig mintegy 50 esetről számoltak be). A C2 és C4 faktor hiánya gyakoribb, és az esetek mintegy 33–75%-ában SLE-hez vezet.

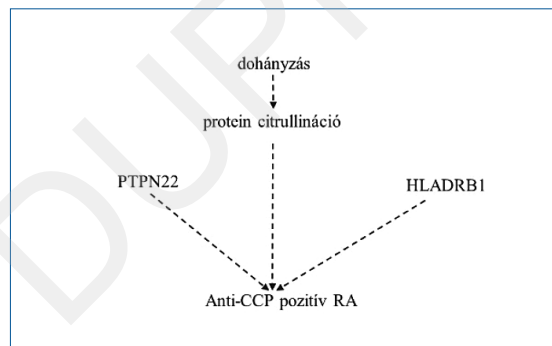
Ma már elérhető több millió *polimorfizmus* vizsgálata, sőt a teljes genom is szekvenálható, így meglehetősen pontosan tudunk nyilatkozni egyes autoimmun kórképek genetikai rizikójáról. A genetikai adatok, a környezeti tényezők, valamint a klinikai és szerológiai adatok részletes elemzésével megbecsülhető lesz a betegség kialakulásának valószínűsége, a prognózis megítélése, és lehetőség nyílik a személyre szabott kezelésre is.

2.3. Környezeti tényezők, fertőzések

Az autoimmun betegségre hajlamosító genetikai háttér mellett környezeti tényezők, így többek között fertőzések, vegyi anyagok és a dohányzás is hozzájárulhat a betegségek kialakulásához.

Évtizedek óta ismert a *dohányzás* és az RA kapcsolata, az utóbbi években ennek patomechanizmusáról érdekes, új adatok láttak napvilágot. Az RA két legfontosabb genetikai rizikófaktora a HLA-DRB1 és a PTPN22, mindkettő hordozása és a dohányzás hajlamosít az anticitrullinált protein antitest (ACPA) pozitív RA-ra (ACPA-ról lásd a 2.4. fejezetet is). A dohányfüst alkotói hatására indukálhatják a 2-es típusú peptidil-arginin-deimináz enzimet (PAD, lásd alább is) a tüdőben, melyek hatására proteinek citrullinálódhatnak. A citrullinált fehérjék elleni antitestek képződéséhez a *shared* epitópot kódoló HLA-DRB1 hozzájárulhat. A dohányzás oki szerepe RA-ban bizonyítottan tekinthető, és jelenleg ez szolgáltatja az egyik legjobb példát arra, hogy genetikai és környezeti tényezők együttesen hogyan befolyásolhatják egy betegség kialakulását (2.2. ábra).

A *fertőzések* szintén hozzájárulhatnak autoimmun betegségek kialakulásához. Epstein–Barr-fertőzés szerepét feltételezik lupusban és RA-ban, parvovírus B19, lentivírusok vagy rubeola szerepét RA-ban. Jól ismert a napsugárzás SLE-t aktiváló szerepe, különösen az UV-B-sugárzás aktiválhatja vagy indíthatja be a betegséget. Az UV-sugárzás a keratinocyták apoptózisához vezethet, melynek során intracelluláris antigének kerülhetnek a környező szövetekbe, és immunválaszt indíthatnak be. Szerves oldószerek SSC-t provokáló szerepe is ismert.



2.2. ábra. A genetikai faktorok (HLA-DRB1, PTPN22) és a dohányzás kapcsolata RA-ban

2.4. Klinikai tüneteket megelőző immunregulációs zavar és autoimmunitás

Az immunrendszer működésében évekkel, esetenként évtizedekkel a betegséget megelőzően kialakulhatnak az autoimmunitásra utaló, de konkrét betegséget még nem jelentő eltérések. Ebben a korai szakaszban is felmerül a beteg-

séget megelőző céllal gyógyszeres kezelés alkalmazása, ma még erre vonatkozóan nem rendelkezünk megfelelő klinikai bizonyítékokkal egyik gyulladásos reumatológiai kórképben sem.

2.4.1. Anti-DNS antitestek

Számos kísérletes bizonyíték szól SLE-ben a fokozott apoptózis és nekrozis szerepe mellett. 1957-ben írták le első alkalommal az SLE-re meglehetősen specifikus anti-DNS antitestet. Az anti-DNS antitestek szintje már évekkal az SLE diagnózisának felállítása előtt is emelkedett a betegek jelentős részében, és az antitest szérumszintje a betegség aktivitásával többnyire változik.

2.4.2. Autoantitestek és autoreaktív T-sejtek RA-ban

A reumatoid faktor (RF) az antitestek Fc része ellen termelődő antitest, ami RA mellett más autoimmun betegségekben is előfordulhat. Az RF azonosítása volt a betegség autoimmun jellege mellett szóló első érv. Az RF évekkal a betegség kialakulása előtt megjelenhet, rossz prognosztikus faktor, és szintje nem változik a betegség aktivitásával.

Az RA-ra meglehetősen specifikus a citrullinált proteinek ellen termelődő antitestek (ACPA) jelenléte, megjelenésük évekkal megelőzheti a betegség kialakulását. Az ACPA felfedezésének rövid története: 1964-ben írták le az RA-s betegek szérumában kimutatható, a differenciálódó szájnyalkahártyasejtek keratohyalin granulumai ellen termelő antitestet, az antiperinukleáris faktort (APF). Az immunfluoreszcenciával vizsgálható APF antitest kimutatása a buccalis szájnyalkahártyasejtek nehéz elérhetősége miatt nem terjedt el a napi gyakorlatban. Néhány évvel később újabb, a nyelőcső keratinszerű struktúráit felismerő antitestet (AKA) írtak le. Később igazolták, hogy az APF és az AKA antitestek egyaránt a filaggrin nevű epithelialis protein ellen termelődnek. A filaggrin a hámsejtekben expresszálandó protein, főként a cytoskeletalis struktúrák mozgásában játszik szerepet, az ízületekben nem található meg normál viszonyok között. Csak az érett epithelialis sejtekből izolált filaggrin reagál a betegek szérumával. Ennek az a magyarázata, hogy a sejtek differenciálódása során a profilaggrin 10–12 filaggrin proteinre hasad, majd a filaggrin arginin aminosavak kb. 20%-a peptidil-arginin-deimináz (PAD) enzim hatására citrullinná alakul. Az APF- és az AKA-vizsgálatban is ezek a citrullinált polipeptidek az antigének, tehát a filaggrin citrullinálódása szükséges az antigenitáshoz. A citrullin nem de novo proteinszintézis során, hanem a kész peptidek megváltoztatásával, ún. poszttranszlációs modifikációval szintetizálódik (citrullin tRNS-t nem ismerünk). Az ACPA-pozitív RA-s betegek synoviális B-lymphocytái spontán termelnek anti-CCP antitesteket.

Synovitis során citrullint tartalmazó proteinek mutathatók ki, de mivel az ízületekben nincs filaggrin, RA-ban más citrullinált proteinek expresszálódhatnak. A citrullinált fibrin vagy intracelluláris proteinek közül a citrullinált vimentin és a citrullinált alfa-enoláz indíthatja be és tarthatja fenn az ACPA-termelést. A fibrint valószínűleg a sejtekből származó PAD enzimek citrullinálják, míg a sejtekből kijutó citrullinált intracelluláris proteinek is ACPA-termelést beindító antigénként szerepelhetnek.

Autoreaktív T-sejtek is megjelenhetnek a betegség kialakulása előtt. Igazolták többek között GP39 porc proteinre, 2-es típusú kollagénnre vagy citrullinált proteinekre specifikus T-sejt-klónok jelenlétét.

2.5. Klinikai tünetek kezdete, a betegséget kiváltó okok

Keveset tudunk arról, hogy a meglévő hajlamosító tényezők (genetikai háttér, környezeti tényezők, immunregulációs zavar) jelenlétében mi indítja be a betegséget. A fent említett környezeti tényezőknek, fertőzéseknek feltehetően nem csupán a betegségre való hajlamban, hanem a betegség beindításában is lehet szerepe. Így egy fertőzés vagy akár a dohányzás hozzájárulhat az előző részben említett immunregulációs zavarhoz, más körülmények között pedig beindíthatja a betegséget is. Ennek megfelelően egy környezeti tényező (pl. fertőzés) kimenetele a betegségre hajlamosító egyéb tényezők jelenlététől függően háromféle lehet:

1. „nyomtalanul elmúlik”;
2. immunregulációs zavart okoz, és ezzel egy későbbi betegséghez hozzájárulhat;
3. beindítja a betegséget.

Pszichés tényezők, hormonális változások szintén szerepet játszhatnak a betegségek beindításában.

2.6. Effektor mechanizmusok a gyulladásos folyamat fenntartásában és szabályozásában

A klinikai tünetek megjelenésétől beszélünk betegségről, tehát a diagnózishoz szükséges a klinikai tünetek jelenléte is. A fent említett genetikai, környezeti tényezők, autoantitestek, autoreaktív T-sejtek (jellemzően évekig, akár több mint 10 évig tartó) jelenléte betegséget megelőző állapotnak, a betegség előszobájának tekinthető. Fontos hangsúlyozni ugyanakkor, hogy az anti-DNS-, ACPA-

vagy RF-pozitív egyének egy részénél nem alakul ki betegség. Áttekintjük az autoimmun betegségekben meghatározó néhány sejttípus és citokin jellemzőit.

2.6.1. T-lymphocyták aktivációja és T-sejt szubpopulációk autoimmun betegségekben

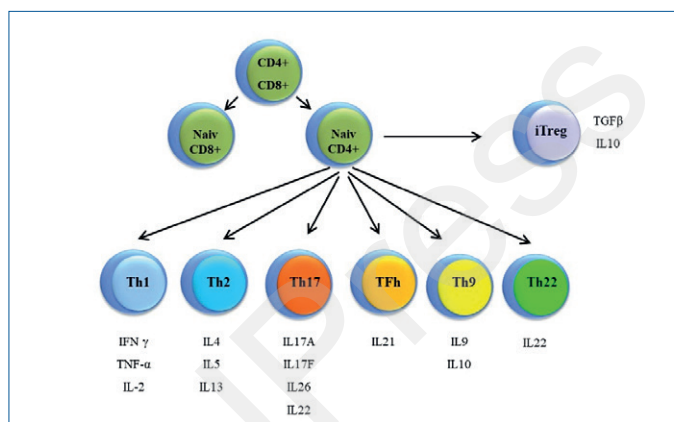
A T-lymphocyták központi szerepet játszanak az adaptív immunválaszban, felszínükön *T-sejt receptort* (TCR) hordoznak. A TCR igen nagyfokú változatosságot mutat, nagyságrendileg 10^{11} különféle TCR expresszáldhat. A TCR nem intakt antigéneket, hanem antigén-prezentáló sejt által feldolgozott és MHC I vagy MHC II molekulával együtt bemutatott peptidet ismer fel.

A legtöbb ismert autoimmun betegség patomechanizmusában alapvető szerepet játszanak a T-lymphocyták, és természetesen terápiás célpontot is képviselnek. Megkülönböztetünk az immunológiai folyamatok szabályozásában központi szerepet játszó helper T-lymphocytákat (Th) és elsősorban effektor funkcióval rendelkező citotoxikus T-lymphocytákat (Tc). A T-lymphocyták fejlődése alapvetően a thymusban zajlik. A szelekciós folyamatok során elpusztulnak azok a sejtek, amelyek nem képesek a saját MHC-vel együttműködni (fiziológiásan nem aktiválható sejtek, pozitív szelekció), vagy amelyek túl nagy affinitással reagálnak a saját antigénnel (potenciálisan autoreaktív sejtek, negatív szelekció). A thymusban zajló pozitív és negatív szelekciós folyamatok során a T-lymphocyták mintegy 95%-a elpusztul. Immunrendszerünk tolerálja a saját antigéneket, a tolerancia csökkenése vagy elvesztése autoimmun betegséghez vezethet. A thymusban zajló szelekciós folyamatok eredményeként a sajátot elfogadó T-sejtek kerülnek a perifériára, ezt nevezzük centrális toleranciának. A szabályozó T-sejtek működése eredményezi a perifériás toleranciát (lásd alább).

A TCR szerkezete alapján megkülönböztetünk $\alpha\beta$ és $\gamma\delta$ T-sejteket. A perifériás T-lymphocyták mintegy 98%-a $\alpha\beta$ T-sejt, 2–3%-a $\gamma\delta$ T-sejt. A $\gamma\delta$ T-sejtek pontos funkciója, autoimmunitásban betöltött szerepe részleteiben ma még nem ismert. Az $\alpha\beta$ T-sejtek kétharmada CD4+, egyharmada CD8+ T-lymphocyta. A CD8+ T-sejtek MHC-I molekulával bemutatott saját peptideket, míg a CD4+ T-sejtek II. osztályú MHC által bemutatott idegen antigéneket ismernek fel. CD8+ T-lymphocyták vírussal fertőzött vagy tumoros sejteket hatékonyan ismernek fel és eliminálnak, főként a citotoxikus hatású perforin termelésén keresztül. A CD4+ Th-sejtek fontosságát mutatja, hogy ezen sejtek csökkenő száma súlyos immundeficienciát okoz HIV-fertőzés során.

A CD4+ Th-sejtek funkciójáról, csoportjairól az elmúlt években jelentősen gyarapodtak ismereteink (2.3. ábra). A legtöbb CD4+ típusnak van jellemző *transzkripciós faktora*. Th1 sejtek elsősorban IL-2-t, IFN- γ -t, IL-12-t és tumor

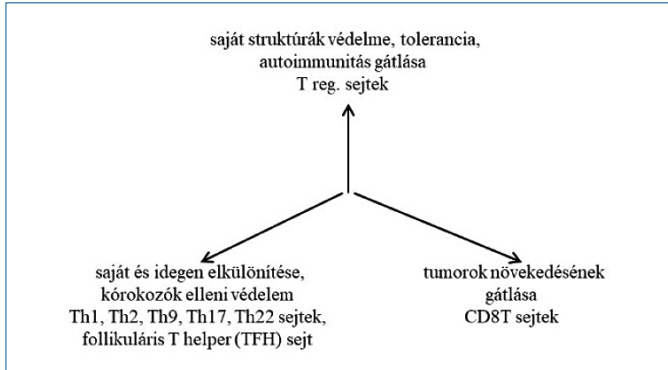
nekrózis faktor alfát (TNF- α) termelnek, jellemző transzkripciós faktoruk a STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4). A Th2-sejtek jellemző citokinjei: IL-4; IL-5; IL-6; IL-9; IL-10 és IL-13, transzkripciós faktoruk a STAT 6. A Th9 egy újonnan leírt Th-sejtcsoport, alapvető szerepe van a fégfertőzések elleni védekezésben, jellemzője az IL-9-termelés. Th17 sejtek erőteljes proinflammatorikus hatású IL-17 és IL-22 citokineket termelnek. A fokozott IL-17-termelésnek szerepe van többek között a psoriasis, az arthritis psoriatica (psoriasisához társuló, változatos klinikai képpel járó gyulladáshoz vezető betegség), az SPA, az SLE és az RA patogenezisében is. Az IL-17 fontos potenciális terápiás célpont.



2.3. ábra. T-lymphocyta altípusok és jellemzőik
(Prof. dr. Buzás Edit ábrája)

A Th22-sejteknek főként a bőrben játszott szerepe ismert, IL-22 a jellemző citokinjük. A folliculáris Th-sejteknek alapvető szerepük van a B-lymphocyta aktiválásában (2.4. ábra).

A perifériára került T-lymphocyta sorsa lehet aktiváció, anergia, apoptózis vagy nekrosis. A TCR és az antigénprezentáló sejt (APC) által prezentált peptid / MHC komplex kapcsolódása vezethet T-lymphocyta-aktivációhoz. A TCR / peptid / MHC kapcsolódás helye az immunológiai szinapszis. További stimulációs szignálok is szükségesek a teljes T-lymphocyta-aktivációhoz, ezeket *kostimulációs szignáloknak* nevezzük. Ezek közül a legjobban ismert és legtöbbet tanulmányozott a T-lymphocyta CD28 és az APC CD80 / CD86 kapcsolódásával létrejövő kostimuláció. A túlzott aktiváció esetén a T-lymphocyta citotoxikus T-lymphocyta antigén (CTLA4) proteint expresszál, mely a CD28-nál jóval nagyobb affinitással kötődik a CD80 / CD86-hoz, és gátló hatása



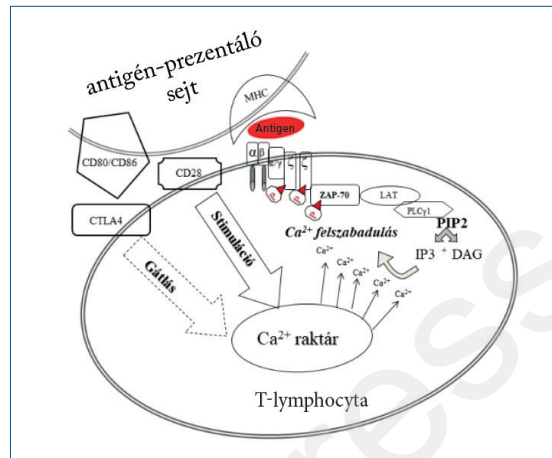
2.4. ábra. A T-sejtek komplex funkciói

van a sejtaktivációra (koinhibíció, 2.5. ábra). A CTLA4 immunoglobulin fúziós protein (abatacept) az APC CD80 / CD86 kötőhelyét elfoglalva gátolja a T-sejt-aktivációt, erőteljes immunszuppresszív hatással rendelkezik. A T-lymphocyta-aktivációt gátló másik gyógyszer a ciklosporin A (CsA), mely többek között rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában, nephrosis-szindrómában alkalmazható immunszuppresszív készítmény. A CsA kapcsolódik a citoplazmatikus ciklofillinhez, a CsA-ciklofillin komplex gátolja a calcineurint, mely az NF κ B-aktiváció és az interleukin-2-transzkripció szabályozója. Így a CsA gátolja az interleukin-2-termelést és gátolja a lymphocytaproliferációt.

A szabályozó vagy regulátor T-sejtek (Treg) különböző mechanizmusok révén gátolják az immunválaszt. A Treg-sejtek által termelt főbb anti-inflammatorikus citokinek: IL-10, IL-35, TGF- β , jellemző transzkripciós faktoruk a FoxP3. A szabályozó T-sejtek folyamatosan expresszálják a CTLA-4-et. A Treg-sejtek gátolják a T-sejt-proliferációt, jellemzőjük a CD4 mellett a CD25 expresszió is, a CD4+ T-sejtek 5–10%-a Treg-sejt. Amint korábban említettük, a Treg-sejtek felelősek a perifériás toleranciáért. A CD4 / CD25 Treg-sejtek funkcionális zavarát leírták számos autoimmun betegségben. RA-ban károsodott a Treg-sejtek funkciója, mely TNF-blokkolást követően részben helyreáll. SLE-ben, SSc-ben szintén ismert a Treg-sejtek funkcionális zavara. A szabályozó T-sejtek funkciójának, differenciálódásának szabályozása az immunológia és a reumatológia egyik legérdekesebb kutatási területe, a Treg-sejtek terápiás célpontot is képeznek.

Az $\alpha\beta$ és a $\gamma\delta$ TCR egyaránt igen rövid intracelluláris résszel rendelkezik, a hozzá nem kovalens módon kötődő CD3 felelős a jelátvitelért. A CD3 és a ζ -lánc *citoplazmatikus domén aktivációért felelős szakaszokat* tartalmaz (Immunreceptor Tyrosine-based Activation Motif – ITAM). A TCR aktivációja számos intracelluláris fehérje foszforilációját eredményezi protein tirozin-

kinázok és szerin-kinázok aktivációján keresztül, ami a citoplazmatikus Ca^{2+} szignálhoz, végül T-sejt-aktivációhoz és klonális expansióhoz vezet (2.5. ábra). A T-sejt-aktiváció számos részfolyamatának defektusát leírták szisztémás autoimmun kórképekben. A legtöbb adat a T-sejtek megváltozott működéséről SLE-ben és RA-ban áll rendelkezésre.



2.5. ábra. T-sejt-aktiváció. A T-sejt receptor aktivációt követő legkorábbi esemény a protein tirozin-kinázok aktivációja. A TCR-aktiváció során a CD4 vagy CD8 molekulák interakciója a P56lck kinázzal a P56lck autofoszforilációjához vezet, ezt követi az ITAM motívumok foszforilációja. A P56lck 505 helyzetű tirozinjának foszforilációjáért a CD45 tirozin-foszfataz felelős. Ezt követően az aktivált P56lck foszforilálja a ZAP-70 fehérjét (z associated protein), majd a LAT adaptor fehérjén keresztül a foszfolipáz C-g1 (PLC-g1) is aktiválódik. Az aktív PLC-g1 a foszfatidil-inozitol 4,5 biszfoszfátot inozitol 1,4,5 triszfoszfátra (IP3) és diacil-glicerolra (DAG) hasítja. A DAG protein kináz C-t aktivál (PKC). Az IP3 a belső raktárakból Ca^{2+} -ot szabadít fel, majd a belső raktárak ürülése után a sejtmembrán Ca^{2+} csatornáin keresztül a kapacitív Ca^{2+} influx során extracelluláris Ca^{2+} jut a sejtbe. A sejtaktivációt követően másodperceken belül Ca^{2+} szignál mérhető

A T-lymphocyták központi szerepet játszanak az RA-ban zajló gyulladásban, számos kísérletes és klinikai megfigyelés szerint. A fent említett, T-sejt aktivációt gátló abatacept hatékonysága RA-ban a T-sejtek központi szerepe mellett szól ebben a kórképben. A T-sejt jelátvitelben szerepet játszó ZAP-70 spontán pontmutációja egerekben arthritishez vezet, ami szerológiai, hisztológiai és klinikai szempontból igen hasonló a humán RA-hoz. RA-ban szenvedő betegek synovialis T-lymphocytái a kontrollsejteknél kevésbé stimulálhatók, csökkent a stimulációra mérhető interleukin-2- (IL-2) és interferon- γ - (IFN- γ) termelés. A TCR / CD3 komplex intracelluláris jelátvitelét szabályozó ζ -lánc expressziója csökkent RA-s betegek synovialis T-sejtjeiben, ami e sejtek csökkent aktiválhatóságát magyarázhatja. Kontroll T-lymphocyták TNF- α -kezelés hatására hason-

ló jelátviteli defektusokat mutatnak, mint a synovialis T-sejtek RA-ban: TNF- α csökkenti az aktivációra mérhető Ca²⁺ szignált. Érdekes módon a TNF-blokkoló kezelés helyreállítja a synovialis T-sejt-aktivációt RA-s betegekben.

A T-lymphocyta jelátviteli defektusok szerepe jól ismert SLE-ben is. Figyelemre méltó, hogy SLE-s betegek T-lymphocytáiban a nyugalmi Ca²⁺-szint is magasabb, aktivációra gyorsabb és nagyobb Ca²⁺ szignál mérhető az aktiváció utáni percekben, ugyanakkor a fenntartott Ca²⁺ szignál kisebb mértékű. SLE-ben az egyik legtöbbet vizsgált eltérés a jelentősen csökkent ζ -lánc-expresszió, melynek oka nem ismert. A ζ -lánc-expresszió befolyásolható glükokortikoidkezeléssel, ugyanakkor az SLE-ben megfigyelhető csökkent ζ -lánc-expresszió feltehetően nem csupán a szteroidkezelés következménye.

2.6.2. B-lymphocyták funkciói, szerepük autoimmun betegségekben

A T-lymphocyták mellett a B-lymphocyták is az adaptív immunválasz sejtjei, alapvető szerepük van a kórokozóra specifikus immunválasz kialakulásában. Az RA patogenezisében központi szerepet játszanak a B-sejtek, ennek egyik legjobb bizonyítéka a CD20 elleni monoklonális antitest (rituximab) hatékonysága RA-ban. A B-sejt-aktiválódás a perifériás nyirokszervekben történik, az antigén és a B-sejt találkozását követően. A B-lymphocyták felszínén található receptor (BCR) IgD és IgM felszíni immunglobulin, ehhez kötődik specifikusan az antigén (pl. baktérium). Ezt követően a sejt felveszi és feldolgozza az antigént, majd MHC II-vel felszínén (lásd az MHC gének leírásánál is) bemutatja a T-lymphocytáknak. A T- és B-sejt kapcsolódással létrejön a fent is említett immunológiai szinapszis; a specifikus B-sejtek osztódásához szükség van T-lymphocytákra is.

Egyes antigének esetében lehetséges T-sejtektől független B-sejt-aktiváció is (thymusindependens antigének), így például a bakteriális lipopoliszacharid (LPS) endotoxinok poliklonális B-sejt-aktivációt okoznak. A monocytákkal és a dendritikus sejtekkel ellentétben a B-lymphocyták csak olyan antigéneket vesznek fel és prezentálnak, amelyekre sejtfelszíni immunglobulin receptoruk specifikus. Az MHC-II állandó kifejeződése és a specifikus antigénkötés miatt igen alacsony antigén-koncentráció mellett is történik B-lymphocyta antigén felvétel és bemutatás. Újabban azonosították a B-lymphocyták szabályozó T-sejtekhez nagyon hasonló csoportját, a szabályozó B-sejteket is. Jellemzőjük az immunválasz gátlása, az IL-10-termelés; szisztémás autoimmun kórképekben betöltött szerepük ma még nem ismert.

A CD5+ B1-sejtek alacsony affinitású, saját antigéneket felismerő természetes antitesteket termelnek. A B-sejt-készlet több mint 90%-át kitevő B2-sejtek nagy affinitású immunglobulinokat termelnek. Az antigén-prezentáció és az antitest-

termelés mellett a B-sejtek citokineket is termelnek. A BCR citoplazmatikus szakaszain is megtalálhatók az ITAM motívumok, a CD3-hoz hasonlóan. A BRC kötődés számos fehérje tirozinfoszforilációját indukálja. Fontosabb protein tirozinkinázok (PTK) a Syk, Btk, Lyn, Lck és Fyn enzimek. A Syk aktiválja a foszfolipáz C enzimet, ami a T-sejtekhez hasonlóan Ca^{2+} szignálhoz és PKC-aktivációhoz vezet. A B-sejt-aktivációban szereplő számos PTK potenciális terápiás célpont. A TCR-hez hasonlóan az immunglobulinok is óriási változékonyságot mutatnak, így az immunglobulin gének átrendeződése és más molekuláris mechanizmusok miatt mintegy 1011 különböző antigén-specificitású immunglobulin termelődhet. Az antigénnel történő első találkozás során főként IgM termelődik, míg ismételt találkozás jóval nagyobb mennyiségű és gyorsabb IgM és IgG termeléséhez vezet.

Számos autoimmun betegségre jellemző patológiás *autoantitestek* jelenléte, a legtöbb különböző antitest SLE-ben van. Lupusban a proteinek mellett a nukleinsavak, szénhidrátok és lipidek elleni antitestek szintje is magasabb, ez a betegségre jellemző poliklonális B-sejt-aktiváció következménye. Újabb adatok szerint a fent említett természetes antitestek szintje is eltérhet autoimmun betegségekben. A *B-lymphocyta stimulátor* (B lymphocyte stimulator – BLyS, más néven BAFF) a TNF receptorhoz hasonló szerkezetű 285 aminosavból álló transzmembrán protein, proteázok hatására 17 kDa tömegű szolubilis protein hasad le belőle. A BLyS alapvető szerepet játszik a B-lymphocyták túlélésében. BLyS-deficiens (génkiütött) egérben a szérum immunglobulin szintek és a B-lymphocyták száma jelentősen alacsonyabb. BLyS transzgenikus állatban magas anti-DNS, magas immunkomplex szint és poliklonális hypergammaglobulinaemia alakul ki, ami lupusszerű betegséghez vezethet. SLE-s és RA-s betegek szérumában a BLyS-szint jelentősen magasabb, mint kontroll mintákban. A szérum BLyS-szint korrelál az SLE aktivitásával és az anti-DNS-szinttel, BLyS / BAFF gátlás terápiás lehetőség SLE-ben (belimumab).

A *szolubilis antigének* az antitestekkel immunkomplexet képeznek, amelyek fiziológiás körülmények között gyorsan eliminálódnak a szervezetből. Az immunkomplexek eltávolításában alapvető szerepük van a komplementreceptorokat hordozó vörösvértesteknek. Az immunkomplexeknek központi szerepük van a lupus patomechanizmusában (lásd a 2.2. fejezetet is).

2.6.3. Monocyták, makrofágok

A természetes immunválasz sejtjei a monocyták, szöveti formáik a makrofágok. Főbb feladataik a fagocitózis, citokintermelés és az antigén-prezentáció. A makrofágok synovitis során aktiválódnak és oszteoklaszttá, dendritikus sejtekké diffe-

renciálódhatnak (lásd alább). A synovialis makrofágok aktivációja RA-ban feltehetően toll-like receptorokon (TLR) keresztül történik, elsősorban TLR2; TLR3; TLR4 és TLR6 receptorokon keresztül. Krónikus synovitisben fokozott TLR-kifejeződést igazoltak. Immunkomplexek is aktiválhatják a makrofágokat FCGR receptoraikon keresztül. Az aktivált makrofágok RA-ban a pro-inflammatorikus és a csontdestrukcióért felelős citokinek fő forrását képezik, így többek között az IL-1, IL-6, IL-15, IL-18, IL-32, TNF- α , BLYS, VEGF (vascular endothelial growth factor) és RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) is jelentős mennyiségben termelődik makrofágokban. Ezen citokinek mindegyike potenciális terápiás célpont, az IL-1, IL-6-, TNF- α - és RANKL-blokkolás jelenleg is elérhető.

2.6.4. Dendritikus sejtek

A dendritikus sejtek (DC) a természetes immunrendszer részét képezik, a leghatékonyabb antigén-prezentáló sejtek, dendrithez hasonló nyúlványaikról kapták nevüket. Növekedési faktoruk az IL-12. Mint korábban említettük, a monocyták differenciálódhatnak dendritikus sejtekké, GM-CSF és IL-4 jelenlétében. Az epiteliális dendritikus sejtek vagy Langerhans-sejtek CD11c⁺-sejtek, érésükhöz TGF β szükséges. Paul Langerhans orvostanhallgatóként egy tanulmányi versenyre írt pályázatban említi elsőként ezeket a neuronra emlékeztető sejteket „Az emberi bőr idegsejtjei” című dolgozatában. Langerhans 1868-as felfedezését követően több mint egy évszázad telt el az általa leírt sejtek funkcióinak megismeréséig.

A *follikuláris dendritikus sejtek* (FDC) csak nyúlványos szerkezetükben hasonlítanak a fent említett dendritikus sejtekre, a limfoid szövetek germinális centrumában találhatóak. Fő funkciójuk az antigének megkötése és intakt formában történő prezentálása a B-lymphocytáknak.

SLE-s betegek szérumában az alfa-interferon (IFN- α) szérumszintje magasabb, mint egészséges kontrollokéban. SLE-s betegek széruma fokozta a monocyták dendritikus sejtjevé történő differenciálódását, mely hatás főként a magas IFN- α -szintnek tulajdonítható. A differenciálódó dendritikus sejtek autoantigéneket prezentálhatnak, és ennek a folyamatnak központi szerepe van a SLE patomechanizmusában. SLE-s betegek többségében megfigyelhető az IFN- α által regulált gének magasabb kifejeződése. Az IFN- α potenciális terápiás célpont SLE-ben.

2.6.5. Citokinek, kemokinek

Az immunrendszer sejtjeinek kommunikációjában a citokinek és a kemokinek szerepe meghatározó. Ebben a fejezetben már számos citokininről szó esett,

továbbá a jegyzet részletes részében is olvashatunk a citokinek egyes betegségekben játszott szerepéről. Megkülönböztetünk gyulladást fokozó vagy pro-inflammatorikus (IL-1, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, IL-32, TNF- α) és gyulladást gátló vagy anti-inflammatorikus citokineket (IL-10, IL-35). A szisztémás autoimmun reumatológiai betegségekben az immunrendszer szabályozási zavara komplex. Egyetlen citokin termelődésének változása vagy a sejtműködés megváltozása nem magyarázza ezekben a betegségekben a patomechanizmusát. A pro-inflammatorikus és az anti-inflammatorikus citokinek hálózatának működése szabályozza a gyulladás mértékét. A legtöbb citokin több különböző sejt-típusra hat sejtfelszíni receptoron keresztül. A citokinek egymás termelődését és hatásait fokozhatják, vagy gátolhatják. Egyetlen citokin blokkolása befolyásolhatja számos más citokin hatását, így a hálózat egészének működését is. Az immunreguláció és a gyulladás résztvevőinek hálózatába a jelenleg rendelkezésre álló immunmodulációs szerekekkel avatkozhatunk be. Az immunmodulációnak következményei lehetnek a célsejt vagy a gyógyszerrel célzott citokinen kívül más sejtek, szervrendszerek működésére is. A citokin blokkolás mellékhatásai részben sokrétű élettani hatásaikkal magyarázhatók.

A kemokinek 8–10 kDa méretű kemoattraktáns citokinek, melyek alapvető szerepet játszanak a lymphoid sejtek érpályából történő kilépésében, a gyulladás helyére történő vándorlásában és aktiválásában. A bennük lévő cisztein helyzete szerint megkülönböztetünk CC, CXC, XC és CX3C kemokineket. CCL2, CCL5, CCL21 és CXCL13 a lymphocyták szerveződését és synovialis germinális centrumok kialakulását szabályozzák. A kemokineket célzó terápiás próbálkozások eddig nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket.

2.6.6. Az immunrendszer sejtjeinek vándorlása, angiogenesis

A különböző módon a szervezetünkbe kerülő antigének (légutak, bélrendszer, bőr stb.) felismerését és a hatékony immunválasz kialakítását immunrendszerünk folyamatosan mozgásban lévő sejtjei biztosítják. A sejt-vándorlás folyamata finoman szabályozott, citokinek, kemokinek mellett az integrinek, szelektinek, cadherineik és a hyaluronsav receptor CD44 irányítják a leukocyták vándorlását. A fehérvérsejtek elsősorban az adhéziós receptorokat termelő HEV (high endothelial venule) érszakaszokon lépnek ki a keringésből a környező szövetekbe, ennek lépései a *gördülés*, az *adhézió* és a *transzmigráció*. Gördülés (rolling) során a sejtek kapcsolatba kerülnek az endothelsejtekkel, mozgásuk lelassul, a folyamatot elsősorban a szelektinek (E-, P- és L-szelektin) és a CD44 közvetítik. Ezt követi az erős adhézió, melynek során a leukocytáknak szorosan kapcsolódnak endoteliális partnermolekuláikhoz (pl. ICAM-1; VCAM-1). Végül a transzmigráció során a leukocyták átbújik az endothelsejtek között (2.6. ábra).



2.6. ábra. Leukocytá-endothel kölcsönhatások a gyulladás során: rolling, adhézió és transzmigráció. A kemokinek és adhéziós molekulák szerepe

RA-ban synovitis során a synovialis endoteliális sejtek HEV-hez hasonló szerkezetűvé válnak, lehetővé téve leukocyták vándorlását a synovialis térbe. Pro-inflammatorikus citokinek az endothelsejtek E- és P-szelektin, ICAM-1 és CD44 expresszióját fokozzák. RA-ban igazolták többek között az endothelsejtek fokozott E- és P-szelektin, valamint CD44 expresszióját, továbbá magasabb szolubilis E-szelektin és szolubilis CD44-szinteket.

Synovialis gyulladás során megfigyelhető angiogenezis (érújdonképződés) is. Ennek során az aktivált endothelsejtek proteázokat termelnek, megemésztik a bazalmembránt, majd a környező szövetbe vándorolnak, ahol angiogén mediátorok hatására proliferálnak. Az így képződő érkezdemények a kiindulási érrel összekapcsolódnak. Angiogenetikus hatású a VEGF, de pro-inflammatorikus citokinek, kemokinek, továbbá a hypoxia angiogén hatását is igazolták RA-ban.

Synovitis során tehát a leukocyták érpályából történő kilépése és az érújdonképződés is megfigyelhető, és hozzájárul a gyulladásos folyamathoz. Mind a sejt-vándorlás, mind az angiogenezis gyógyszeres befolyásolása potenciális terápiás lehetőség RA-ban.

2.7. A krónikus gyulladás késői következményei: szöveti destrukció

Az autoimmun reumatológiai kórképeknél a tartósan fennálló gyulladás a célszervek strukturális és funkcionális károsodásához vezethet (2.1. ábra). Az RA során kialakuló synovialis gyulladás az ízületi porc és a porcökzeli csont káro-

sodásához, majd ízületi deformitáshoz vezet. Az oszteoklasztok felelősek az eróziók kialakulásáért, ezért differenciálódásuk szabályozása alapvető fontosságú RA-ban. A TNF szupercsaládba tartozó RANKL szükséges az oszteoklaszt differenciálódásához, a RANKL synovialis T-sejteken és fibroblasztokon expresszálódik, termelődését pro-inflammatorikus citokinek szabályozzák (IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α). A dendritikus sejteken, makrofágokon, oszteoklasztokon expresszálódó RANK és a RANKL kötődése az oszteoklasztok differenciálódását és aktiválódását eredményezi. Gátolja ugyanakkor a csontlebontást a szolubilis RANK receptor osteoprotegerin (OPG). Látjuk tehát, hogy a krónikus gyulladás (az immunkompetens sejtek aktiválódása, számos citokin, kemokin termelődése, a synovialis erek „átjárhatósága”) együttesen végül is oszteoklaszt aktivációhoz és így eróziók kialakulásához vezet RA-ban. Újabb adatok szerint a citrullinált proteinek ellen termelődő antitestek is fokozzák az oszteoklasztok differenciálódását és aktivációját. Kevésbé ismert részleteiben például a fibrosis molekuláris patomechanizmusa SSc-ben, a glomerulonephritis mechanizmusa SLE-ben vagy a felső légutak nekrotizáló gyulladásának mechanizmusa granulomatózis polyangitisben (Wegener-granulomatosis), jöllehet ezek a folyamatok szintén strukturális és funkcionális károsodáshoz vezethetnek.

Ma még pontosan nem tudjuk, hogy az egyes betegségek miért meghatározott szerveket, szervrendszereket betegítenek meg, míg nem érintenek másokat. Az utóbbi években történt érdemi fejlődés ellenére ma még csak kezdjük megérteni a szisztémás autoimmun kórképek patomechanizmusát, és szerencsére ez a folyamat újabb és újabb gyógyszerek bevezetéséhez vezet.

Irodalom

1. Baka Z., Buzás E., Nagy G.: Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther.*, 2009; 11: 238.
2. Baka Z., György B., Géher P., Buzás E. I., Falus A., Nagy G.: Citrullination under physiological and pathological conditions. *Joint Bone Spine*, 2012; 79: 431–436.
3. Charles C., Clements P., Furst D. E.: Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet*, 2006; 367: 1683–1691.
4. D’Cruz D. P., Khamashta M. A., Hughes G. R.: Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2007; 369: 587–596.
5. Falus A., Buzás E., Rajnavölgyi É. (szerk.): *Az immunológia alapjai*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2013.

6. György B., Tóth E., Tarcsa E., Falus A., Buzás E. I.: Citrullination: a post-translational modification in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, 2006; 38: 1662–1677.
7. Kobezda T., Ghassemi-Nejad S., Mikecz K., Glant T. T., Szekanecz Z.: Of mice and men: how animal models advance our understanding of T-cell function in RA. *Nat Rev Rheumatol.*, 2014; 10: 160–170.
8. Kurkó J., Besenyei T., Laki J., Glant T. T., Mikecz K., Szekanecz Z.: Genetics of rheumatoid arthritis – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2013; 45: 170–179.
9. McInnes I. B., Schett G.: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.*, 2011; 365: 2205–2219.
10. Nagy G., Koncz A., Perl A.: T- and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Crit Rev Immunol.*, 2005; 25: 123–140.
11. Németh T.: Immunológiai és gyulladási alapok. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 147–164.
12. Szekanecz Z.: A reumatológiai betegségek háttérének tudományos alapjai. In *A reumatológia tankönyve* (Poór Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2008; 27–54.
13. Szekanecz Z., Koch A. E.: Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.*, 2007; 19: 289–295.
14. Szodoray P., Szabó Z., Kapitány A., Gyetvai A., Lakos G., Szántó S., Szűcs G., Szekanecz Z.: Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.*, 2010; 9: 140–143.
15. Tizaoui K., Kim S. H., Jeong G. H., Kronbichler A., Lee K. S., Lee K. H., Shin J. I.: Association of PTPN22 1858C/T Polymorphism with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Bayesian Approach. *J Clin Med.*, 2019; 12: 8.

3. Infektológiai szemlélet a reumatológiában

RÁKÓCZI ÉVA

3.1. Bevezetés

Az autoimmun reumatológiai betegségekben (AIRD) előforduló fertőzések eredetének tisztázása sokszor nem könnyű. Az immunszupprimált AIRD-ben szenvedő beteg fertőzései gyakran nem szokványos lezajlásúak, kezelésük komoly átgondolást igényel. A multirezisztens kórokozókkal szembeni védekezés az orvostudomány területén egyre nehezebb. A reumatológiai ellátásban tehát ugyanúgy, mint minden egyéb szakterületen is, olyan általános infektológiai szemléltre van szükség, amely segít a beteg holisztikus megközelítésében.

3.2. Infekciók társulása reumatológiai kórképekhez

3.2.1. Fertőzés rizikótényezők

AIRD-ben a fertőzések rizikója eltérő az átlagpopulációhoz képest. Leggyakoribb fertőzésformák a szeptikus arthritis, pneumonia, bőrfertőzések, herpes zoster, véráramfertőzések és a szepszis. A fokozott fertőzési hajlam részben az alapbetegséggel (funkcionális asplenia, csökkent immunglobulin / komplement szintek), részben az alapbetegség kezelésére alkalmazott, sok esetben a kombinált immunszuppresszív terápiával magyarázható.

A betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD) közül a leflunomid mellett írtak le fokozott pneumonia rizikót, valamint cyclophosphamid alkalmazása során SLE-s betegeknel növekedett a fertőzések aránya. Nagy elemszámú vizsgálatok eredményei igazolták, hogy több súlyos fertőzés fordult elő biológiai terápia mellett, mint a hagyományos betegségmódosító szerek alkalmazásával. A biológiai terápiával kezelt AIRD betegek varicella zoster vírusok aktiválódásának (herpes zoster), illetve olyan opportunista fertőzéseknek vannak kitéve, mint a *Mycobacterium tuberculosis*, a Histoplasmosis, a Legionella fertőzés és a *Pneumocystis jiroveci* fertőzés. Sztteroid terápia mellett szignifikánsan magasabb a véráramfertőzések és a pneumonia kockázata. Infektív arthritis fokozott kockázatával jár a rheumatoid arthritis (RA), a lupus és a köszvény,

mely rizikót tovább növeli, ha a betegnek egyéb komorbiditása van, mint a diabetes mellitus, májcirrhosis vagy veseelégtelenség.

3.2.2. Kórokozó spektrum reumatológiai kórképekben

Fertőzés gyanúja esetén tisztában kell lenni azzal, hogy melyek azok a leggyakoribb kórokozók, amelyek a kórfolyamat hátterében állhatnak. Infektológiai szempontból a következő két kórokozó szerepe emelhető ki:

3.2.2.1. *Staphylococcus aureus*

Általánosságban elmondható, hogy szepitikus arthritisben ez a leggyakoribb Gram-pozitív baktérium, ami rheumatoid arthritises betegekben is vezető kóroki hátter. Az immunszuppresszív terápia kiemelt rizikófaktor szepitikus arthritisben; RA-ban a tumornecrosis faktor alfa (TNF- α) gátlók mellett megduplázódik a szepitikus arthritis rizikója. A legújabb vizsgálatok alapján a *Staphylococcus aureus* bacteremia súlyos lefolyású RA-ban és független rizikófaktora az osteoarthritisnek és a korai halálzásnak. A *Staphylococcus* szerepe nem elhanyagolható spondylodiscitisben sem. A baktérium methicillin rezisztens formájára akkor kell gondolni, ha a hagyományos Gram-pozitív-ellenes antibiotikum kezelésre adott válasz nem megfelelő.

3.2.2.2. *Streptococcus pneumoniae*

A *Streptococcus pneumoniae* (Gram-pozitív baktérium, röviden pneumococcus) a vezető kóroki tényező a pneumoniák hátterében. A légúti fertőzések gyakoriak AIRD-ben, ebből is a pneumonia kockázatát kell kiemelni. Az átlagpopulációhoz viszonyítva RA-ban a légúti fertőzések miatt bekövetkező halálzás 2,5-szer gyakoribb. A pneumonia kockázata szignifikánsan magasabb szteroid kezelés mellett, függetlenül a gyógyszer dózisától. A kórokozóval szemben hatékony védőoltásokkal rendelkezünk, amely súlyos fertőzésektől (bacteremia, pneumonia, meningitis, arthritis) védi meg az immunszupprimált betegeket.

3.3. Antibiotikumok alkalmazása a reumatológiai gyakorlatban

Az egyik legnehezebb lépés a fertőző betegségben szenvedő beteg kezelése során az antibiotikum-választás. Hatékony antibiotikum-kezelés akkor érhető el, ha a szerre érzékeny a kórokozó, eljut a fertőzés helyére és megfelelő dózisban és időtartamban kerül alkalmazásra. Az alapbetegség ismeretében a rizikófaktorok, komorbiditások, immunszuppresszió jellege és mértéke, valamint a

góc eredete alapján a „kórokozóban gondolkodás” szemléletét kell követni. Fontos a kórokozó pontos identifikálása, ezért javasolt célzott mikrobiológiai mintavétel a fertőző gócból, illetve kiegészítésként hemokultúra vétele. Az antibiotikumok közül nem minden gyógyszer jut el az ízületekbe és a csontokba. Egy friss irodalmi összefoglaló – több mint 30 antibiotikumot értékelt – arra a következtetésre jutott, hogy az amoxicillin, piperacillin / tazobactam, a cephalosporinok, carbapenemek, aminoglycosidok, fluoroquinolonok, doxycyclin, vancomycin, linezolid, daptomycin, clindamycin, trimethoprim / sulfamethoxazol, fosfomicin, rifampicin megfelelően penetrál a csontokba és az ízületekbe. Kivételt képeznek a penicillin és a metronidazol csontpenetrációja, illetve a flucloxacillin ízületi penetrációja, melyet a vizsgálatok alapján nem találtak megfelelőnek. Az ízületi fertőzések általában 2–4 hetes kezelést igényelnek, az osteomyelitis kezelése ennél jóval hosszabb, 6 hetes antibiotikum-kezelést igényel.

3.4. Kórokozók szerepe autoimmun reumatológiai kórképekben

Az infektológiai és reumatológiai tárgyköröknek számos közös pontja, átfedése van. Bizonyos kórokozók szerepe az autoimmun kórképekben egyre erősebb evidenciákra épül. Az autoimmun betegségek trigger mechanizmusai közé tartoznak többek között a környezeti faktorok. Bár a bakteriális és virális trigger hatás további tudományos megerősítést igényel, indukciós szerepük vitathatatlan. A kórokozók trigger mechanizmusai közé a molekuláris mimikri, a bystander aktiváció és az antivirális antitestek immunmediációján alapuló hatás (perzisztencia) tartozik.

A vírusok közül az Epstein–Barr-vírus (EBV) triggerelő hatása elsősorban molekuláris mimikrin alapszik. A vírus antigének és a beteg antigénjei közötti hatást RA-ban és SLE-ben és szisztémás sclerosisban is leírták. A parvovírus B19 RA-t indukáló trigger funkciójának patomechanizmusai közé a vírus indukálta apoptózis és antitest keresztreakció tartoznak.

Sjögren-szindrómában (SS) a hepatitis C vírus, az EBV és a humán T-sejt leukémia vírus (HTLV-1) trigger szerepére számos tanulmány mutatott rá. A microbiom autoimmunitásban játszott szerepe mind SS-ben, mind SLE-ben újabb vizsgálatok tárgya lett.

A Gram-negatív baktériumok trigger szerepére vonatkozóan is egyre több bizonyíték született. RA-s betegekben magas *Proteus mirabilis* elleni antitest szinteket detektáltak, illetve megállapítást nyert, hogy a baktérium és az ACPA között nagy a kémiai hasonlóság. Hasonlóan molekuláris homológia igazolódott

a *Klebsiella pneumoniae* és az spondylarthrititis ankylopoetica (SPA) között. A korai SPA diagnosztikai kritériumai között szerepel a magas anti-Klebsiella nitrogeáz és pullulanáz antitestek jelenléte.

3.5. Infekciók megelőzése: vakcináció

3.5.1. A védőoltásokról általában

A fertőző betegségek megelőzésére a legbiztonságosabb módszer a védőoltás. A gyermekkori kötelező védőoltási program országonként szabályozott. A felnőttek védőoltással megelőzhető fertőzésekkel szembeni védettsége függ a gyermekkori oltásoktól, az átoltottsági arány meghatározó a fertőzések terjedésében. A felnőttkor egy más védettségi állapotot tükröz, hiszen az újonnan bevezetett oltásokban a felnőttek jelentős hányada még nem részesült, és a felnőttkorban javasolt oltások beadásának elmulasztása miatt nem megfelelő az oltottsági arány az immunszupprimált vagy kiemelt krónikus betegségben szenvedők csoportjában.

3.5.2. Oltások immunszupprimált – AIRD betegekben

A védőoltásokat csoportosíthatjuk élő kórokozó tartalmuk alapján (élőt tartalmaz pl. mycobacterium, sárgaláz, bárányhimlő, herpesz zoster – HZ; élőt nem tartalmaz pl. hepatitis, influenza, HPV). Az ideális vakcina megfelelő antitest választ (védőhatás) vált ki és védőhatása tartósan fennmarad (immunogenitás). Az immunszupprimált egyénben kialakuló antitest válasz és immunogenitás eltér az egészséges személy védőoltásra adott válaszatól. A megfelelő védőoltási program kialakítása ezekben a betegekben elengedhetetlen.

AIRD betegeknek javasolt olyan oltásokat beadni, melyek a gyakori, súlyos fertőző betegségek ellen védenek (influenza, pneumococcus), vagy az alapbetegség és az immunszuppresszív terápia mellett speciális fertőzőként jelentkezhetnek (HBV, HPV, HZ). Az oltási program lényege, hogy az oltásokat törekedjünk az immunszuppresszív terápia beállítása előtt beadni, az antitest válasz kialakulásához legalább 2 hétre (élő kórokozó esetén 4 hétre) van szükség. Az AIRD betegek vakcinációs programját javasolt védőoltási tanácsadó segítségével elkészíteni.

Élő kórokozót tartalmazó oltást biológiai terápia alatt beadni tilos. Az immunszuppresszív szerek közül kiemelendő a B-sejt gátló kezelés, amely alatt az oltások nem váltanak ki antitest termelést, ezért megfelelő intervallumot kell tartani a kezelés előtt és után is. A Pneumococcus elleni védőoltások (magasabb

immunogenitású, 13 szerotípust tartalmazó konjugált és a 23 szerotípust tartalmazó poliszacharid vakcina) szekvenciális beadása (nem egyszerre, egymást követően) kiegészítik egymást. A biológiai terápia (kivéve B-sejt gátlók) alatt, illetve a „magas immunszuppresszív dózisoknál” kisebb DMARD vagy szteroid kezelés mellett adott pneumococcus oltások megfelelő antitest választ képesek kiváltani. A szezonális influenzaoltások évenkénti megadása elengedhetetlen. A herpes zoster oltás (élővírus!) RA-ban lerövidítheti a súlyos, elhúzódó övsömörös fájdalmat, de csak bárányhimlőn átesett betegeknek javasolt. A HPV fertőzések magas előfordulása miatt SLE-ben kifejezetten ajánlott a HPV elleni vakcináció, lehetőleg az alapbetegség immunszuppressziója előtt.

Irodalom

1. Ascherio A., Munger K. L.: EBV and Autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 2015; 390: 365–385.
2. Ebringer A., Rashid T., Wilson C. et al.: Ankylosing spondylitis as an autoimmune disease linked to intestinal Klebsiella infection: prospects for a new therapeutic approach. *Curr. Rheumatol Rev.*, 2006; 2: 55–68.
3. Fardet L., Petersen I., Nazareth I.: Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med.*, 2016; 13: e1002024.
4. Galloway J. B., Hyrich K. L., Mercer L. K. et al.: Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.*, 2011; 70: 1810–1814.
5. Horowitz D. L., Katzap E., Horowitz S et al.: Approach to septic arthritis. *Am. Fam. Physician*, 2011; 84: 653–660.
6. Joost I., Kaasch A., Pausch C. et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with rheumatoid arthritis – Data from the prospective INSTINCT cohort. *J Infect.*, 2017; 74: 575–584.
7. Mathews C.J., Coakley G.: Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol.*, 2008; 20: 457–462.
8. Mézner Zs.: *Felnőttkori védőoltások kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2019.
9. Rákóczi É.: Infekció és vakcináció. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 177–194.

10. Rákóczi É., Perge B., Végh E. et al.: Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine*, 2016; 83: 675–679.
11. Rákóczi É.: Autoimmun reumatológiai kórképek és vakcináció: nemzetközi evidenciák, magyarországi lehetőségek. *Immunológiai Szemle*, 2015; 4: 4–11.
12. Rákóczi É.: Biológiai terápia reumatológiai kórképekben: fertőzéskockázat és -megelőzés. *Orvostovábbképző Szemle*, 2015; 22: 57–61.
13. Sakkas L. I., Bogdanos D. P.: Infections as a cause of autoimmune rheumatic diseases. *Auto Immun Highlights*, 2016; 7: 13.
14. Thabit A. K., Fatani D. F., Bamakhrama M. S. et al.: Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International Journal of Infectious Diseases*, 2019; 81: 128–136.

4. Arthritisek és autoimmun kórképek differenciáldiagnosztikája

SZŰCS GABRIELLA

4.1. Alapvető eldöntendő kérdések

A betegek orvoshoz fordulásának okait elemezve elmondható, hogy hatból egy vizit valamilyen mozgásszervi probléma miatt történik. Az első találkozás, az akkor kiderített anamnesztikus adatok és státusz eltérések meghatározzák a differenciáldiagnosztikai lépések sorát a helyes diagnózis felállítása céljából. A megfelelően felvett anamnézis és a fizikális vizsgálat adhatja a diagnózisok kb. 80%-át. Mozgásszervi panaszok esetén érdemes eldönteni a következő kérdéseket:

1. Limitált / szisztémás folyamat?
2. Artikuláris / non-artikuláris?
3. Monoartikuláris / poliartikuláris?
4. Akut / krónikus?
5. Gyulladásos / nem gyulladásos?
6. Arthritis: axiális / perifériás / mindkettő?
7. Szimmetrikus / aszimmetrikus?
8. Fájdalom: intermittáló / perzisztáló?
9. Izom- vagy neurológiai diszfunkció jelei fennállnak-e?
10. A családban hasonló folyamat előfordult-e?

A tünetek ismeretében a fenti kérdésekre kapott válaszok megerősítenek vagy kizárnak bizonyos betegségeket.

4.2. Az ízületi folyamat alapvető szempontjai

Az arthritis az ízületek számát tekintve lehet egy ízületet érintő monoarthritis, 2–4 ízületet érintő oligoarthritis, vagy 5 és annál több ízületet érintő polyarthritis.

Monoarthritis formájában leggyakrabban az infektív arthritisek (gennykeltő baktérium, mycobacterium), inflammált osteoarthritis (arthrosis) és a kristályarthritisek (köszvény, CPPD) jelentkeznek.

Az *oligoarthritisek* legjellemzőbb képviselői a spondyloarthritisek, amely csoportba sorolható kórképek a spondylitis ankylopoetica, a reaktív arthritis, a gyulladáshoz társuló arthritisek és az arthritis psoriatica. Rheumatoid arthritisben (RA) ritkán, elsősorban időskori formában találkozhatunk oligoarthritisszel, 2–4 ízület lehet érintett a köszvény krónikus fennállása esetén, valamint egyszerre több ízületet érinthet az osteoarthritis is.

Sokkal változatosabb a háttere a *polyarthritiseknek*. A polyarthritis lehet nem differenciált polyarthritis (NDP; undifferentiated polyarthritis – UDP), nem differenciált kötőszöveti betegség (NDC; undifferentiated connective tissue disease – UCTD) tünete. Állhat a háttérben definitív szisztémás autoimmun kórkép (szisztémás lupus erythematosus – SLE, szisztémás sclerosis – SSc), gyulladásos izombetegségek (idiopathiás inflammatorikus myopathiák – IIM), kevert kötőszöveti betegség (MCTD – mixed connective tissue disease), Sjögren-szindróma, vasculitisek. A polyarthritisek klasszikus képviselője az RA. Ritkábban a spondyloarthritis csoport egyes tagjai is mutathatnak polyarthritises aktivitást (pl. arthritis psoriatica), de lehet 5-nél több ízület involvált osteoarthritis esetén is. Végül elég jelentős csoportját alkotják a polyarthritiseknek a különböző infekciókhoz (vírusok: CMV, EBV, HCV, HBV, HSV stb. és baktériumok) vagy egyéb belgyógyászati betegségekhez (pl. endokrin kórképek, hyperthyreosis, sarcoidosis, malignus betegségek, azon belül külön figyelmet érdemlően a lymphomák és a myeloma multiplex) társuló formái. Az UDP kimenetelét tekintve a tünetek megszűnhetnek spontán vagy tüneti kezelésre (kb. 60%), lehet krónikus nem erozív forma (kb. 15–16%) és korai kezelést igénylő erozív forma, amiből leggyakrabban definitív RA alakul ki.

A *polyarthritisek differenciáldiagnosztikájában* is érdemes néhány szempontot tisztázni:

- Milyen a tünetek kronológiája?
- Van-e tényleges gyulladás?
- Milyen a kiterjedése?
- Milyen a betegség lefolyása?
- Vannak-e jellegzetes demográfiai mutatók?
- Vannak-e extraartikuláris manifesztációk?

A tünetek *kronológiai* jellegét, időbeli változását tekintve akut polyarthritisről beszélünk 6 héten belüli panaszok esetén. Ezek leggyakrabban vírusos vagy bakteriális fertőzésekhez társuló akut, ún. self-limited (öngyógyító) polyarthritisek, de lehetnek egy krónikus betegség kezdete is. Ez utóbbiakban a tünetek 6 héten túl is perzisztálnak, kezelés nélkül nem javulnak.

Lényeges szempont a *gyulladás*, a valódi arthritis megléte, amit el kell különítenünk a gyulladás nélküli arthralgiától. A gyulladás mellett szól a tényleges ízületi duzzanat (tapintás!), hosszan tartó ízületi merevség, nyugalomban is megmaradó fájdalom, egyéb általános tünetek (pl. láz, fogyás, lymphadenomegalia) fennállása. A polyarthritis *kiterjedésének* megítélésakor figyelembe kell venni a lokalizációt, a szimmetricitást, a gerinc és a sacroiliacalis ízület (axialis) érintettségét. Kéz-láb kisízületi arthritist okoz az RA szimmetrikus MCP-PIP-érintettséggel, általában destruáló formában, az SLE, DM / PM, SS, polyarteritis nodosa (PAN) nem destruáló formában. Aszimmetrikusan DIP ízületi érintettség jellemző arthritis psoriaticára. Az osteoarthritisek közül a Heberden- (DIP) és Bouchard-osteoarthritis (PIP) ugyancsak a kéz kisízületeket érinti, amit gyulladásos jelek is kísérhetnek. Szintén kéz-láb kisízületi eltérésekkel járhatnak az anyagcsere- vagy endokrin betegségek. A gerinc gyulladásos jellegű elváltozásai a spondyloarthritisekre jellemzőek, azon belül is a spondylitis ankylopoetica a típusos kórkép. A gerinc érintettsége mellett sacroileitis is zajlik. A nyaki gerinc eltérése előfordulhat még RA-ban, amikor a súlyos betegsége atlantoaxialis subluxatióhoz vezethet.

Támpontot adhat a diagnózishoz a *betegség lefolyásának* jellege. Intermittáló arthritis zajlik a kristályarthritisekben, palindrom reumatizmusban. Migráló arthritis jellemzi a gonococcus arthritist, reumás lázat, sarcoidosist, SLE-t, bakteriális endocarditist.

A *demográfiai mutatók* alapján is szűrhetjük a különböző kórképeket. Menopauza előtt nőkben 9× gyakoribb a SLE és 3× az RA, mint a férfiakban (50 év fölött a különbség kevésbé szignifikáns), a parvovírus arthritis nőkben gyakoribb, a spondylitis ankylopoetica és a köszvény viszont férfi dominanciájú betegség. Kor szerinti megoszlásban az SLE, RA, reaktív arthritis, spondyloarthritisek, reumás láz a fiatalabb életkorban jelentkeznek, míg az osteoarthritis, a polymyalgia rheumatica és az óriássejtes arteritis az idősebbek betegsége. A rasszok is meghatározók lehetnek: a fehérek között gyakoribb az ANCA-asszociált vasculitisek közül a granulomatosis polyangiitisszel, a polymyalgia rheumatica, a feketék között gyakoribb és súlyosabb az SLE és a sarcoidosis. Családi halmozódást mutat a spondylitis ankylopoetica, az RA, valamint a Heberden-osteoarthritis.

4.3. Extraartikuláris manifesztációk

Az ízületi folyamat tisztázása mellett a következő legfontosabb kérdés, hogy van-e a betegnél valamilyen extraartikuláris manifesztáció, ami utalhat bizonyos betegségekre.

Kötőszöveti betegség fennállására utalhatnak a következő tünetek, eltérések: Raynaud-jelenség, sicca tünetcsoport, bőrtünetek, proteinuria, haematuria, polyneuropathia, antifoszfolipid-szindrómára (APS) utaló tünetek, ismétlődő serositisek, leukopenia, interstitialis tüdőbetegség (alveolitis, pulmonalis fibrosis) vagy pulmonalis hypertonia. Látható, hogy ezek megítéléséhez szükséges a beteg részletes kikérdezése és teljes fizikális vizsgálata, tetőtől talpig.

Az *általános tünetek* nem specifikusak, de mindenképpen segíthetik a diagnosztikát. Láz bármelyik szisztémás autoimmun kórképben előfordulhat, de leginkább SLE-ben, Still-kórban, illetve akut vírus vagy bakteriális infekciókat vagy malignus betegséget (hematológiai kórképek elsősorban) kísérő arthritisekben jelentkezhet. Lymphadenomegalia SLE-re, tumorhoz asszociált polyarthritise, vasculitisre jellemző.

A *bőrtünetek* között vannak olyanok, amik önmagukban alátámasztanak bizonyos kórképeket – betegség-specifikus bőrtünetek: az arcon kialakult pillangósárga erythema SLE mellett szól; Gottron-papula, Gottron-jel idiopathiás inflammatorikus myopathiát (IIM) jelezhet; sclerodactylia, perioralis sclerosis szisztémás sclerosisra, erythema chronicum migrans Lyme-kórra; a meglevő psoriasis arthritis psoriaticára utal. Vannak kevésbé specifikus bőrtünetek, amik több betegségben előfordulhatnak, de meglétük azért leszűkíti a lehetséges kórképek körét, pl. a fényérzékenység (SLE), sál-erythema (dermatomyositis), alsó végtagi vasculitisnek megfelelő purpurák, amik az autoimmun kórképekben fordulnak elő gyakrabban, livedo reticularis APS-ben. Bőr alatti csomók, nodulusok utalhatnak RA-ra, tophusok köszvény fennállására. Hypo- vagy hyperpigmentáció elsősorban sclerodermában figyelhető meg, subcutan calcinosis sclerodermában vagy a myositis csoportban gyakori. Hajhullás bármelyik krónikus betegség általános kísérő tünete lehet, de SLE-ben például aktivitási tünetként is szerepel.

A következő könnyen kikérdezhető, illetve vizsgálható terület a *szemészeti eltérések* feltérképezése. Uveitis elsősorban a spondyloarthritisek extraartikuláris manifesztációja, conjunctivitis sicca Sjögren-szindrómában, vagy társtünetként a többi szisztémás autoimmun kórképben fordul elő, scleritis kísérheti a RA-t, ischaemiás opticus neuritis óriássejtes arteritisre jellemző és különböző szemtünetek fordulnak elő granulomatosis polyangiitisszel kórképben.

A *fül-orr-garat/gége* vizsgálatakor észlelhetünk orális fekélyeket, aftákat, amik SLE-ben, Behçet-kórban, reaktív arthritisekben jelentkezhetnek. A parotis duzzanata Sjögren-szindrómában, homloktáji nyomásérzékenység óriássejtes arteritisben, a fülkagyló gyulladása polychondritisben, a sinusitis pedig ANCA-asszociált vasculitisben (elsősorban granulomatosis polyangiitisszel) jellegzetes.

A körmök vizsgálata polyarthritisekben elengedhetetlen. Jellegzetes pontozottságot, onycholysist észlelhetünk, ami arthritis psoriatica fennállását támasztja alá.

A *belső szervi manifesztációk* felmérése során végig kell venni az egyes szervi tüneteket (pulmonális, kardiális, gasztrointesztinális, urogenitális, idegrendszeri stb.), amiknek az eltérései jellegzetesek lehetnek bizonyos kórképekben. Pulmonális fibrosist találunk sclerodermában, pleuritist, pericarditist gyakran SLE-ben, myocardialis eltérések lehetnek sclerodermában, polymyositisben, glomerulonephritis SLE-ben, vasculitisekben, nyelőcső-diszmotilitás sclerodermában, diffúz hasi fájdalom a belek ischaemiája miatt polyarteritis nodosában, központi idegrendszeri tünetek SLE-ben, vasculitisekben.

Az anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat alapján *diagnosztikus tervet* állítunk fel. Ennek során kérhetünk különböző laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokat a feltételezett diagnózisunk alátámasztására.

4.4. Laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok

A laboratóriumi vizsgálatokat általános és specifikus részekre oszthatjuk. Az *általános vizsgálat* során megnézzük a vörösvérsejt-süllyedést (We), C-reaktív proteint (CRP) mint a gyulladás általános markereit. Bizonyos betegségek gyanúja esetén a gyulladásos markerek közül ellenőrizzük a ferritin szintet (pl. Still-kór) vagy a szérum amyloid A (SAA) szintet (pl. óriássejtes arteritis, polyarthritisek). A rutinvizsgálaton belül ellenőriznünk kell a vérképet, máj- és vesefunkciós paramétereket, a szérumhúgysavsintet, illetve mindenképpen szükséges az általános vizeletvizsgálat a proteinuria, haematuria megítélésére. Ha indokolt, kérhetünk különböző vírus- és baktériumszerológiai vizsgálatokat.

Ezt követően haladhatunk tovább a *specifikusabb tesztekkel*. A rheumatoid faktor (RF), anti-CCP antitest alátámaszthatja az RA gyanúját, HLA-B27-pozitivitás a spondyloarthritis csoportra, azon belül spondylitis ankylopoeticára jellemző. Szisztémás autoimmun betegség gyanújakor fontos az antinukleáris faktor vizsgálata: homogén antinukleáris antitest (ANA) pozitivitás SLE-ben, granuláris Sjögren-szindrómában, polymyositis / dermatomyositisben, sclerodermában észlelhető, nukleoláris mintázat lehet sclerodermában is. Ha kellően megalapozottak a tünetek, kérjük a specifikus autoantitesteket is (anti-DNA, anti-Sm – SLE; anti-SSA, anti-SSB, anti-alfa-fodrin antitest – Sjögren-szindróma; anti-U1RNP – MCTD; anti-Scl70, anticentromer, anti-RNS polimerase III – SSc; anti-Jo-1 – polymyositis; antineutrophil cytoplasmaticus antitest [ANCA] – vasculitis; anti-

foszfolipid antitestek – APL). Az immunkomplex patomechanizmusú betegségekben alacsony komplementszint észlelhető a komplementfaktorok felhasználódása miatt (SLE, vasculitisek). Amennyiben autoimmun betegség irányában vizsgáljuk a beteget, már kiindulásként meg kell néznünk az immunglobulin szinteket (IgG, IgA és IgM szint), hiszen ismert, hogy például immunhiány esetén (leggyakrabban common variabilis immundeficienciában – CVID) gyakoribb az autoimmun kórképek előfordulása.

A képpalkotó vizsgálatokat (hagyományos röntgen, ultrahang, CT, MRI, angiographia, izotóp vizsgálatok, PET / CT stb.) alkalmazhatjuk az ízületi státusz és belső szervi manifesztációk megítélésére, a belső szervi eltérések hátterének tisztázására. Az összehasonlító kéz-láb felvételen látott eróziók jellemzőek lehetnek RA-ra vagy köszvényre (eltérő jellegű és lokalizációjú eróziók). Ízületi vagy gerincröntgenen láthatóak a degeneratív eltérések, törések, kompresszió, metasztázisra jellemző eltérések, betekintő sacroiliacalis felvételen a sacroileitis. Gyulladásos folyamat esetén célzott ultrahang- vagy MRI-vizsgálat adhat pontosabb képet az ízületekről, a lágyrészekről, míg a csontokról a CT-vizsgálat. Részben a mellkasröntgen, de pontosabban a tüdő high-resolution CT-vizsgálata fedheti fel a szisztémás betegséghez társuló pulmonális folyamatokat, szívultrahang vagy szívizom MRI szükséges a kardiális háttér tisztázásához. Speciális CT- vagy MRI-angio, PET-CT alkalmazható vasculitisek gyanúja esetén.

A diagnosztikus tevékenységünk során az esetek többségében van időnk a vizsgálatok előjegyzésére, megvárni az eredményeket, de vannak olyan helyzetek, amikor azonnal kell lépniük, és korai terápiás döntést hoznunk. Ilyen például a magas láz, egy vagy csak néhány ízület akut fájdalma (infekció, kristályarthropathia kizárása), vese, kardiális, pulmonális manifesztáció gyanúja, amik gyorsan progrediálhatnak, trauma, neurológiai szövődmény, vasculitis, ami irreverzibilis károsodást okozhat. Ilyenkor a legvalószínűbb diagnózisnak megfelelő kezelést kell elkezdenünk, és már a kezelés során szükséges a diagnózist véglegesen alátámasztó bizonyítékok összegyűjtése.

Irodalom

1. Bálint G., Bálint P.: A reumatológiai kórképek diagnosztikája. In *A reumatológia tankönyve* (Poór Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2008; 56–89.
2. Gömör B.: Kórelőzmény és betegvizsgálat. In *Klinikai reumatológia* (Gömör B., szerk.), Medicina, Budapest, 2005; 121–129.

3. Poór Gy.: *A reumatológia tankönyve* (Poór Gy., szerk.) Medicina, Budapest, 2008.
4. Szekanecz Z.: A mozgásszervek. In *Belgyógyászati diagnosztika* (Petrányi Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2010; 285–299.
5. Szekanecz Z., Nagy Gy.: *Reumatológia*. (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019.

DUPRESS

5. Reumatológiai gyógyszeres terápia

SZEKANECZ ZOLTÁN

5.1. Bevezetés

A reumatológiai kórképek, mint látni fogjuk, döntően autoimmun / gyulladásos (arthritisek, szisztémás kórképek) és elsősorban degeneratív (osteoarthritis / artrózis, derékfájás, osteoporosis) kórképekre oszthatók. A fájdalomcsillapítás, gyulladásgátlás, melyet elsősorban analgetikumokkal és nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID) érünk el, minden reumatológiai betegségben fontos. Az immun-mediált arthritisek (RA, SpA, juvenilis idiopathiás arthritis: JIA) kezelésében a hagyományos immunszuppresszív kezelésnek és a célzott terápiáknak van jelentősége. Osteoarthritisben is próbálkoznak a porcstruktúrát helyreállító, megőrző gyógyszerekkel, és az osteoporosis kezelése is speciális gyógyszerekkel történik. Ebben a fejezetben csak általánosságban tekintjük át a főbb gyógyszercsoportokat, a gyakorlati alkalmazásról és a terápiás módszerekről az egyes betegségeket tárgyaló fejezetekben lesz szó.

5.2. Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek

A nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) széles körben alkalmazzuk gyulladás csökkentésére reumatológiai és egyéb kórképekben. Ismert fájdalom- és lázcsillapító hatásuk is, de első vonalban ezen indikációkkal az egyszerű analgetikumokat és lázcsillapítókat javasolt rendelni (5.1. táblázat). A mozgásszervi kórképek közül arthritisek, osteoarthritis, derékfájás, lágyrész-reumatizmusok, sérülések kezelésére alkalmazzuk. Nem reumatológiai indikációkban is gyakran alkalmazzuk dysmenorrhoea, fejfájás, migrén csillapítására. Használatukat megkönnyíti, hogy orális, injekciós, kúp formában, valamint lokális (kenőcs, krém, gél, tapasz, spray) alkalmazásban is elérhetőek.

Nem véletlen tehát, hogy rendkívül népszerű és elterjedt gyógyszercsoportról van szó, mely, mint láttuk, számos indikációban igen hatékony. Más vonatkozásban viszont a széles körű alkalmazás és az, hogy egyes termékek recept nélkül is kaphatók, magában hordja a mellékhatások veszélyét is. Az NSAID-k legtöbb

mellékhatása az elsődleges hatásmechanizmusukból, a prosztaglandinszintézis gátlásából következik.

A *hatásmechanizmust* illetően ismeretes, hogy a gyulladás következtében, exogén és endogén hatásokra a sejtmembrán foszfolipidjeiből a foszfolipáz-A₂ enzim hatására arachidonsav szabadul fel. Utóbbiból a ciklooxygenáz (COX) és a lipoxigenáz (LOX) enzimek prosztaglandinokat, illetve leukotriéneket szintetizálnak, melyek a gyulladás aktív mediátorai.

A prosztanoidok, egyéb biológiai hatásai mellett (pl. trombocytafunkciók és véralvadás szabályozása, gyomornyálkahártya-védelem, a vese-vérátáramlás és vesefunkció szabályozása) a gyulladásos leukocytákból felszabadulva gyulladást generálnak. Ennek következtében fokozódik az érfal permeabilitása, ödéma képződik, fájdalom és láz keletkezik.

Az NSAID szerek, mind a COX, mind a LOX enzimet gátolják. A COX-nak három izoenzimje van, közülük a COX-1 és a COX-2 lényeges. Előbbi a gyulladásos folyamatokat gátolja, utóbbi a homeosztázisban vesz részt. A területi korlátok miatt a részletekre nem tudunk kitérni, de az NSAID szerek mellékhatásai (pl. gastrointestinalis, cardiovascularis) döntően a COX-1/COX-2 egyensúlyon alapul, illetve azon, hogy az adott NSAID készítmény preferáltan a COX-1 vagy a COX-2 enzimet gátolja inkább.

A *gyógyszercsoportnak számos tagja* van. Már itt le kell szögeznünk, hogy hatékonyságukban lényeges különbség nincs, ugyanazt a gyulladásgátló, fájdalomcsillapító hatást lényegében bármelyik szerrel el lehet érni (5.1. táblázat). Azonban a mellékhatásprofil, a felezési idő és még néhány különbség miatt sokszor választanunk kell a nagyszámú készítmény között. A különböző alkalmazási módok is választási lehetőséget nyújtanak.

5.1. táblázat. A leggyakrabban alkalmazott NSAID-ok napi adagjai (arthritisekben)

Vegyület	Napi dózis
Aceclofenac	200 mg
Acemetacin	200–600 mg
Acetilszalicilsav	500–1500 mg
Celecoxib	200–400 mg
Dexibuprofen	600–1200 mg
Dexketoprofen	75 mg
Diclofenac	75–225 mg

Vegyület	Napi dózis
Etoricoxib	60–120 mg
Ibuprofen	1200–3200 mg
Indomethacin	150–200 mg
Ketoprofen	150–300 mg
Meloxicam	7,5–15 mg
Naproxen	550–1100 mg
Nifluminsav	250–750 mg
Nimesulid	100–200 mg
Phenylbutazon	100 mg*
Piroxicam	10–20 mg
Tenoxicam	20 mg

*legfeljebb 7–10 napig adható

Történetileg legelőször a szalicilsavat használták fájdalom- és lázcsillapításra, majd századunk elején szintézisét is megoldották, és aszpirin néven forgalomba hozták. Ma számos vegyületet száznyi néven és kiszerelési formában kaphatunk. Az analgetikumokat, antipiretikumokat és gyulladásgátlókat szerkezeti rokonságuk szerint vagy felezési idejük alapján osztályozhatjuk. Ennek további részleteire most nem térünk ki. A gyakorlatban a rövid(ebb) felezési idejű vegyületeket napjában 3–4-szer kell alkalmaznunk, míg a hosszú felezési idejű vegyületek hatása akár 12–24 órán át is tart, ezért ezeket általában naponta 1–2 alkalommal adagoljuk. A napi egy-kétszeri adagolás a beteg számára kényelmesebb, másrészt azonban a hosszabb felezési idejű készítményeknél a kumuláció, toxicitás veszélye is nagyobb. Ami az alkalmazás módját illeti, szisztémás gyulladáscsökkentés az orális (pl. tableta, kapszula, granulátum) vagy kúp kiszerelésű gyógyszerekkel érhető el, míg ha a gyulladás, fájdalom egy adott területre lokalizálódik (pl. egyetlen ízület vagy testtájék), akkor az externáktól (tapasz, kenőcs, gél, spray) várható inkább siker.

Ami az alkalmazás *gyakorlati kivitelezését* jelenti, az egyes szerek közti választás során az indikációt, az alkalmazás várható időtartamát és a társbetegségeket kell mérlegelnünk. Bár, mint említettük, ugyanaz a hatás nagyjából bármelyik készítménnyel elérhető, mégis, amennyiben rövid távú, hatékony kezelésre törekszünk, például akut arthritis, köszvényes roham esetén, akkor az igen potens,

de sokszor toxikusabb, így csak rövid ideig alkalmazható készítmények mellett döntünk. Krónikus fájdalom csillapítása, például osteoarthritis esetén, esetleg több hétig vagy hónapig kényszerülünk NSAID adására, ilyenkor a sokszor enyhébb hatású, de biztonságosabb készítményeket, illetve elsősorban a szelektív COX-2 gátlókat adjuk. Ma több kombinált készítmény is elérhető, melyben a NSAID vegyületet egyszerű vagy opioid analgetikummal kombinálják. Két NSAID együttes szisztémás alkalmazása kontraindikált! (Orális szert externával szabad kombinálni.)

Ami a *kockázatokat és mellékhatásokat* illeti, többé-kevésbé mindegyik NSAID károsítja a gyomor-bélrendszer nyálkahártyáját (a vékony- és vastagbeleket is!), ronthatja a vérképet, vese- és májkárosodást, magas vérnyomást okozhat. Az utóbbi években derült fény arra, hogy mind a COX-2-gátlók, mind a hagyományos NSAID szerek fokozhatják a szív-érrendszeri rizikót. Krónikus szív-, máj-, vesebetegekben az NSAID alkalmazását óvatosan kell végezni, és a szokásos adagot csökkenteni kell. Különösen idősekben, akiknél eleve is szívbetegség állhat fenn, illetve a vese- és májfunkció eleve is károsodott, fontos a fokozott óvatosság. Időseknél ugyanis a gyógyszer-elimináció romlik, az NSAID gyógyszerek kumulálódhatnak, ezért fokozott óvatosság ajánlott és a hosszú felezési idejű készítmények kerülendők.

Az NSAID készítmények leggyakoribb mellékhatása a gyomornyálkahártya károsodása, a dyspepsia, erozív gastritis, ulcus, illetve ezek szövődményei, a vérzés és perforáció. Sajnos általában nincs összefüggés az NSAID okozta gyomorpanaszok és a mellékhatás súlyossága között: panaszmentes egyéneknél endoscopyval sokszor erózió, ulcus detektálható, és az NSAID okozta gyomorvérzés akár hirtelen, tünetmentesen is kialakulhat. Máskor tartós gyomorfekély, dyspepsia háttérében endoscopyval nem lehet morfológiai eltérést találni. A gyomornyálkahártya-sérülés háttérében a prosztaglandinok cytoprotektív szerepének gátlása áll. Az enterohepatikus körforgást végző gyógyszerek (pl. indomethacinum, piroxicam) esetében még nagyobb a veszély. A *Helicobacter pylori*-fertőzés nem fokozza az NSAID ulcerogén hatását, de lassítja a már kialakult fekélyek gyógyulását. Gasztrointesztinális mellékhatások tekintetében magas kockázatúak azon betegek, akik anamnézisében fekélybetegség fordul elő, akik szteroidot, antikoagulánst szednek. Miután a H₂-blokkolók önmagukban nem elégségesek a gyomorkárosodás megelőzésére, NSAID-kezelés mellett protonpumpagátlókat kell adni. E tekintetben nagy áttörést jelentett a gyomor-bélrendszer szempontjából biztonságosabb szelektív COX-2-gátlók kifejlesztése. Ugyancsak lényeges, hogy a gyomor- és nyombélfekély mellett a vékonybél

(NSAID enteropathia) és vastagbél (colonopathia) is károsodhat, ami hasmenésben, fehérjevesztésben, vérzésben nyilvánul meg.

Az NSAID további fontos mellékhatásai a vesekárosító hatás és az ezzel részben összefüggő vérnyomásemelő hatás. Mivel a prosztaglandinok szerepet játszanak a vese vérátáramlásának szabályozásában, ez a mellékhatás is általánosan jellemző az egész gyógyszercsoportra. Egyidejű ACE-gátló vagy diuretikus kezelés esetén a kockázat még nagyobb. Az NSAID vegyületek mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást emelik, ezzel is hozzájárulnak a fokozott szív-érrendszeri rizikóhoz. Súlyos májkárosodást az NSAID vegyületek általában nem szoktak okozni, de egyes készítmények (pl. nimesulid) esetében fokozott hepatotoxicitást írtak le. A transzaminázok sérumszintjének mérsékelt emelkedése minden NSAID esetében előfordulhat, így a máj- és vesefunkció időszakos ellenőrzése mindenképpen javasolt. A thrombocytaműködés gátlása nem szokott manifeszt vérzékenységet előidézni, de súlyosbíthatja az egyéb okból (pl. fekélyből) származó vérzéseket. Egyes, arra érzékeny betegekben az NSAID-k asthma bronchialét provokálhatnak. Miután leggyakrabban osteoarthritisben rendelnek NSAID-t, fontos, hogy ezek a szerek porckárosító hatásúak lehetnek. Ezért, miután osteoarthritisben a fájdalom mechanikai és nem elsősorban gyulladásos eredetű, első vonalban célszerűbb az egyszerű analgetikumok (pl. paracetamol) adása, és csak manifeszt gyulladás (inflammált osteoarthritis) esetén rendeljünk NSAID-t. A ritka, gyógyszerespecifikus mellékhatások közül kiemelendő, hogy a phenylbutazon súlyos aplasticus anaemiát is okozhat, ezért csak igen indokolt esetben és rövid ideig (maximum 7–10 napon át) szabad alkalmaznunk. A szalicilátok nagyobb adagban fülzúgást, az acetilszalicilsav és az indomethacinum szédülést, fejfájást, zavartságot okozhatnak.

Mint már utaltunk rá, komoly tudományos eredményt hozott a *COX enzim izoenzimjeinek* (COX-1 és COX-2) azonosítása és ezek funkcióinak jobb megismerése. A COX-1 izoenzim gyakorlatilag minden szöveti sejtben megtalálható, és az élettani funkciók ellátásához szükséges prosztaglandinok konstitutív szintézisét végzi. A COX-2 viszont elsősorban a fehérvérsejtekben mutatható ki, és gyulladás hatására indukálható izoenzim. Az NSAID-k gyulladásgátló, fájdalomcsillapító hatásaiért a COX-2-gátlás felelős, míg a COX-1 egyidejű gátlása nemkívánatos esemény, ami a bélrendszeri és renális mellékhatásokért, valamint a vérzékenységet felelős. Ennek alapján szelektív COX-2-gátlókat (celecoxib, etoricoxib) fejlesztettek ki, melyek döntően a COX-2 gátlása révén fejtik ki gyulladásgátló hatásukat, miközben a COX-1 enzimre alig hatva kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkeznek. Ezek a széles körű vizsgálatok tanúsága

szerint valóban lényegesen kevesebb gasztrointesztinális károsodást okoznak, de az egyéb mellékhatások (pl. kardiovaszkuláris) ezeknél is fokozottan előfordulnak.

A mellékhatásokon kívül a kockázatok közé tartoznak a *gyógyszer-interakciók* is. Az idős mozgásszervi betegek gyakran szednek egyéb gyógyszereket is. Az NSAID vegyületek az antikoaguláns kumarinokat és orális antidiabetikumokat leszoríthatják a plazmafehérjékről, így megnő az INR és lecsökken a vércukorszint. Ezzel ellentétesen, az NSAID-k csökkenthetik bizonyos antihipertenzív szerek, elsősorban az ACE-gátlók és béta-blokkolók hatékonyságát.

5.3. Az ízületi porc regenerációját segítő szerek

Az ízületi porc szerves alkotórészeit (glükózamin, kondroitin-szulfát, hialuronsav) szisztémásan vagy lokálisan, kúraszerűen vagy folyamatosan adagolva, a mérsékelt fájdalomcsillapító hatás mellett struktúramegőrző hatás is elérhető. Utóbbi tekintetben nagyobb elemzések, metaanalízisek ellentmondó adatokat is eredményeztek.

A gyógyszerként engedélyezett glükózaminok közül a kristályos glükózamin-szulfát (1500 mg/nap) az egyetlen, amelynek hatékonysága klinikai és „real-life” vizsgálatokkal is igazolt. A glükózamin- és kondroitin-szulfát is gyorsan felszívódik és egyértelműen hatékonyak bizonyult az osteoarthritises betegek kezelésében.

Számos hialuronsav készítmény érhető el, a fő különbség közöttük molekula-tömegükben van. Törekedni kell a minél nagyobb molekula-tömegű termék alkalmazására. Lokálisan, intraarticulárisan adva a hialuronsav-kezelés azoknak a középkorú, aktív munkavégző betegeknek javasolt, akiknek térd- vagy csípő-osteoarthritise közepes súlyosságú. Az injekció ízületbe történő adásakor maximálisan kell törekedni az aszepszis, antiszepszis szabályainak betartására. A különböző hialuronsav készítmények nem alkalmazhatóak gyulladt vagy fertőzött ízület esetén, illetve olyan betegnél, akinek a beadás helyén vagy környékén bőrfertőzése van. Az orálisan adható hialuronsav egyszerű alkalmazhatósága és jó tolerálhatósága miatt kedvelt a betegek körében. Vannak arra utaló adatok, hogy felszívódik a vékonybélből, és eljuthat az ízületekbe. Csökkenti az osteoarthritises fájdalmat, gyulladást és porcregeneráló hatása is van. Vannak adatok orális kollagén alkalmazására is.

5.4. Kortikoszteroidok

A kortikoszteroid-kezelés alapjai, részletei elméleti gyógyszeres könyvekben olvashatók. Itt csak a gyulladásszerű-reumatológiai kórképekben alkalmazható kortikoszteroid-kezelés főbb irányelveit ismertetjük. Számos készítmény közül választhatunk, de a várható hatás felméréséhez ismernünk kell a különböző kortikoszteroid vegyületek ekvivalencia dózisait (5.2. táblázat).

5.2. táblázat. A kortikoszteroid vegyületek főbb tulajdonságai

	Ekvivalens dózisok (mg)	Glükokortikoid aktivitás	Mineralokortikoid aktivitás	Biológiai fél életidő (óra)
Rövid hatástartamúak				
Kortizon	25	0,8	0,8	8–12
Kortizol (hidrokortizon)	20	1	1	8–12
Közepes hatástartamúak				
Prednizon	5	4	0,6	16–36
Prednizolon	5	4	0,6	16–36
Metilprednizolon	4	5	0,5	18–40
Triamcinolon	4	5	0	12–36
Hosszú hatástartamúak				
Dexametazon	0,75	20–30	0	36–54
Betametazon	0,6	20–30	0	36–54

Korábban az arthritiseket sokkal gyakrabban kezeltük szteroid készítményekkel, főleg mielőtt az igen hatékony bázisterápiás és biológiai szerek alkalmazására kerültek. Itt is fontos megjegyezni, hogy a számos elérhető vegyület (pl. prednizonon, methylprednisonon, triamcinolonon, dexamethasonon, betamethasonon) ellenére egyértelmű különbség az egyes készítmények között nincs. A minden készítmény esetében megfigyelhető főbb mellékhatások a folyadékretenció, ödémaképződés, hipertenzió, osteoporosis, gastropathia, glaucoma, cataracta, diabetes mellitus, myopathia, pszichózis. Az azért elmondható, hogy a hatás / mellékhatás arányt tekintve ma talán a methylprednisonon az optimális választás. A triamcinolonon esetében a myopathia, a dexamethasonon vonatkozásában a hypertonia és a diabetogén mellékhatás jelentkezik gyakrabban.

Fontos a kortikoszteroidok *alkalmazásának módja* is. Egy-két ízület átmeneti synovitis esetén jó eredményt érhetünk el lokális (intraartikuláris) adagolással, míg polyarthritissel, szisztémás tünetekkel, egyéb szervi érintettség esetén a szisztémás alkalmazás (orális, iv. inj.) előnyösebb.

Mindezek ismeretében a következő indikációkban adhatunk kortikoszteroidokat reumatológiai gyulladásos kórképekben (5.3. táblázat):

5.3. táblázat. A kortikoszteroidok dozírozása

Alacsony dózis	≤7,5 mg prednisolon vagy azzal ekvivalens mennyiség naponta
Közepes dózis	>7,5 mg, de ≤30 mg prednisolon vagy azzal ekvivalens mennyiség naponta
Nagy dózis	>30 mg, de ≤100 mg prednisolon, vagy azzal ekvivalens mennyiség naponta
Nagyon nagy dózis	>100 mg prednisolon vagy azzal ekvivalens mennyiség naponta
Bólus terápia	≥250 mg prednisolon vagy azzal ekvivalens mennyiség naponta egy vagy több napon keresztül

- Az arthritisek korai szakában (az első 3–6 hónapban; függetlenül a biztos diagnózistól) adott, kezdetben 0,5–1 mg/ttkg, majd csökkentett, kis dózissal (napi 5–7,5 mg prednisolon ekvivalens) szteroidkezelés mellett a hosszú távú klinikai és radiológiai progresszió lelassítható. Ezért – az infekciózus arthritis és a köszvény kizárása után – a RA, SpA, JIA korai eseteiben feltétlenül adjunk kortikoszteroidokat.
- Áthidaló terápia („bridging” vagy „bridge” terápia): néhány napig, esetleg hónapig alkalmazhatunk szteroidot, amíg a bázisterápia vagy a gyógyszerkezelés után bevezetett új készítmény hatni nem kezd.
- Lokális (intraartikuláris) kezelés: amikor az egyébként poliartikuláris folyamat során egy-két ízület aktivitása jelentkezik, ilyenkor ugyanis a lokális injekciózás hatékonyabb és biztonságosabb, mint a szisztémás alkalmazás. Szabály, hogy egy ízületbe egy év alatt maximum három depot szteroidinjekció adható.
- Mindezek mellett kifejezett vagy tartósan fennálló aktivitás esetén szükség lehet szisztémás szteroidkezelésre. Ilyenkor a szisztémás autoimmun kórképekre jellemző stratégiát válasszuk: pár napig közepes-nagy dózis alkalmazása után lassan leépítjük az adagot. Tartósan legfeljebb 7,5–10 mg prednisolon ekvivalens (6–8 mg methylprednisolon) adható.
- Szisztémás autoimmun-reumatológiai betegségekben (SLE, myositisek) a tünetek súlyosságától függően közepes (50–100 mg), nagy (100–250 mg) vagy

bólus adagú (500–1000 mg) kortikoszteroid-kezelés is adható, arra felkészült centrumban.

5.5. Hagyományos immunszuppresszív gyógyszerek

Évekkel ezelőtt nyilvánvalóvá vált, hogy az NSAID és/vagy kortikoszteroid-kezelés, bár átmenetileg jelentősen csökkenti a gyulladást, és ezáltal az orvos és beteg számára is gyors sikert jelent, hosszú távon nem befolyásolja a krónikus arthritis és az autoimmun kórképek kimenetelét. A „betegségmódosító” szerek (DMARD, bázisterápia) azon készítmények, amik bizonyítottan lelassítják a krónikus ízületi gyulladás progresszióját. Ismeretesek a hagyományos (konvencionális) DMARD-ok (5.4. táblázat) és a célzott terápiák (biológiai szerek és tirozin-kináz gátlók) (5.5. táblázat; lásd később).

5.4. táblázat. Hagyományos immunszuppresszív szerek

Gyógyszer-alcsoport	Molekula
Citotoxicus szerek	azathioprin ciklofoszfamid methotrexat leflunomid mycofenolat mofetil
Nem citotoxicus immunszuppresszív szerek	kortikoszteroidok chloroquin / hydroxychloroquin cyclosporin A tacrolimus sirolimus (rapamycin) sulfasalazin thalidomid

Az immunszuppresszív kezelés *fő célja* az öfenntartó immunológiai aktiváció, az érújdonképződés és a synovialis proliferáció gátlása, ennek következtében az ízületi porcot és a subchondralis csontot károsító, az ízület tönkremeneteléhez vezető gyulladásos mediátorok (citokinek, kemokinek, metalloproteináz enzimek stb.) hatásainak visszaszorítása. A legfontosabb azonban az, hogy a bázisterápiás szerek lelassítják az ízületi destrukció, a szervi károsodások folyamatának ütemét. Ma már nem is várjuk meg mindig a biztos diagnózist, hanem a korai, agresszív kezelést részesítjük előnyben, és már a korai „nem differenciált arthritis” vagy „nem differenciált kollagenózis (NDC)” szakaszban DMARD terápiát adunk. Az arthritises folyamat felgyorsulása és a strukturális károsó-

dás beindulása, autoimmun kórképekben a szervi károsodás a betegség kezdete után 3–6 hónappal bekövetkezik, így a „terápiás ablak”, amelyen belül feltétlenül el kell kezdenünk a hatékony immunszuppresszív kezelést, nem lehet több fél évnél.

Bár elvileg számos immunszuppresszív készítmény elterjedt az arthritisek és szisztémás autoimmun kórképek kezelésére, a hatékonyság–kockázat mérlegelése alapján ma négy-öt bázisszert használunk, míg más, régebben használt szerek (pl. aranysó, penicillamin) kikerültek a napi gyakorlatból. A *methotrexat* az RA és a többi perifériás arthritis (SPA, PsA, JIA) kezelésének „aranystandardja”, mivel rendkívül hatékony, relatíve biztonságos és igen olcsó. Ugyancsak alkalmazzuk SLE-ben, sclerodermában és dermatopolymyositisben is, elsősorban az ízületi és bőrtünetek mérséklésére. Kezdeti dózisa heti 10–15 mg, amit javasolt a maximális heti 20–25 mg dózissal feltitralni a beteg tüneteinek a függvényében. Fontos, hogy az aluldozírozás mind a beteg, mind az orvos számára csalódást hoz, ezért mindenképp a szükséges hatékony dózist kell alkalmazni! Mindezt szoros vérkép- és májfunkciós kontroll mellett végezzük. A mellékhatásokat folsav vagy folinsav adásával védhetjük ki. Gasztrointesztinális intolerancia esetén az orális alkalmazás helyett az injekciós készítményt javasolhatjuk.

A *leflunomid* hatékonysága és mellékhatásprofilja a methotrexatéhoz hasonló, de valamivel drágább. Indikációs köre az RA és PsA. Ma még inkább olyan esetekben adjuk, amikor methotrexat valamilyen okból kontraindikált, de bizonyos esetekben első választható bázisterápia is lehet. Napi 20 mg az adagja, a korábban javasolt 100 mg-os telítő dózist ma már nem alkalmazzuk. Hatása a többi szerhez képest is rendkívül gyorsan, 2–3 hét alatt kialakul. Gyakori mellékhatásai a hajhullás és hányinger, ezek nem indokolják a szer abbahagyását, hanem a dózist napi 10 mg-ra lehet csökkenteni. Mellékhatásként azonban a vérkép, illetve májfunkció romlása jelentkezik, ezen esetekben a kezelést fel kell függeszteni. A laborparamétereket tehát igen gyakran kell ellenőrizni.

Az RA kezelésének alapját ma gyakorlatilag a methotrexat és a leflunomid képezi, de enyhébb, korai esetekben, illetve kombinációban még ma is alkalmazzuk a *chloroquin* és, adott esetben külföldről behozva, a *hydroxychloroquin*. Ezek az eredetileg antimaláriás szerek a kisebb hatékonyságú, de viszonylag biztonságos készítmények közé tartoznak. Hatásukat azonban hosszabb idő (3–4 hónap) után fejtik ki. A chloroquin kezdeti adagja egy-két hétig 2×250 mg, ami másnaponta 250 mg-ra csökkentendő, hosszú távú kezeléshez napi 2,3 mg/ttkg a maximális dózis. A hydroxychloroquin adagja napi 200–400 mg. Elsősorban a chloroquin adása mellett kell számolni cornea depozitumok kialakulásával. Emiatt a betegnek a kezelés első 3 hónapjában szemészhez kell mennie, és

ezt követően kívánatos félévente-évente szemészeti vizsgálat, valamint a vérkép rendszeres ellenőrzése. E szerek ma az SLE arany standardját képezik, szinte minden betegnek adnunk kell. Emellett, főleg kombinációban, más autoimmun-gyulladásos kórképekben is alkalmazzuk.

A *szulfaszalazin* az 5-aminoszalicilsav és szulfonamid komplexe, ennek megfelelően már régóta felismerték antiinflammatorikus hatását. Hatása arthritisekben gyengébb a methotrexaténál, így inkább korai, enyhe esetekben, valamint kombinációkban alkalmazzuk. Hatását igen gyorsan, 3-4 hét alatt kifejti, és a hatás / mellékhatás viszonyának vonatkozásában a methotrexattal együtt a legjobb profilú szernek számít. Egy tablettája 500 mg hatóanyagot tartalmaz. Az RA kezelésére alkalmazott dózis általában 2000 mg (2×2 tbl.), ritkábban akár 3000 mg (3×2 tbl.) is lehet, mely adagokat napi 1 tablettáról indulva fokozatos dóziszemeléssel érünk el. A szulfaszalazin fő mellékhatásai a leukopenia és thrombocytopenia, emiatt vérképkontroll szükséges. Ritkán gasztrointesztinális intolerancia is előfordul.

A ritkábban alkalmazott bázisterápiás szerek közül a *cyclosporin A* alkalmazása ma háttérbe szorult, mivel nem hatékonyabb az előzőekben említett készítményeknél, viszont drága, és számos mellékhatása ismert. Mégis, időnként alkalmazzák, a szervtranszplantáción kívül RA-ban, psoriasisban, PsA-ban és szisztémás autoimmun kórképekben (SLE, myositisek) is. Kezdő dózisa 2,5 mg/ttkg, és RA-ban ritkán szorulunk 4 mg/ttkg-nál nagyobb adagokra. A legtöbb mellékhatás (csontvelő-szuppresszió, proteinuria, nephrotoxicitás, gingiva hyperplasia) 5 mg/ttkg küszöbdózis felett lép fel, ezért szokásos adagban (2,5 mg/ttkg) a szer biztonságosan alkalmazható.

A *cyclophosphamid* és az *azathioprin* szisztémás autoimmun-reumatológiai betegségekben (SLE, myositisek, MCTD, vasculitisek) elterjedtebbek. Napi 100–150 mg dózisban orálisan alkalmazhatjuk. A cyclophosphamidot infúzióban is adagolhatjuk. Valószínű onkogenitásuk, teratogenitásuk miatt tartósan (6–12 hónapnál tovább) nem szívesen alkalmazzuk, és a vérképet, máj- és vesefunkciót sűrűn ellenőrizni kell.

A *mycophenolat mofetil* a *Penicillium* speciesekből izolált mikofenolsav észtere. Alkalmazásakor a felszabaduló mikofenolsav gátolja a lymphocyták proliferációját és a B-sejtek ellenanyag-termelését, valamint a leukocytáknak a gyulladás helyén való akkumulációját. A transzplantáció mellett az autoimmun kórképek, elsősorban az SLE (lupus nephritis) és ANCA-asszociált vasculitisek kezelésében nyert teret. Ezen kórképekben adagja 2,5 mg/ttkg/nap. Emésztőrendszeri mellékhatást, neutropeniát okozhat.

A *tacrolimust* egy *Streptomyces* gombafaj termeli, makrolid antibiotikum. Az immunophilin tulajdonságú FKBP-hez (FK506-binding protein) kötődve, a cyclophilinhez kötődött cyclosporin A-hoz hasonlóan, a citokinek termelődését gátolja, a cyclosporinnál százszor potensebb. Az immunpatológiai kórképek közül fokális glomerulosclerosisban, krónikus aktív hepatitisben, psoriasisban, atópiás dermatitisben alkalmazható. Mellékhatásai közül a neuro- és nephrotoxicitás emelhető ki.

A *thalidomid* elsősorban angiogenezis-gátló, de számos egyéb immunuszpresszív hatása van. Gátolja a TNF- α -t, serkenti az IL-10 termelést. Gátolja a neutrophilek fagocitafunkcióit. Bár elsődlegesen a myeloma multiplex kezelésére törzskönyvezett, használják az SLE kezelésére is, és más autoimmun kórképekben is biztató próbálkozások vannak. A legismertebb mellékhatás a teratogenitás, mely miatt az 1960-as években kivonták a forgalomból. Ma az említett indikációkban nagy odafigyeléssel, elsősorban nem fogamzóképes betegeken alkalmazzák. Egyéb mellékhatásai a perifériás neuropathia, obstipáció, kiütés és a thromboembóliás rizikó fokozódása.

Egyre inkább elterjednek a *kombinációs terápia* lehetőségei. Ma elsősorban az anti-TNF-terápia (biológiai terápia, lásd később) és a hagyományos bázisszerek (elsősorban methotrexat) kombinálása terjedt el, de amennyiben a hagyományos bázisterápiás monoterápia hatástalan, célzott (biológiai) terápia előtt ma is ajánlott a bázisterápiás kombináció alkalmazása, lehetőleg komplementer mellékhatás-profilú szerek együttadásával. A kétkomponensű stratégiák közül ma talán a methotrexat + sulfasalazin kombináció terjedt el, de cyclosporin A-t is beépíthetünk. Szívesen alkalmazzák kombinációban az antimaláriás szereket is.

5.6. Célzott terápia

A célzott terápia lényege, hogy amíg a fent említett klasszikus immunuszpresszív szerek esetében az első alkalmazás általában tapasztalati úton történt, és a szerek pontos hatásmechanizmusát csak később ismertük meg, addig a célzott hatású szerek a gyulladás egyetlen, jól meghatározott pontján (pl. egy adott citokin vagy intracelluláris kináz szintjén) fejtik ki hatásukat. A célzott terápiás gyógyszereken belül biológiai szernek (biologikumnak) tulajdonképpen csak a fehérjetermészetű molekulákat (monoklonális antitestek, szolubilis citokin receptorok) nevezzük, melyeket injekcióban, infúzióban adagolunk. Emellett alkalmazunk szintén specifikusan ható, szintetikus, kis molekulású kémiai vegyületeket is (pl. tirozin-kináz gátlók), amelyeket orálisan adagolunk (5.5. táblázat).

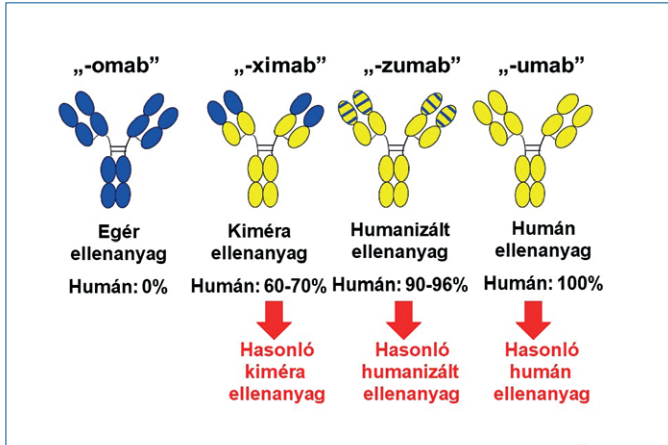
5.5. táblázat. Célzott terápiás szerek

Gyógyszercsoport	Gyógyszer-alcsoport	Molekulák
Biologikumok	TNF- α gátlók	adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab
	IL-6 gátlók	tocilizumab, sarilumab
	IL-1 gátlók	canakinumab, anakinra
	IL-17 gátlók	secukinumab, ixekizumab, bimekizumab
	IL-12/23 gátlók	ustekinumab
	T-sejt gátlók	abatacept
	B-sejt gátlók	rituximab, belimumab
	Integrin-gátlók	natalizumab, vedolizumab, alefacept
	RANKL gátlók	denosumab
	IgE gátlók	omalizumab
Szintetikus tirozin-kináz gátlók	JAK gátlók	tofacitinib, baricitinib, upadacitinib

A célzott terápiát manapság a legtöbb országban, így hazánkban is, a klasszikus DMARD-ok hatástalansága és / vagy toxicitása, tartósan fennálló betegség-aktivitás esetén alkalmazhatjuk. A kiemelkedő RA mellett, amely kórképben ma már több mint tíz szer érhető el, SPA-ban, PsA-ban, JIA-ban, köszvényben és szisztémás autoimmun kórképekben (pl. SLE, myositisek, szisztémás sclerosis) is alkalmazunk biologikumokat. Magyarországon a biológiai terápia alkalmazása kijelölt centrumokban lehetséges. A terápia megkezdése előtt a szakmai protokoll szerint szűrővizsgálatokat (labor, tbc-, hepatitisz-szűrés, kardiológiai vizsgálat, más autoimmun kórkép, demyelinisatiós betegség kizárása) kell végezni, majd a terápia megkezdhető. Az alkalmazás során 3 havonta szigorú ellenőrzés (állapotfelmérés, a terápiás hatékonyság és a mellékhatások felmérése) szükséges.

A biológiai terápia elsősorban antitestek (immunglobulinok) alkalmazását jelenti. Ezek lehetnek teljesen egér, egér-humán kiméra (a humán rész 60-70), humanizált (a humán rész 90-96%) vagy teljesen humán (100%) ellenanyagok. Ebben a sorrendben a molekulák elnevezése az „-omab”, „-ximab” (pl. infliximab), „-zumab” (pl. certolizumab) és „-umab” (pl. adalimumab) végződést tartalmazza (5.1. ábra).

Ma a biológiai terápia első vonalát a tumornekrózis faktor- α (TNF- α), a gyulladásban központi szerepet játszó citokin gátlására irányuló próbálkozások képezik.



5.1. ábra. A biológiai terápia során alkalmazott antitestek szerkezete és elnevezése

Jelenleg ötféle anti-TNF készítmény kapható. A humán-egér kiméra anti-TNF- α monoklonális antitest, az *infliximab*, a teljesen humán anti-TNF antitestek, az *adalimumab* és *golimumab*, a polietilén-glikolhoz kapcsolt, ezáltal kedvezőbb farmakokinetikájú TNF elleni antitest Fab fragmentuma, a *certolizumab pegol* és az IgG-vel kapcsolt TNF- α receptor rekombináns formája, az *etanercept* érhető el. Ezen szerek hatékonysága nagyjából megegyezik, a mellékhatásprofilokban kisebb különbségek észlelhetők. Az infliximabot infúzióban, a másik négy szert subcutan injekció formájában alkalmazzuk. Mindegyik TNF-gátló hatékonysága növelhető methotrexattal való együttadással. Ami a kockázatokat illeti, az enyhébb mellékhatásokat (helyi bőrreakció, láz, hányinger) a betegek jól tolerálják, ezek nem igénylik a kezelés leállítását. A fő problémát az opportunista fertőzések, leginkább a tbc jelentik, és egyes esetekben leírták a hepatitis reaktivációját is. Ezért a kezelés megkezdése előtt részletes szűrést kell végezni tehát a tbc, hepatitis B és C, valamint más lappangó fertőzések kizárására. A betegek egy részénél, valószínűleg az immunreguláció felborítása miatt, másodlagos autoimmun jelenségek, így anti-DNS autoantitestek (az esetek 0,2%-ában valódi, klinikai SLE tüneteivel), illetve demyelinizációs állapotok alakultak ki. A mellékhatások, szűrés és ellenőrzés tekintetében, a többi, nem TNF gátló célzott terápiás szer (lásd később) esetében is az anti-TNF szerekkel kapcsolatos elvek az irányadók.

Az egyéb citokin-gátló szerek közül az anti-TNF-kezelés alternatívájaként alkalmazható a *tocilizumab* RA-ban, mely az IL-6 proinflammatorikus citokin receptora elleni antitest. RA mellett törzskönyvezve van óriássejtes arteritisben is. Ezt a szert havonta, infúzióban vagy hetente sc. injekcióban adagoljuk. Az IL-1

citokin az autoinflammatorikus betegségekben, így köszvényben, gyermekkori, veleszületett láz-szindrómákban játszik szerepet. Ennek terápiás gátlása az IL-1 elleni antitesttel, a *canakinumab*bal és az IL-1 receptor antagonistá *anakinrrá*val érhető el. A gyulladásban az IL-23/IL-17 tengely is fontos szerepet játszik. Az IL-23 gátló *ustekinumab*ot elsősorban psoriasisban alkalmazzák, de mérsékelt hatást mutat PsA-ban is. A két IL-17 elleni antitest, a *secukinumab* és *ixekizumab* PsA-ban és SPA-ban alkalmazható, sc. injekció formájában.

Ugyancsak RA-ban vagy ANCA-asszociált vasculitisekben, infúzióban alkalmazzuk a B-sejt gátló, ezáltal az autoantitest termelést is visszaszorító *rituximab*ot. A B-sejt aktiváló faktor (BAFF) elleni antitest a *belimumab*, melyet SLE kezelésére alkalmazhatunk. Az antigénre adott válasz, az antigén-prezentáló sejt–T-sejt kölcsönhatás és indirekt módon a gyulladás kimenetele nagyban függ a CD28/CTLA4-B7.1/B7.2, illetve a CD40-CD40L (CD40 ligand) kostimulációs molekulapároktól. Kostimuláció nélkül ugyanis immunválasz helyett inkább tolerancia alakul ki. A citotoxikus T-sejteken található CTLA-4 antigén negatív kostimulációs szignált közvetít, ezáltal immunválasz helyett tolerancia alakul ki. A CTLA-4-IgG fúziós protein, az *abatacept* havonta infúzióban adandó, az RA kezelésére használható készítmény.

A nem biológiai jellegű, kismolekulájú kináz gátlók közül a *tofacitinib* és a *baricitinib* a Janus kinázok (JAK) gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat. A JAK, majd a STAT fehérjék gátlásával ezen szerek csökkentik a lymphocyta aktivációban és proliferációban részt vevő több inflammatorikus citokin és citokin receptor termelődését. A tofacitinibet RA-ban, PsA-ban és colitis ulcerosában, a baricitinibet az RA kezelésére törzskönyvezték eddig. A tofacitinib napi 2×5 mg vagy 1×11 mg (retard), a baricitinib napi 1×4 mg adagban alkalmazható, tableta formájában. Mellékhatásként a magasabb infekciós rizikó, májfunkciós eltérések, csontvelő-depresszió, lipidszintek megváltozása, hypertonia jelentkezhetnek.

A fentiek mellett száznyi újabb molekula (egyéb citokingátlók, kemokin gátlók, a sejtadhéziót, angiogenezist gátló szerek stb.) áll kifejlesztés alatt.

5.7. Az osteoporosis gyógyszerei

Az osteoporosis (OP, csonttrikulás) a csontváz generalizált, progresszív betegsége, amelyben a csonttömeg fogyása, a mikroarchitektúra károsodása és a csontminőség romlása fokozott törékenységhez vezet. A terápiás stratégiákban többféle gyógyszercsoportot használnak.

Az elmúlt évek adatai egyértelműen arra utalnak, hogy az antireszorptív kezelés hatékonyságához feltétlenül szükséges a megfelelő *kalcium*- és *D-vitamin*-bevitel. A megfelelő kalciumbevitel elengedhetetlenül fontos a normális növekedéshez, azaz a maximális csúcs-csonttömeg kialakulásához, valamint a felnőttkori csontanyagcsere egyensúlyának fenntartásához. Magyarországon jelenleg 400–600 mg közötti egy felnőtt személy átlagos napi kalcium fogyasztása, ami lényegesen kevesebb a kívánatosnál. Hazánkban is észlelhető, hogy a szükségesnél (gyermekeknél napi 1500 mg, nőknél premenopauzában 1000 mg, terhesség esetén 1500 mg, posztmenopauzában 1500 mg, férfiaknál 1200 mg) kevesebb bevitel miatt az esetek többségében kalciumpótlásra van szükség. Célszerű az ajánlott mennyiséget elsősorban étel-miszer formájában bevinni, ezért kívánatos lenne a tej és tejtermékek, kalciummal dúsított étel-miszerek, ásványvizek fogyasztásának növekedése. Adott esetben gyógyszeresen kell kiegészíteni a bevittet. Ennek során előnyben kellene részesíteni a kalcium-citrátot, melynek előnye a karbonátsóval szemben az étkezéstől független felszívódás, a jobb biohasznosulás és a vesekövesség csökkent kockázata. A hazánkban kapható kalcium-karbonát készítmények is alkalmasak a kalciumpótlásra. Több készítmény kalciumot és D-vitamint egyaránt tartalmaz. Az aktív D-vitaminok kivételével mindegyik OP elleni gyógyszer mellé, elégtelen természetes bevitel esetén, kalciumpótlás szükséges.

A *D-vitamin* (*D-hormon*) kapcsán számos újabb adat jelent meg a közelmúltban. Hazai felmérések szerint az idősek, különösen a szociális otthonokban élők, kifejezetten D-vitamin-hiányosak, de az átlagpopuláció napi D-vitamin-bevitele is alacsonyabb (550 IU körüli) a kívánatosnál (napi 2000 IU). A D-vitamin hiánya döntően a szekunder hiperparatireózis révén vezet csontvesztéshez. Ráadásul a D-vitaminnak extraossealis hatásai is vannak: kimutatták immunmoduláns-immunszuppresszív (autoimmun betegségek kezelése!), daganatellenes, anti-diabetogén és vazoprotektív hatásait is. Különös érdekesség, hogy a D-vitamin immunmoduláló hatású, és a legtöbb gyulladáscsökkentő reumatológiai kórkép alacsony D-vitamin-szintekkel jár. Ezért a reumatológiában a D-vitamin-pótlás nemcsak az OP megelőzése, hanem az alapbetegség kezelése miatt is fontos! Az OP kezelésére napi 2000 NE javasolt. Másik lehetőség, hogy egy adagban kb. 50–100 ezer NE-gel alkalmi kezelést végzünk, például 2-3 havonta egyszer. Megfelelő indikációk (pl. időskor, vese- vagy májfunkciós zavar) esetén aktív D_3 -vitamin-származékok, így alfacalcidol (1-hydroxy- D_3) vagy calcitriol (1,25-dihydroxy- D_3) alkalmazhatók. Mint látni fogjuk, biszfoszfonátokkal kombinált készítményeket is forgalomba hoznak a megfelelő bevitel megkönnyítése, a jobb compliance (együttműködés) érdekében. D-vitamin-kezelés során a szérumkalciumszint és vizeleti kalcium-ürítés rendszeresen ellenőrizendő.

Az *antireszorptív szerek* elsősorban a csontbontást gátolják. Ide tartoznak a biszfoszfonátok, a fent már említett anti-RANKL antitest denosumab, illetve az utóbbi időben már háttérbe szorult szelektív ösztrogén receptor modulátorok (selective estrogen receptor modulators – SERM), a kalcitonin, a női nemi hormonok és a tiazidok.

A *biszfoszfonátok* a legtöbb OP kórformában ma az első vonalban választandó készítmények. Ez a vegyületcsoport a természetes pirofoszfát szintetikus származékait tartalmazza. Hatásaik közül kiemelendő direkt reszorpciót gátló hatásuk. Az újabb generációs amino-biszfoszfonátok az oszteoklasztokat már 3-4 nagyságrenddel erősebben szupprimálják, mint a mineralizációt, így a terápiás és toxikus dózis közti különbség igen nagy. Amíg a korábbi biszfoszfonátokat inkább ciklikusan adagolták, addig az újabb készítményekkel a kezelés folyamatos. A jobb compliance érdekében ma már hetente, havonta, sőt évente egyszer alkalmazandó biszfoszfonátok terjedtek el. Hazánkban a heti egyszer alkalmazandó risedronat, alendronat, valamint a havonta egyszer szedendő ibandronat kerültek forgalomba tablettás formában. Utóbbinak kapható intravénás formája is, ami 3 havonta alkalmazandó. A parenterális zoledronatot OP kezelésére évente egyszer, Paget-kórban kétevente egyszer alkalmazzák infúzió formájában. A biszfoszfonátok, amint azt több ezer betegen végzett kiterjedt vizsgálat bizonyították, szignifikánsan megnövelik a csont ásványianyag-tartalmát, és csökkentik a törési rizikót mind a lumbális gerinc területén, mind a csípőtájon. Mint említettük, a jobb compliance érdekében a biszfoszfonátokat kalciummal és D₃-vitaminnal is „összecsomagolták”. Az orálisan adott biszfoszfonátok alkalmazása figyelmet igényel, mivel hyperaciditást, oesophagitist okozhatnak, ezért reggel, éhgyomorral, álló testhelyzetben, bő vízzel kell őket bevenni. A parenterális készítményeknél ilyen probléma nem áll fenn. Mindezek alapján a biszfoszfonátok involúciós OP-ban első vonalbeli készítmények, emellett magas rizikóval rendelkezőknek (pl. szteroidszedők) és férfi OP-ban is javasoltak. Adásuk vesefunkció-beszűkülés esetén, ahol a GFR < 30 mL/min/1,73 m², kontraindikált. Az utóbbi években kiderült, hogy a biszfoszfonátok, főleg daganatos betegekben, növelhetik az állkapocs osteonecrosis (ONJ) rizikóját. Az osteoporosisban alkalmazott adagok mellett ez ritka, de tartós biszfoszfonát kezelés előtt és során időszakos fogászati vizsgálat javasolt.

Néhány éve került törzskönyvezésre az első, osteoporosis kezelésére alkalmazott biológiai terápia, a *RANK ligand elleni antitest (denosumab)*. Ezt félévente kell subcutan injekció formájában alkalmazni. A denosumab beszűkült vesefunkció esetén is alkalmazható. Igen ritkán a denosumab mellett is kialakulhat ONJ.

A csontban ösztrogénszerű, míg más szövetekben antiösztrogén hatást kifejtő *szelektív ösztrogén modulátorok* (SERM) egyik régen ismert tagja az OP terápiájában nem alkalmazott tamoxifen. Ennek egyik variánsa, a raloxifen több vizsgálatban csökkentette a csontvesztést, és gátolta a csigolyatörések előfordulását. Manapság már kevéssé alkalmazzuk.

A *menopauzális hormonterápia* (MHT) alapvető hatásait illetően nőgyógyászati könyvekre utalunk. Itt csak nagy vonalakban tekintjük át az MHT-ra vonatkozó alapvető tudnivalókat, különös tekintettel az elmúlt években felmerült kétségekre. Több klinikai vizsgálatban (pl. HERS, ERA, WHI, Million Women tanulmány) fény derült arra, hogy konjugált ösztrogén-gesztagén (MPA) kombinációt szedő, átlagosan 65 éves populációban 5,2 éves átlagos szedés után megnövekedett az invazív emlőrák, a koszorúér-betegség, a stroke, a tüdőembólia és az epekőveség gyakorisága a placebo csoporthoz képest, igaz, a korábban igazolt kedvező csonthatás megmaradt, és a vastagbélrák kockázata is csökkent. Az előny-hátrány együttes elemzésekor az összmorbiditás is jelentősen megnőtt. Feltételezik, hogy az ösztrogénnel együtt alkalmazott gesztagén játszik fő szerepet az emlőtumorer és a kardiovaszkuláris szövődemények kockázatának emelkedésében. Amíg a kérdés nem tisztázódik, ismerve az MHT törési rizikót csökkentő hatását, az MHT-t kontrollált ideig, jelen ismereteink szerint maximum 5 évig és a lehető legkisebb hatékony dózisban javasolt alkalmazni, elsősorban a menopauza-szindróma tüneteinek csökkentésére. OP-kezelésre csak második vonalbeli szerként, kizárólag posztmenopauzális OP-ban, rövid távon alkalmazható.

A *kalcitonint*, melyet a pajzsmirigy C-sejtjei termelnek, 1961-ben fedezték fel. Fő hatásai az oszteoklasztok funkciójának reverzibilis gátlása, proliferációjuk mérséklése és a szérum kalciumszint csökkentése. A vesében a kalcitonin fokozza a kalciumürítést. Az OP kezelésére naponta 200 E orrpermet javasolt. A kalcitonin injekciós alkalmazása a csonttöréshez – főként a csigolyák kompressziójához – társuló heveny fájdalom csillapításakor jön szóba, valamint adjuvánsként a hypercalcaemiás krízis kezelésében. A kalcitonin alkalmazása az utóbbi években visszaszorult. Ma olyan időskori osteoporosisban szenvedő nőbetegeknek ajánlható, akiknek a biszfoszfonátok, denoszumab illetve a raloxifen kontraindikáció vagy mellékhatás miatt nem adhatók.

A *csontépítést fokozó szerek* közül a naponta alkalmazott 20 µg humán rekombináns parathormon (PTH-1-34; *teriparatid*) oligopeptid injekció hypercalcaemia kiváltása nélkül növeli a csontképzést és a csontdenzitást. Egyúttal a törési kockázatot jelentősen csökkenti mind a gerinc, mind a csípőtáj területén. A teriparatid-kezelés tehát súlyos, többszörös törést szenvedett osteoporotikus betegeknél, illetve

korábbi, legalább 1 éves anti-reszorptív kezelés mellett is többszörös osteoporotikus csonttörést elszenvedett betegek javasolható legfeljebb 18 hónapig.

Újabb gyógyszerekkel (katepszin, sclerostin gátlók) is folynak vizsgálatok.

Ami a *gyakorlati algoritmust* illeti, a megfelelő kalcium- és D-vitamin-ellátottság az osteoporosis kezelés alapja. Mindegyik fent említett gyógyszert kombinálni kell kalciummal és D-vitaminnal. A 65 év feletti, csökkent vesefunkciójú betegek számára vagy olyanoknak, akik kolekalciferolra nem reagálnak kellőképpen, a hidroxilált D-vitaminok előnyösebbek lehetnek. A korai menopauza idején, főként, ha a menopauza-szindróma tünetei jelen vannak, az MHT ajánlott. Általában azonban ma a biszfoszfonátok képezik a terápia első vonalát. A biszfoszfonát-kezelést javasolt minden esetben kalciummal és D-vitaminnal kiegészíteni, erre a kombinált biszfoszfonát-kalcium-D-vitamin készítmények különösen alkalmasak. Utóbbiak azonban gyakran nem tartalmaznak elegendő mennyiségű D-vitamint. Az *orális* készítmények kontraindikációja vagy mellékhatásai esetén *intravénás készítmények adhatók*. Primer OP-ban nagyon jól alkalmazható a denosumab, amit ráadásul évente csak kétszer szükséges adni. Nagyon súlyos osteoporosisban, illetve az anti-reszorptív kezelés mellett is többszörös törést elszenvedett betegek esetében a teriparatid 18 hónapos alkalmazása ajánlott. Ezt követően anti-reszorptív terápia vagy denosumab javasolt a csonttömeg megőrzésére.

Irodalom

1. Bálint G., Gergely P.: A reumatológiai betegségek kezelése. In *A reumatológia tankönyve* (Poór Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2008; 91–113.
2. Gaál J.: Gyógyszeres terápia: fájdalomcsillapítás és gyulladásgátlás. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 227–238.
3. Gyires K.: Nem szteroid gyulladásgátlók, nem opioid fájdalomcsillapítók, antireumatikumok és köszvényellenes szerek. In *Farmakológia és klinikai farmakológia* (Gyires K., Fürst Zs., Ferdinándy P., szerk.), Medicina, Budapest, 2017; 607–632.
4. Hodinka L.: Célzott terápia I. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 277–302.
5. Hodinka L., Bálint P., Bender T. et al.: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szle*, 2015, VII/1: 4–25.

6. Keszthelyi P.: Gyógyszeres porcvédelem. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 239–242.
7. Kiss Cs. Gy.: Kortikoszteroid gyulladáscsökkentők. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 243–260.
8. Kovács A.: Hagyományos immunszuppresszió. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 261–276.
9. Lakatos P., Leprán I., Takács I.: A kalcium- és csontanyagcserére ható gyógyszerek. In *Farmakológia és klinikai farmakológia* (Gyires K., Fürst Zs., Ferdinándy P., szerk.), Medicina, Budapest, 723–736.
10. Nagy Gy.: Célzott terápia II. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 303–318.
11. Poór Gy.: A rheumatoid arthritis, köszvény és arthrosis elleni szerek klinikai alkalmazása. In *Farmakológia és klinikai farmakológia* (Gyires K., Fürst Zs., Ferdinándy P., szerk.), Medicina, Budapest, 2017; 634–641.
12. Szekanecz Z. (szerk.): *Reumatológiai gyógyszeres terápia*. Medicina, Budapest, 2009.
13. Szekanecz Z., Szűcs G., Kovács P.: Immunszuppresszív és immunmodulátor szerek. In *Farmakológia és klinikai farmakológia* (Gyires K., Fürst Zs., Ferdinándy P., szerk.), Medicina, Budapest, 853–870.

6. Fizioterápia, balneoterápia

CSERHÁTI GYÖRGYI

6.1. Alapfogalmak

A *fizioterápia* a legősibb gyógyítási mód, amely a természet energiáit használja fel, úgymint víz, levegő, nap, klíma. Maga a kifejezés a görög „füzosz” szóból ered. Kezdetben tisztán természeti energiákra épült, de mint minden, a fizioterápia is folyamatosan fejlődött és fejlődik, így a természet adta lehetőségek mellett megjelentek a mesterségesen előállított energiák is, mintegy pótolva a természetet. Napjainkra a fizioterápia önálló szakterületté, tudományággá fejlődött. A *fizioterápia* csak fizikai energiákat használ fel, míg a *fizioterápia* fizikai és kémiai energiákkal is kezel. A fizioterápia tehát egy tágabb fogalom, amely magában foglalja a fizioterápiát is. A fizioterápia alapelve, hogy csak az az energia gyakorol hatást a szervezetre, amely elnyelődik. Ebből következik, hogy a visszavert vagy áthatoló energia hatástalan. A fizioterápiás kezelés célja a helyi hatás elérése. Emellett általános biológiai hatása a neurohumorális válasz. A fizioterápia feladatai a megelőzés, kezelés, rehabilitáció, kutatás.

Az *ásványvíz* a Föld mélyéről származó olyan ivóvíz, amelyben az oldott anyagok mennyisége meghaladja az 1000 mg/litert, vagy egy-egy elemet (ionos formában) az átlagosnál nagyobb mennyiségben tartalmaz, és amely sajátos ízt és gyakran gyógyhatást kölcsönöz neki. Az ásványvíz az ivóvízzel azonos beszerzési helyről, védett artézi kútból vagy forrásból származik.

A *gyógyvíz* olyan ásványvíz, amelynek fizikai tulajdonságai és kémiai összetétele alapján objektív vizsgáló módszerekkel igazoltan gyógyhatása van.

A *termálvíz / hévíz* az a rétegvíz, amelynek a felszínen mért hőmérséklete 30 °C vagy annál magasabb.

A *hidroterápia* vízzel történő gyógyítást jelent, amelynek során a víz fizikai tulajdonságait használjuk fel. Ezek a

- **hidrosztatikai nyomás:** növeli a vénás visszaáramlást, oldja az izmok feszülését, csökkenti az ödémakészséget,
- **felhajtóerő:** megkönnyíti a mozgást, tornagyakorlatok végzését a szárazföldön nehezen mozgó betegek számára is,
- **közegellenállás:** izomerősítésre alkalmas,

- **hőmérséklet:** biológiai hatást gyakorolhat az erekre. Az indifferens víz 31–35 °C-os; a hűvös víz 28–31 °C-os; a hideg víz 28 °C-nál alacsonyabb hőmérsékletű; a meleg víz 36–39 °C-os; a forró víz 40 °C-os vagy melegebb. Az indifferens víznek nincs az erekre gyakorolt biológiai hatása. A hideg víz érösszehúzódotást, vérnyomás-emelkedést okoz, míg a melegebb víz fájdalomcsillapító, izomrelaxáló hatású.

A *balneoterápia* gyógyvízzel történő kezelést jelent.

A *fürdőreakció* lényege, hogy a gyógyfürdőkúra közben, körülbelül 4-6 kezelés után, a beteg panaszai átmenetileg fokozódhatnak. Rossz közérzet, fáradékonyság, fejfájás, esetleg szapora pulzus és néha hőemelkedés jelentkezhet. Pár nap alatt elmúlik.

A *fürdőfáradtság* a nem megfelelően alkalmazott, hosszúra nyújtott fürdőkúrák után szokott jelentkezni, és nem zajlik le pár nap alatt. Elhúzódó fáradtságérzés, fájdalomfokozódás következhet be.

6.2. A fizioterápia felosztása, javallatai és ellenjavallatai

A magyar felosztás a bevitt energia szerint történik:

- *Fizikai* energiákkal dolgozik az elektroterápia, mechanoterápia, hidroterápia, termoterápia, fototerápia.
- *Fizikai és kémiai* energiákkal dolgozik a balneoterápia, klímaterápia, inhaláció, diéta.

Természetesen az egyes kezelési módok között vannak átfedések (pl. a klímaterápia, balneoterápia).

A fizioterápia általános *kontraindikációi* a sérült, gyulladt bőrfelület; kezeletlen hypertonia; szívelégtelenség; epilepszia; osteomyelitis; infekció, lázas állapot; malignus tumorok (TENS kezelés megengedett); thrombophlebitis, mélyvénás trombózis (6 hónapig); érzéskiesés (helyi kezeléseknél); fokozott vérzenékenység; terhesség; szívritmuszavar; pacemaker; fém implantátum a kezelendő területen (kivéve: mágnesterápia).

A fizioterápia felosztása és módszerei:

Elektroterápia

- *kisfrekvenciás kezelés*
 - stabil galván
 - szelektív ingeráram

- négyrekeszes galván
- diadinamia
- iontoforézis
- TENS
- *középfrekvenciás kezelés*
 - interferencia
- *nagyfrekvenciás kezelés*
 - rövidhullám
 - deciméter hullám
 - mikrohullám
- *magnetoterápia*

Mechanoterápia

- *gyógytorna*
 - egyéni
 - csoportos
 - víz alatti
- *masszázs*
- *manuálterápia*
- *trakciós kezelések*
 - extensio
 - súlyfürdő
- *ultrahangkezelés*
- *lökéshullám-terápia*

Hidroterápia

- *tangentor*
- *hydroxeur*
- *szénsavas fürdő*
- *súlyfürdő*
- *mofetta*
- *víz alatti gyógytorna*
- *borogatások*

Termoterápia

Fototerápia

Balneoterápia

- *gyógyiszap*

Klímaterápia

Inhaláció

Diéta

6.3. Elektroterápia

6.3.1. Bevezetés

Az elektromos kezelések tudatos alkalmazása a XVIII. században kezdődött. 1720-ban Gray felfedezte, hogy az emberi test vezeti az elektromos áramot, majd Deutsch Rezső, hogy a kémiai oldatok elektromos árammal bőrön át bevihetők.

A biológiai válaszokat a frekvencia hozza létre. Ezek szerint megkülönböztetünk kisfrekvenciás (0–1000 Hz), középfrekvenciás (1000–100 000 Hz) és nagyfrekvenciás (100 000 Hz felett) kezeléseket. Az áramot elektródák segítségével juttatjuk be a kezelendő testrészbe. Fontos, hogy az elektróda közvetlenül ne érintkezzen a bőrfelülettel, mert elektromos égést okoz. Ennek kivédésére ún. köztianyagot használunk. Rendszerint lap-, pont- vagy vákuum elektródákat alkalmazunk. Az elektróda lehet ólomlemezről, fémből vagy szénporral átítított műanyagból. Fontos, hogy a szélek lekerekítettek legyenek az ún. csúcshatás miatt. Ugyanígy követelendő a teljes gyűrődésmentesség is. A köztianyag fertőtlenített vászon, szivacs vagy egyéb strapabíró anyag, amely az elektródánál minden irányban 1 cm-rel nagyobb kell hogy legyen, a vastagsága pedig 0,5–1 cm. Felhelyezés előtt 34–35 fokok csapvízzel nedvesítjük (desztillált víz nem jó, mert nem vezeti az áramot).

Az elektroterápia legsúlyosabb nemkívánatos mellékhatása az elektrolízis (elektromos égés). Jellemzője, hogy sokkal lassabban gyógyul a hó hatására bekövetkező égéstől, bár kevésbé fájdalmas.

6.3.2. Kisfrekvenciás kezelések

6.3.2.1. Stabil galván (konstans egyenáram)

Az analgetikus hatás a „kapukontroll” elven működik, azaz az elektromos ingerület a gyorsan vezető rostokon eljut a substancia gelatinosába, ezáltal a fájdalom ingerület nem tud bejutni a spinothalamicus pályára. Emellett a galvánáram vazodilatációt is okoz, ennek lokális hyperaemia lesz a következménye, tehát a vértelenség okozta fájdalom is csökken. A helyi vérbőség megnyitja a helyi kapillárisokat, fokozza azok lumenét, fokozódik az anyagcsere, így fokozódhat a gyulladáshoz vezető mediátorok eltávolítása.

A *leszálló galvánkezelés* esetében az anód proximalisan, a katód distalisan helyezkedik el. Hatása analgeticus, értágító, keringésfokozó. A *felsőálló galvánkezelés* során a katód proximalisan, az anód distalisan helyezkedik el. Mindez izgató hatást vált ki. *Transversalis* kezelés esetén a katód és az anód a kezelendő testrészt átfogja.

A galvánkezelés *indikációi*: neuralgia, myalgia, tendinitis, tendovaginitis, periarthrit, discopathia, epicondylitis, arthrosisos fájdalom, arthritis, algodystrophia.

A *speciális galvánkezelések* közé tartozik a *Bourgignon-kezelés*. Ennek során a pozitív elektródot a supraorbitalis régióra, a negatív elektródot pedig a tarkóra helyezzük. Javallata a migrén, supraorbitalis neuralgia. A *Bergonier-kezelés* során egy maszkot helyeznek az érintett arcfélre, ez felel meg a pozitív elektródának, a tarkóra a negatív elektróda kerül. Indikációja a trigeminus neuralgia. A *Kowarschik-féle galvánkezelés* során nagy méretű (az alsó és felső végtagnak megfelelő hosszúságú) elektródokat használunk. Indikációi a cervicobrachialgia, brachialgia, lumboschialgia, ischialgia, n. femoralis neuralgia. A *Riesz-féle kalcium elektrosztázis* során lokálisan juttatunk be kalciumot az érintett csontokba. A kalciumot a kezelést megelőzően 10 perccel iv., vagy 20 perccel im. adjuk be. Javallatai az algodystrophia, osteoporosis, csonttörések utáni állapot.

6.3.2.2. Szelektív ingeráram

E kezelés során elektromos ingerléssel izom-összehúzódásokat váltunk ki. Történhet direkt izomingerléssel vagy indirekt módon idegi ingerléssel. Indikációi az izomatrophia, reverzibilis bénulások, idegsérülések.

6.3.2.3. Részleges elektromos fürdő (négyrekeszes galván)

A készülék korábban galvánárammal működött, manapság inkább ingeráramot alkalmaznak. A kezelés 34–35 °C-on, indifferens vízben történik. Lehetőség van négy vagy két rekesz használatára, de mindig szimmetrikusan. Javallatai a végtagokat érintő betegségek (pl. kisízületi arthritis, osteoarthritis).

6.3.2.4. Diadinamikus kezelés (Bernard-áram)

Egy 1–3 mA intenzitású egyenáramra (bázisáram) sinus félhullámokból álló impulzus áramot (dózisáram) helyeznek rá. A dózisáram lehet egyutas (10 ms impulzus csomagot 10 ms szünet követ) vagy kétutas forma (az impulzusok között nincs szünet). Ezek kombinációja adja a különböző áramformákat:

- MF (monofázisos, 50 Hz): stimuláló hatású
- DF (difázisos, 100 Hz): izomrelaxáns
- CP (Court Period, MF és DF másodpercenkénti váltása): vérkeringés, anyagcsere fokozása révén segíti a folyadékgyülemek, kóros anyagcseretermékek felszívódását
- LP (Long Period, MF és DF lassú váltása): analgetikus hatás.

6.3.2.5. Iontoforézis

Olyan kombinált kezelési forma, amelynek során áram segítségével gyógyszerionokat juttatunk a bőrön át a szervezetbe. A folyamatot elektrooszmózisnak hívjuk. Az áram fajtája lehet galvánáram, ingeráram, diadinamik vagy interferencia. A használt oldatok 1–3% töménységűek. Az iontoforézisnek helyi és általános hatása is van.

A leggyakrabban használt oldatok:

- anódról (+) vihető be: lidocain, procain, dionin, kalcium, kálium-klorid, magnézium-klorid, B1-vitamin,
- katódról (–) vihető be: Na-szalicilát, kén (sulfur), NSAID.

A gyakorlatban a lidocaint, dionint fájdalomcsillapításra, a sulfuroldatot porc regenerálásra, ízületi fájdalmak csillapítására, az NSAID oldatokat, géleket gyulladáscsökkentésre, fájdalomcsillapításra használjuk.

6.3.2.6. TENS (Transcutaneous Electronic Nerve Stimulation)

A korábban már említett „kapuelv” alapján működik. Fő indikációs területe a fájdalomcsillapítás. A készülék kis méretű, használata egyszerű, naponta többször is megengedett, viszonylag olcsón beszerezhető. Óriási előnye, hogy otthon is alkalmazható. Az egyetlen kezelési fajta, amely daganatos betegeknél is biztonságos, sőt kifejezetten ajánlatos az otthoni fájdalomcsillapításra gyógyszer-spórolás céljából.

6.3.3. Középfrekvenciás kezelések

6.3.3.1. Interferencia

Az interferenciakezelést 3900–5000 Hz váltóárammal végzik. Két áramkör keresztvezésével hozzák létre az interferenciaáramot, amelyek találkozásánál ún. lebegőáram keletkezik. Alkalmazásakor kevésbé okoz kellemetlen érzést, mint a kisfrekvenciás kezelés, valamint mélyebb hatást fejt ki. Indikációi: izomstimulálás, neuralgiás fájdalmak, haematoma, ödéma.

6.3.4. Nagyfrekvenciás kezelések

Mélyre ható kezelési formák, amelyek a szöveteket melegítik fel. Ide tartozik a rövidhullám kezelés (frekvencia: 27 MHz, hullámhossz: 1–30 m), a deciméterhullám kezelés (frekvencia: 433 MHz, hullámhossz: 69 cm) és a mikrohullám kezelés (frekvencia: 2400 MHz, hullámhossz: 12,5 cm). Indikációi a degeneratív ízületi betegségek, izomfájdalmak, arcüreggyulladás, kismencedei gyulladások.

6.3.5. Magnetoterápia

A mágneses tér lehet folyamatos vagy impulzus. Az elektromágneses erőter növeli az izomkontrakciókat, csökkenti a gyulladást, segíti az izzadmányok felszívódását, elősegíti a Ca csontokba történő beépülését, javítja a mikrocirkulációt. Indikációi a perifériás keringési zavarok, osteoporosis, csonttörések utáni állapot, sebgyógyulás elősegítése, protézisek körüli csontosodás elősegítése, ischaemiás fájdalom, algodystrophia, fekélyek, angiopathia, ficamok, rándulások, ízületi duzzanatok, teljesítményfokozás, alvászavar. Nagy előnye az összes többi fizikoterápiás kezeléssel szemben, hogy fém fölé is alkalmazható.

Napjainkban elterjedt a BEMER-kezelés. Ez tulajdonképpen egy mágneses lepedő, amelyet komputer vezérel. Hatásmechanizmusa és indikációja megegyezik a magnetoterápiánál leírtakkal. Léteznek helyileg alkalmazható applikátorai is.

6.4. Mechanoterápia

6.4.1. Mozgásterápia, gyógytorna

A fizioterápia legfontosabb eleme. Nincs olyan indikációs terület, amelyben ne lehetne, sőt kellene alkalmazni. A gyógytorna történhet egyénileg, csoportosan és tehermentesített formában, subaqualisan. A gyógytornával részletesen a 7. fejezet foglalkozik.

6.4.2. Masszázs

A legrégebben alkalmazott gyógymód. Lehet frissítő, gyógy-, sport-, diagnosztikus, nyirokmasszázs. Fokozza az izmok anyagcseréjét, serkenti a vénás vér visszaráramlását. Indikációi a myalgia, kötőszöveti megbetegedések, hypotrophia.

6.4.3. Manuálterápia, kiropraktika, taping

A manuálterápia és a kiropraktika speciális fogásokkal, húzásokkal, nyomásokkal kezel. Indikációi a gerincfájdalom, kisízületi blokk, rándulások. Az általános ellenjavallatok mellett kontraindikációt képez az osteoporosis, spondylolisthesis, osteolysis, habituális ficam.

A kineziológiai tapasz (tape) egy bőrre ragasztható rugalmas anyag, amely alatt a szövetek fellazulnak, javul a vér- és nyirokkeringés. Stabilizálja az izmokat, tehermentesíti a szöveteket. Csökkenti a gyulladások bekövetkezésének valószínűségét. Indikációi a gerinc- és végtagfájdalom, zúzódás, ficam. Kontraindikált, ha a bőr sérült vagy a beteg allergiás a ragasztóanyagra.

6.4.4. Trakciós kezelések

6.4.4.1. Súlyfürdő

A legeredményesebb és legkíméletesebb trakciós kezelés, melynek kifejlesztése egy hévízi orvos, Moll Károly nevéhez fűződik. A súlyfürdő kezelés egyesíti a nyújtó és húzó mechanikai hatást a víz fizikai és kémiai hatásával. Célja, hogy a kezelés során a nyomás alatt lévő képletek felszabaduljanak, a kontraktúrák oldódjanak. Történhet nyaki felfüggesztéssel vagy hónaljtámasszal. A hatás fokozása érdekében súlyokat alkalmazhatunk, amelyet a derékra vagy a bokákra akasztunk. Nyaki felfüggesztésnél max. 10 kg, hónaljtámassz esetén max. 20 kg, csípő- és térdpanaszoknál max. 4 kg a terhelés. Indikációi a discopathia, csípő és térd osteoarthritis, alsóvégtagi ízületi kontraktúrák. Nem alkalmazzuk spondylolisthesis, spondylolysis esetén, SPA-s betegeknél!

6.4.4.2. Extenziós-trakciós készülék

Digitális vezérlésű készülék, amellyel folyamatos, szaggatott vagy harmonikus szaggatott trakciót tudunk alkalmazni.

6.4.4.3. Denevértámasz

Magyar találmány, Bujdák Attila nevéhez fűződik. Tulajdonképpen a súlyfürdő szárazföldi kivitele. A támasz akár 180°-ig dönthető. A kezelés során azt a dőlésszöget kell beállítani, ahol a panaszok enyhülnek. A gerincre ható húzóerő a gerinc megnyúlását eredményezi, a csigolyák eltávolodnak egymástól, az izmok ellazulnak, feszültségük csökken. A porckorongok belsejében vákuum keletkezik, a korongok hidratálódnak, a komprimált ideg felszabadul a nyomás alól. Fontos a fokozatosság elvének betartása! Indikációi megegyeznek a súlyfürdőnél írottakkal.

6.4.5. Ultrahangkezelés

Az ultrahang (UH) kezelés alapelve a piezoelektromos hatás, amelynek a lényege, hogy az elektromos energia a kezelőben lévő kristályok segítségével mechanikai energiává alakul át. Az UH a szövetekbe behatolva ún. mikromasszázszt (mechanikus hatás) hoz létre. Ez azon alapul, hogy a sejtek elemei azonos frekvenciával, de különböző amplitúdóval rezegnek. Az elnyelt mozgási energia hővé alakul (termikus hatás), ezáltal fokozódik a vér- és nyirokkeringés (biológiai hatás), javul az oxigénellátás (kémiai hatás). Meg kell említeni az UH káros hatását is, a kavitációt.

Víz alatti UH-t abban az esetben alkalmazunk, amennyiben a kezelés kivitelezése a kezelőfej közvetlen alkalmazásával nehézkes lenne (pl. kéz és láb eltérései). A sonoforezis alatt az UH-kezelés során gyógyszer bevitel történik bőrön át.

Az UH-kezelések indikációi a myalgia, osteoarthritis, enthesitis, bursitis, panniculitis, periarthritis, synovitis, kontraktúrák, exostosis, alagút-szindrómák. Az általános ellenjavallatokon kívül az osteoporosis is az UH-kezelés kontra-indikációját képezi.

6.4.6. Lökéshullám terápia

A terápia során piezoelektromos nyomáspulzusok generálódnak. Ezek a lökeshullámok különböző applikátorokon keresztül hatolnak a szövetekbe, és hoznak létre fájdalomcsillapítást, gyulladáscsökkentést. Napjainkban a radiális lökeshullám-terápiát alkalmazzák. Indikációi az enthesitis, bursitis, tendinitis, exostosis. Kontraindikációk a véralvadási zavarok, véralvadásgátlók szedése, trombózis, daganatos betegségek, terhesség, cukorbetegség, idegkárosodások, gennyes góc, akut gyulladás, osteoporosis, növésben lévő gyermek. Tilos alkalmazni mell- és hasüreg felett, fej és gerincvelő területén, nagyidegek-erek mentén.

6.5. Hidroterápia

6.5.1. Tangentor (víz alatti vízszugár-masszázs)

A kezelés indifferens vízben történik. Az alkalmazott vízszugár a bevált gyakorlat szerint 1 atm nyomású. A kezelés során a vízben az izomtónus csökken így a vízszugár mélyebb szövetekre is hatást gyakorol. A vízszugár benyomja a bőrt, ez átmeneti ischaemiát okoz, majd amikor a szövet felszabadul a nyomás alól, vérbőség keletkezik, tehát fokozódik az áramlás, nő az anyagcsere. Indikációi a myalgia, nyirokkeringési zavarok.

6.5.2. Hydroxeur (pezsgőfürdő)

A kezelés során a mesterségesen keringő légbuborékok az egész testet masszírozzák. Javallatai a myalgia, fibromyalgia, relaxáció.

6.5.3. Szénsavas fürdő

A kezelés 32–34 °C-os vízben történik, amelynek a CO₂ tartalma 1000 mg/L. Történhet természetes vagy mesterséges szénsavgáz segítségével. A szén-sav fő hatása, hogy a vízben lebegő gázbuborékok a test felületére tapadnak, csökkentve a hidegérzetet, így a kapillárisok kitágulnak (megjelenik a bőrpír). Indikációi

az osteoporosis, perifériás keringési zavarok, szívkoszorúér betegségek, szív-műtétek és egyéb műtétek utókezelése, vénás elégtelenség, cukorbetegséghez társuló érbetegség, Raynaud-szindróma, algodystrophia.

6.5.4. Mofetta

A mofetta vulkanikus tevékenységhez kötődő, a talajból mintegy 1000 méter mélyből feltörő gáz. A mofetta szó az olasz „mephitis” szóból ered, mely „bűzös kipárolgást” jelent, utalva a gáz összetételére és vulkanikus eredetére. A gáz magas szén-dioxid, illetve radontartalommal bír, továbbá oxigént, nitrogént, metánt is tartalmaz. Indikációi megegyeznek a szénsavas fürdőével.

6.5.5. Súlyfürdő

Lásd a 6.4.4. Trakciós kezeléseknél.

6.6. Fototerápia

6.6.1. Ultraibolya sugárzás

Az ultraibolya (UV-) sugárzás legfontosabb biológiai hatása a D-vitamin-képzés. Indikációi a psoriasis, osteoporosis, kalluszképződés fokozása. Fényallergia esetén nem alkalmazható.

6.6.2. Kékfény

Újszülöttkori icterus kezelésére alkalmazzák.

6.6.3. Bioptron lámpa

A természetes fényhez hasonló polarizált fény, amely magában foglalja a látható fényt és az infravörös spektrum egy részét, de nem tartalmaz UV-sugarakat. Serkenti a fényérzékeny struktúrákat. Indikációi a fájdalomcsillapítás, gyulladás-csökkentés degeneratív kórképekben, tendinitis, bursitis, enthesitis, sebgyógyítás, rándulások, izomsérülések, bőrbetegségek.

6.6.4. Infravörös sugárzás

Hatására erythema alakul ki percek alatt, ami fokozza az anyagcserét. Indikációi az arthrosisos fájdalom, fül-orr-gégészeti gyulladásos kórképek. Lázas állapotban nem alkalmazható.

6.6.5. Lágylézer terápia

A reumatológiában lágylézert használunk (0,5–500 mW). Javítja a sejtek oxigénellátását, fokozza a keringést, csökkenti a gyulladást és az ödémát, gyorsítja a sebgyógyulást. Indikációi a degeneratív kórképek, enthesitis, tendinitis, lumbago, neuralgia, izomspazmus, herpes, arcüreggyulladás, sebgyógyítás, hegek oldása. Külön ellenjavallatot képez a mycosis, tumor, lázas állapot; nem alkalmazható anyajegy, pajzsmirigy és mellkasi területeken.

6.7. Balneoterápia

6.7.1. Bevezetés

Amennyiben a hidroterápiás kezelés gyógyvízzel történik, balneoterápiáról beszélünk. A balneoterápia során mind a hidroterápia, mind a gyógyvíz hatását figyelembe kell venni. A kezelés során az oldott formában lévő ásványok a bőrön keresztül felszívódva, illetve belélegezve fejtik ki hatásukat.

6.7.2. Fürdővíztípusok és fő hatásaik

- sós fürdő: gyulladáscsökkentő, szaruképződést befolyásoló. Javallatai a krónikus gyulladás, psoriasis, nőgyógyászati gyulladás, izomspazmus;
- szénsavas fürdő: hatása a kapilláris hálózat megnyitása. Indikációi a vénás keringési zavarok, Raynaud-szindróma, osteoporosis, nehezen gyógyuló sebek.
- kénes fürdő: gyulladáscsökkentő, baktériumölő, porcregeneráló. Javallatai a degeneratív ízületi elváltozások, gyulladásos betegségek krónikus szakasza (RA), egyes bőrbetegségek;
- radonos fürdő: gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító. Javallatai a neuralgiák, SPA, RA;
- brómos, jódos fürdő: az erek permeabilitását fokozza. Indikációi a degeneratív kórképek, nőgyógyászati gyulladások;
- Ca-Mg-hidrokarbonátos fürdő: gyulladáscsökkentő hatású. Javallatai a degeneratív elváltozások, gyomorproblémákban ivókúrára alkalmazható;
- szulfátos víz: javasolt ivókúrában gyomor- és májbetegeknek.

6.7.3. Gyógyiszap-kezelés

A gyógyiszapok a természetben előforduló, finom szemcsézettségű anyagok, amelyek magas ásványianyag-tartalommal rendelkeznek. Jó vízkötő és hőtároló képességük folytán alkalmasak pakolások készítésére. Az alkalmazott hőfok 42 °C, de lehet 30–32 °C-os langyos iszap vagy 8–10 °C-os hideg iszap. Indikációi

a degeneratív kórképek, lágyrész reumatizmusok, SPA, psoriasis, nőgyógyászati gyulladásszerű betegségek.

6.7.4. Egyéb kezelések

Az inhalációról és a diétáról ebben a fejezetben nem lesz szó, ezek a tüdőgyógyászati és gasztroenterológiai rehabilitáció részét képezik.

Irodalom

1. Bender T.: *Gyógyfürdőzés és egyéb fizioterápiás gyógymódok*. SpringMed Kiadó, Budapest, 2009.
2. Csermely M.: *Fizioterápia*. Medicina, Budapest, 2009.
3. Gömör B.: *Klinikai reumatológia*. Medicina, Budapest, 2005.
4. Király M.: Fizikoterápia. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 345–354.
5. Országos Vízügyi Főigazgatóság: *Vízrajzi fogalomtár*, 2013.

7. Mozgásterápia

NÉMETHNÉ GYURCSIK ZSUZSANNA

7.1. Bevezetés

A különböző etiológiájú reumatológiai betegségek kezelésének fontos része a célzott, komplex fizioterápia, mely figyelembe veszi a gyulladás, degeneráció és egyéb patomechanizmus okozta funkcionális és strukturális elváltozásokat. A korai diagnózis és az időben elkezdett fizioterápiás kezelések célja a következmények, valamint a deformitások, tengelyeltérések megelőzése, a funkció javítása. A végleges deformitás kialakulását követően, az adott állapot fenntartását, a további progresszió mértékének csökkentését, a rehabilitációt célozza, az ízületivédelmi szabályok betartásával.

A gyakorlatokat kezdetben a prevenció szemszögéből kell összeállítani, a későbbi stádiumokban a gyakorlatok célja a funkcióképesség helyreállítása vagy a maradandó károsodáshoz való alkalmazkodás. A terápiás gyakorlatok kiválasztásakor figyelembe kell venni a porckárosodás mértékét, a fájdalom intenzitását, az ízületi mozgásterjedelem mértékét és minőségét, az aktuális izomerőt, a funkciózavart, a deformitás korrigálhatóságának mértékét és minőségét. A mozgást és a manuális mozgatót mint terápiás ingert használjuk a különböző szöveti változások helyreállítása érdekében.

7.2. A mozgásterápia általános szempontjai

- Az ízületi alkotóelemeknek speciális, adaptált ingerre van szükségük a regeneráció eléréséhez, ami szalagok, tok esetén a dozírozott nyújtás, izmoknál a nyújtás és erősítés, a csont trabekuláris szerkezetét a húzó és kompressziós erők határozzák meg, valamint a porcnak egy egészséges kompresszió jelent ingert.
- A fizioterapeuta feladata, hogy az adott diagnózis alapján részletes mozgásszervi fizikális vizsgálatot végezzen, kiválassza az alkalmazandó mozgásformákat, kezelési technikákat. A terápiás terv kialakításában fontos tényező, hogy a károsodás milyen stádiumban van. A gyógytornának figyelembe kell

venni a porckárosodás mértékét, amit a fájdalom, az ízületi mozgásterjedelem, az aktuális izomerő, a funkciózavar, a deformitás korrigálhatóságának mértéke és minősége határoz meg. A mozgásformák kiválasztásánál nagyon fontos az ízület struktúrájának, biomechanikájának, mobilitásának ismerete. Mindez nemcsak a károsodás mértékének meghatározása, hanem alapvetően a kezelési terv felállítása, a kezelés eredményének felmérése szempontjából is fontos.

- A kóros mozgásformák, folyamatok könnyen rögzülnek, ezeket kell a gyógytorna által nyújtott lehetőségekkel megszakítani és a fiziológiás funkció helyreállítását megkísérelni. Ha nem lehetséges, kompenzációs mozgásokat kell kialakítani, szükség esetén a beteget segédeszközzel ellátni. A kialakult, belső kompenzációs mozgásforma esetén a gyógytornász feladata annak megítélése, hogy a kompenzáció ízületkárosító-e.
- A koncentrikus és excentrikus izomerősítés és nyújtás párhuzamos kivitelezésével biztosítható az izomegyensúly helyreállítása, kialakítása, a propiocepció és koordináció javítása.
- A fizioterápiás kezelés célja: az ízületvédelem, a mozgáspálya, izomerő, a manipuláció, a funkcionális kapacitás és az aerob kapacitás lehetőség szerinti megtartása, a fájdalom és a gyulladás csökkentése.
- Az ízületvédelem az ízületet körülvevő izmok erejének gazdaságos felhasználása a különböző munkafolyamatok (munkahely, otthoni teendők) és pihenés közben, figyelembe véve a beteg aktuális állapotát – akut vagy krónikus szakasz –, az érintett ízület(ek) felépítését, mechanikáját, stabilizáló rendszerét, különös tekintettel az ízületi porc teherbíró képességére.

7.3. A perifériás ízületeket érintő arthritisek mozgásterápiája

7.3.1. Az akut szak fizioterápiás módszerei, a mozgásterápia szempontjai

A pozicionálás során törekedni kell a lehetséges kontraktúrák kialakulásának megelőzésére és a fájdalom csökkentésére. A mozgásterápia során kerülni kell a fájdalmas és nagy amplitúdójú mozgásokat, a túlzott terhelést. A gyulladás lokális csökkentésére a jégzsely, cryoair használata javasolt, naponta többször 10-15 percre. Az I. fokú ízületi tractio oszcillációval kombinálva csökkenti a fájdalmat és az ízületi felszínek kompresszióját. Az izometriás izomaktivitás mellett végezhetünk a rövid teherkarral végzett izotóniás gyakorlatokat, de csak fájdalomhatárig.

7.3.2. A krónikus szak teendői és mozgásterápiás célok a fájdalom, a porckárosodás és a mozgáspálya összefüggésében

A mozgásterápia meghatározó tényezője a Seyfried-féle stádium és besorolás, melyet a 7.1. táblázat mutat. A Seyfried-féle besorolás a mozgásvizsgálaton tapasztalt szubjektív (fájdalom jelenléte a mozgás során) és objektív értékeken (mozgáspálya mértéke és minősége) alapul. A kontraindikációkat a 7.2. táblázat foglalja össze.

7.1. táblázat. A Seyfried-féle stádiumbeosztás arthritisekben

Nagyízületek (váll, könyök, csípő, térd)	<p>I. A beteg ízületét a meglévő mozgásterjedelemben ellenállással szemben folyamatosan és fájdalommentesen tudja mozgatni.</p> <p>II. A mozgás fájdalommentes és folyamatos, ellenállás nélküli.</p> <p>III. A mozgás tehermentesített helyzetben, a gravitáció kikapcsolásával történik. A mozgás végtagsúlyterhelés mellett sem kivitelezhető, úgynevezett fogaskerék-tünet lép fel.</p> <p>IV. A mozgás jelentős fájdalommal jár, tehermentesítve is nehezen / sem kivitelezhető.</p>
Csukló, kéz	<p>I. A deformításokat a beteg aktívan tudja korrigálni.</p> <p>II. A deformítások passzívan korrigálhatók, és a beteg aktívan meg tudja tartani.</p> <p>III. A deformítások passzívan korrigálhatók, és a beteg aktívan nem tudja tartani.</p> <p>IV. A deformítások passzívan sem korrigálhatók.</p>
Boka, láb	<p>I. Funkciózavar, amelyet a beteg aktív izomerővel terhelés alatt (állás) tud korrigálni.</p> <p>II. Funkciózavar, amelyet a beteg tehermentesítve aktív izomerővel, terhelés alatt passzívan tud korrigálni.</p> <p>III. Fixált deformítás.</p>

7.2. táblázat. Kontraindikációk arthritisek esetén

<p>Vállízület</p> <ul style="list-style-type: none"> – III–IV. stádiumban a kompenzáció elhagyása – III–IV. stádiumban a súlyterhelés – a kar és nyak komplex, kombinált, dinamikus együttmozgásai – nagy amplitúdójú karkörzések 	<p>Könyök-alkar</p> <ul style="list-style-type: none"> – a könyök hajlítása supinált alkari helyzetben, erő ellenében – tenyértámasz – III–IV. stádiumban a kompenzáció elhagyása – súlyterhelés a III–IV. stádiumban
<p>Csukló-kéz</p> <ul style="list-style-type: none"> – a korrekció sorrendjének felcserélése – túlerőltetés, erőfogások gyakoroltatása szorítással – teljes ökölképzés (pl.: szivacsabda szorítása, gyurmázás) – a csukló és ujjak középhelyzetben túl történő dorsalextenziója – a radialdeviatio gyakoroltatása a neutrál helyzetben túl – az ujjak ulnardeviatiója a neutrál helyzetben túl – tenyértámasz (pl.: négykézláb) – a segédeszköz elhagyása, ha szüksége lenne rá 	<p>Csípőízület</p> <ul style="list-style-type: none"> – a guggolás gyakoroltatása – lépcsőn járás mint terápiás gyakorlat, mert a m. gluteus maximus feszülésével jelentősen nő az ízület terhelése, kompressziója – térdelőtámasz, négykézláb helyzetek végzése a gyakorlatok során – háton fekvő helyzetben nyújtott alsó végtag emelése, mivel a m. iliopsoas ebben a helyzetben nagymértékű kompressziót eredményez az ízületi felszíneken, így porckárosító hatással bír – futás, amelynek során a testsúly nyolcszorosa komprimálja az ízületi felszíneket

<p>Térdízület</p> <ul style="list-style-type: none"> – a guggolás gyakoroltatása – lépcsőn járás mint terápiás gyakorlat, mert a m. rectus femoris feszülésével jelentősen nő a patellofemorális ízület terhelése, kompressziója – térdelőtámasz, négykézláb helyzetek végzése a gyakorlatok során – szalaginstabilitás mellett a külső ortézis elhagyása a II. stádiumtól, – a térdet túlfeszítő gyakorlatok alkalmazása – térdrotatio testsúlyterhelés alatt 	<p>Boka-láb</p> <ul style="list-style-type: none"> – lábujjkarmolások gyakorlása, ami kialakíthatja, vagy tovább erősíti a flexorok zsugorodását, a hallux valgust és a kalapácsujjat – lábujjra állás terheléssel, – a szükséges talpbetét, cipő elhagyása – hegyes, szűk orrú cipő viselése
---	--

7.4. A gerincet érintő gyulladással járó kórképek mozgásterápiája

A hagyományos gyógytorna („conventional exercise”) gyakorlatai a gerinc mellett a nagyobb ízületek átmozgatására is helyezi a hangsúlyt, valamint a váll-vállöv és a csípő körüli izmok nyújtására és erősítésére. A felső és az alsó végtag analitikus és komplex mozgásainak kidolgozása, az izmok nyújthatóságának és erejének a növelése a fiziológiás szinergizmusok kialakítását szolgálja.

A léngzőtorna („breathing exercise”) kiemelten a gerinc és a mellkas ízületeinek, összeköttetéseinek mobilizálására szolgál, valamint a helyes légzési mechanika kialakítására. Az elongációval összekötött légzés megtanulása, a mellkas supero-anterior részének, illetve a bázisnak a tágítása, a törzs, a felső, valamint az alsó végtagok kontrollált és koordinált mozgásainak összehangolása a légzéssel, valamint a rekeszizom erősítése a mozgató és a respiratorikus rendszer összhangját biztosítják. A léngzőtornát a mellkas manuális mobilizációja egészíti ki, ez a bordák mozgásának manuális támogatását jelenti, amely hozzájárul a mellkaskiterés növekedéséhez, a gazdaságos légzés kialakításához.

A tartáskorrekció („global posture re-education”) szemléletmódjára épült mozgásterápia alapja, az SPA-ra jellemző tipikus ízület és izomtani változások biomechanikai elemzése. Az antigravitációs izmok erősítését célozza, „stretching” elemekkel ötvözi a gyakorlatanyagot. A törzs elongációja, az antigravitációs izmok működésének megérettetése, a medence antero-posterior irányú billentésének megtanulása, a különböző gerincszakaszok függetlenített és komplex mozgásainak kivitelezése jelenti ezt a zárt láncú komplex mozgásanyagot. A tartáskorrekció gyakorlatanyaga a scapulo-thoracalis és a pelvico-lumbalis szinergizmusok mellett a teljes izomlánc rendszer működésére alapoz.

7.5. Specifikus és aspecifikus deréktáji fájdalom háttere, következményei és kezelése

Derékfájdalom sokféle okból jelentkezik, melyeket két nagy csoportba (mechanikus és gyulladásos) sorolhatunk. A specifikus derékfájásra a gyanút az úgynevezett „vörös zászlók” hívják fel, melyek hatékony, betegség-specifikus kezelést igényelnek. Aspecifikus derékfájás minden derékfájás, mely nem mutat „vörös zászlók” jeleket, ezekben az esetekben a fájdalmat és gyulladást kell csökkenteni, gyorsan, eredményesen, esetleg 2-3 nap ágynyugalommal kiegészítve. A kezelési szempontokat a 7.3. táblázat foglalja össze.

7.3. táblázat. Prioritások és kontraindikációk gerincbetegségek esetén

	Cél	
	Mobilitás növelése (ízület- és izomdysfunctio esetén)	Stabilitás növelése (neurológiai dysfunctióval járó kórképek esetén)
	Izomdysbalance (agonista kontraktúra-antagonista gyengülés) Védekező fokozott izomtónus Discopathia Spondylarthrosis Scoliosis (funkcionális és strukturális) Spondylitis ankylopoetica	Discus hernia Spinalis stenosis Spondylolysis Spondylolysthesis Instabilitással járó arthritisek (sacroiliacalis régió) Osteoporosis
	Indikációk	Kontraindikációk a mozgásirányok szempontjából
Izomeredetű mechanikai fájdalom	bármilyen mozgásirány a fokozatosság elvét betartva	-
Kiszületi kompresszió	elongációval kombinált analitikus, majd kombinált flexio, lateralflexio és rotatio	fokozott lokális fájdalommal járó extensio, annak kombinációja a lokalizációval azonos oldali lateralflexióval és rotatióval
Radiculopathia	elongációval kombinált analitikus, majd kombinált flexio, lateralflexio és rotatio, amíg nem vált ki idegi tenziós tünetet	fokozott lokális vagy kisugárzó fájdalommal járó extensio, annak kombinációja a lokalizációval azonos oldali lateralflexióval és rotatióval
Discus hernia	elongációval kombinált analitikus, majd kombinált extensio, lateralflexio és rotatio, figyelni, hogy a fájdalom centralizált maradjon és csökkenjen	fokozott lokális vagy kisugárzó fájdalommal járó flexio, annak kombinációja a lokalizációval azonos / elmentéses (függ a herniáció helyétől és mértékétől) oldali lateralflexióval és rotatióval
Spondylolysis, spondylolisthesis	fájdalomhatárig minden mozgás, de főként stabilizálás	nagymértékű gerincmozgások, melyek fokozzák a lokális vagy provokálják a kisugárzó fájdalmat

7.6. Cervico-thoracalis problémák háttere és kezelése

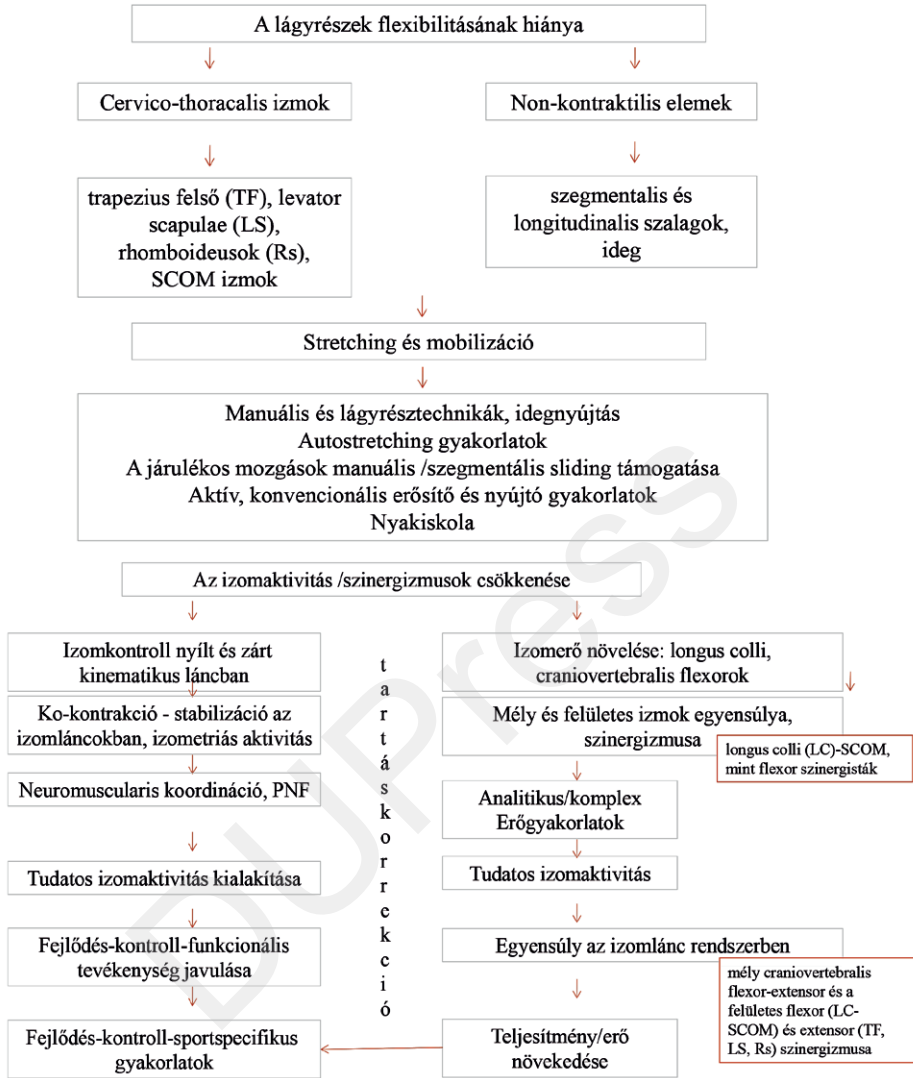
A probléma egyik fontos hátterét a lágyrészek (tok, szalag és izom) limitált nyújthatósága adja. Az ízületi tok, a szegmentális és longitudinális szalagok csökkent flexibilitása, esetleg adhezív változása fokozott ízületi kompressziót és csökkent, valamint fájdalmas mozgáspályát eredményezhet. Az előrehelyezett fej-nyak tartás és az extensor izmok kontraktúrája lokális, később kisugárzó fájdalmat is okozhatnak. Csökkent flexibilitás esetén a manuális mobilizáció technikáit kell szövetspecifikusan alkalmazni (ízületi mobilizáció, lágyrész-mobilizáció, idegcsúsztatás, stretching). Az izomaktivitás növelése érdekében analitikus (nyílt kinematikus láncú), majd komplex (zárt kinematikus láncú) gyakorlatokkal építjük fel a cervico-thoracalis szinergizmust, melynek kezelési algoritmusát a 7.1. ábra foglalja össze.

7.7. A scapulohumeralis problémák háttere és kezelése

A probléma hátterét ebben az esetben is a lágyrészek (glenohumeralis [GH] tok és szalagrendszer és a scapulohumeralis izmok) limitált nyújthatósága adja. Az GH ízületi tok posterior részének zsugorodása, a szalagok csökkent flexibilitása, esetleg adhezív változása fokozott ízületi kompressziót okoz a vállízületben és csökkent, valamint fájdalmas mozgáspályát eredményezhet. A kontraktúrából eredő izomszinergizmus változásának hátterében ki kell emelni a m. pectoralis minor, a m. levator scapulae és a rhomboideus izmok scapulára gyakorolt anterior irányba történő billenését, amely a vállízület esetében impingement szindrómát is okozhat. Az izomaktivitás növelése érdekében analitikus (nyílt kinematikus láncú), majd komplex (zárt kinematikus láncú) gyakorlatokkal építjük fel a scapulohumeralis szinergizmust. A váll-vállövi izmok egyensúlyának feltétele a posturalis kontroll, mivel a scapularis izmokat az erector spinae csoport stabilizálja aktivitás közben, valamint figyelni kell a m. latissimus dorsi-törzsizmok fascialis kapcsolatára.

7.8. Cervicobrachialgiával összefüggő problémák és kezelése

A nyaki gerinc funkcionális és strukturális elváltozásai nemcsak lokális, hanem a felső végtagba sugárzó fájdalmat is eredményezhetnek. Fontos a nyaki ízületi / lokális diszfunkciók elkülönítése az idegi problémáktól, alagút-szindrómák-



7.1. ábra. A cervico-thoracalis problémák kezelési algoritmus

tól és egyéb lágyrészelváltozásoktól. A mozgásterápiás vizsgálat alapján differenciálható az adott, érintett ideg, majd annak a mobilizálása kiegészítheti a felső quadránsra vonatkozó mozgásterápiát.

7.9. Tendinitis, bursitis, capsulitis

Fontos elkülöníteni a Cyriax-i elvek alapján, hogy milyen szöveti károsodás (kapszuláris-nem kontraktilis vagy izom / miogén-kontraktilis) okozza a mozgás beszűkülését. A gyakori lágyrészváltozások kezelését a 7.4. táblázat foglalja össze.

7.4. táblázat. Tendinitis, bursitis fizioterápiás kezelése

Akut szak teendők

- pozicionálás, nyugalomba helyezés annak érdekében, hogy a lágyrészfeszülésből, kompresszióból adódó fájdalom mérséklődjön
- fájdalomcsillapítás, gyulladáscsökkentés gyógyszeresen és krioterápia alkalmazásával. A jégzselé használata során ügyelni kell az időtartamra, legalább 15-20 percig, naponta akár többször is alkalmazható
- óvatos, passzív kímogatás, ügyelve arra, hogy a fájdalom ne fokozódjon, izometriás gyakorlatok

Szubakut szak teendők

- ízületi tractio és csúsztatás alkalmazása, enyhe oszcillációval kiegészítve
- passzív lágyrésznyújtás – inga- / hintagyakorlatok, a gravitáció és a végtagsúly kihasználásával a tractio érdekében
- UH-kezelés a lágyrészeken
- vezetett aktív mozgás, rövid teherkarral
- mobilizációs technikák: masszázs, lágyrész-mobilizáció, stretching

Krónikus szak teendők

- passzív ízületi mobilizáció, ameddig a kapszuláris tényező jelen van, és befolyásolja a mozgáspályát, valamint a véghelyzet érzetet
- iszappakolás, UH-kezelés
- vízben végzett mozgás
- célzott mozgásterápia: kezdetben analitikus, majd komplex szinergista funkciók kidolgozása az érintett ízület körül, autostretching gyakorlatok tanítása
- koordináció fejlesztése, tartáskorrekció

7.10. Osteoporosis

Az osteoporosis gyógytorna általános szempontjai:

- a medence beállítása, a fiziológiás görbületek megőrzése, helyreállítása, tartáskorrekció,
- a deformitások lehetőség szerinti korrekciója,
- az izomegyensúly felborulásának megakadályozása vagy javítása,
- a harmonikus izomzat kialakítása a csonttörés megelőzése érdekében,

- egyensúly- és koordinációs gyakorlatok az elesés megelőzése érdekében,
- testsúlyterheléses és súlyzós gyakorlatok a csonttömeg növelése érdekében,
- állóképesség javítása (nordic walking, úszás, kerékpár),
- légzőtorna,
- segédeszközzel való ellátás: csípővédő nadrág, fűző, járókeret, bot.

Irodalom

1. Némethné Gy. Zs.: Gyógytorna. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 319–344.

8. A rehabilitáció elvei és gyakorlata reumatológiai kórképekben

VEKERDY-NAGY ZSUZSANNA

8.1. A rehabilitáció általános fogalmai

A rehabilitáció során – amely egy átfogó tevékenység és számos egymással összefüggő dimenziója van – arra törekszünk, hogy a fogyatékos vagy a fogyatékoság szempontjából veszélyeztetett személy számára környezetével összhangban a leoptimalisabb tevékenykedés elérését segítsük. Rendkívül fontos annak megértése, hogy a rehabilitációs tennivalók alapvetően a funkciózavar(ok) jellegzetességeihez kapcsolódnak, kevésbé az alapbetegségekhez. A cél minden esetben a minél teljesebb mobilitás és önállóság, ezáltal a természetes életközösségekben az optimális tevékenykedés elérése, ami az egyén életminőségét is javítja.

Az átfogó rehabilitáció rendszerében tehát orvosi, foglalkoztatási, pedagógiai és szociális elemek vannak. A jelen jegyzet célja szerint elsősorban és csaknem kizárólag az egészségügyi vonatkozásokkal foglalkozunk, azon belül is a szűkebb területhez, a reumatológiai betegségekből adódó funkciózavarokhoz kapcsolódó rehabilitációs tennivalókkal. Azonban ezek megértéséhez feltétlenül szükséges néhány általános ismeret és fogalom elsajátítása, amelyeket az alábbiakban foglalunk össze.

Orvosi rehabilitáción értjük azt a tevékenységet, amelyet az orvostudomány saját eszközeivel (diagnosztika, terápia, prevenció, gondozás) nyújt a fogyatékos személyeknek, hogy meglévő képességeik fejlesztésével önállóságukat részben vagy egészben visszanyerjék, és képessé váljanak a családba, munkahelyre, társadalomba való beilleszkedésre. Lényege tehát a meglévő funkciók és a teljesítőképesség pontos megítélése (állapotfelmérés), kompenzatorikus fejlesztése és tréningje, valamint az egyén segítő eszközökkel való ellátása, amennyiben ezek bármelyike segíti a személyt önálló tevékenységek végzésében.

A rehabilitációs medicina az orvostudomány egyik önálló, szemléletében egyetemes, interdiszciplináris klinikai szakterülete. Tevékenysége az egészségkárosodás miatt fizikailag (testileg) fogyatékos vagy a fogyatékoság szempontjából fokozottan veszélyeztetett személyek funkcióképességének optimalizálására irányul. A képességek fejlesztése a környezettel való kölcsönhatás figyelembevételével, specifikus módszerek alkalmazásával, multiprofessionális teammunka

formájában történik, reálisan kitűzhető rehabilitációs cél(ok) érdekében, építve a páciens tevőleges részvételére a rehabilitációs program során. A kórház-tól a lakóhelyközeli ellátásig az ellátórendszer minden szintjén szolgáltatható. Szubspecialitások formájában is megjelenik.

8.2. Reumatológiai betegségekben várható rehabilitációs szükségletek

A reumatológiai betegségekkel összefüggő rehabilitációs szükségletek általában a betegek panaszaiból, a betegségek okozta funkciózavarokból adódnak. A fájdalom, a beszűkült mozgáspályák akadályozzák a betegek életét, vagyis nemcsak a mindennapi élettevékenységekben adódnak nehézségeik, de részvételük a társadalomban is gátolt, rontva ezzel az életminőséget. Az egészségügyben nyújtható rehabilitáció multidiszciplináris teammunkában folyó tevékenység, amelyben a páciens tevőleges részvétele elengedhetetlen. A folyamat során a betegek oktatása kap hangsúlyt, hiszen minden tevékenység arra irányul, hogy a páciens megértse, hogy panaszainak, tüneteinek és ebből eredő problémáinak orvoslásában saját maga mit tehet. Tehát a rehabilitációs folyamatban az aktív terápiáknak és a tanulási folyamatnak van prioritása, a reumatológiai betegek körében népszerű fizioterápiás (passzív) kezelések szerepe kiegészíti a terápiás palettát.

A rehabilitáció során arra kell törekednünk, hogy a tevékenykedés optimalizálását segítsük. Nagyon fontos a rehabilitációs folyamat időzítése a betegségek aktivitásához igazítva. Az utóbbi évtizedekben publikált klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a multidiszciplináris teammunkában végzett programoknak van mérhető jótékony hatásuk számos reumatológiai betegség okozta funkciózavarban. Betegoktató programok segítségével lehet tudatosítani a legfontosabb tennivalókat a beteggel. A problémaorientált tanulási módszerek terjedése nemcsak a felsőoktatásban jellemző, de a betegedukációt is áthatja. A krónikus betegek számára létfontosságú, hogy megtanulják, hogyan lehet legoptimálisabban együtt élni a saját betegségükkel, tevékenykedési korlátaikkal, és hogyan kerülhetik el állapotuk rosszabbodását. Mindez azért lényeges, mert akár kórházi körülmények között (fekvőbeteg-ellátásban) akár járóbetegként részesülnek rehabilitációs ellátásban, a programok során kell megtanulniuk az otthonukban folyamatosan végzendő feladatokat. Ebben a mozgási aktivitások formái, ritmusa, gyakorisága mellett a pihenések és a napi aktivitás aránya, a megfelelő formájú (ergonomikus) berendezések megismerése, a segítő technológiák és sínek, illetve ortézisek alkalmazása, a táplálkozás és a testtömegkontroll egyedi sajátosságainak ismerete egyaránt szerepelnek. A rehabilitációs tevékenység kulcsfontosságú mo-

mentuma az a tanulási folyamat, amely egyénre szabottan megy végbe, és amely képessé teszi a beteget arra, hogy tudatosan alkalmazza a megtanultakat.

A reumatológiai betegségek talaján kialakuló funkciózavarok döntően a fizikai aktivitást befolyásolják, nagyon ritkán érintik a beszédet vagy a kognitív funkciókat. Ugyanakkor a betegségek nagy fájdalommal járhatnak, többségük progresszív jellegű, egyesek szisztémásak. Torzulások alakulnak ki az évek múltával, mindezek fokozatosan beszűkíthetik a betegek életterét. Nagyon sokan nehezen képesek megbirkózni a krónikus betegség okozta terhekkkel. A rehabilitációs tevékenység során a pszichológiai segítség nyújtása nem nélkülözhető. A betegek együttműködésének megnyerésében is fontos szerepe lehet a pszichoterápiának. Gyakran van szükség a foglalkoztatással kapcsolatos tanácsokra, más tevékenységre történő átképzés előkészítésére, illetve különféle szociális segítő tevékenységekre is.

A betegek és a rehabilitációs team tagjai számára egyaránt fontos a rehabilitáció során elért eredmények minél objektívebb mérése. A változások nyomon követése három területen szükséges: 1. funkcionális státus; 2. mentális egészség; 3. betegségaktivitás.

Funkcionális státus: globális és specifikus funkcionális skálákkal történik. A legátfogóbb funkcionális státust leíró rendszer az FNO („A funkcióképesség, fogyatékoság és egészség nemzetközi osztályozása” az Egészségügyi Világszervezet [WHO] által kiadott besoroló rendszer). Az FNO-ban mód nyílik a testi struktúrák (s jelzés), a testi funkciók (b jelzés), valamint a tevékenységek és részvétel (d jelzés) mellett a környezeti tényezők (e jelzés) leírására is. A felsorolt betűjelzések mellett számsorokkal lehet a problémákat specifikálni, akár csak a BNO rendszerben. Az FNO azonban a súlyosság megítélésére is alkalmas 5 fokozatú minősítők alapján, amivel az adott funkció / tevékenység veszteségének mértéke is megíthető. A környezeti tényezők esetében a segítő faktorok pozitív jelzéssel szerepelnek. A WHO munkacsoportjai összeállítottak a leggyakoribb állapotokra ún. core set sorokat a jellemző FNO tételekből. A jelen jegyzet tárgyát képező betegségekkel kapcsolatosan létezik muszkuloszkeletális (általános), osteoarthritis, rheumatoid arthritis, derékfájás, spondylitis ankylopoetica, osteoporosis, krónikus fájdalom szindróma és akut arthritis core set – mindegyikből van rövidített és kiterjesztett változat (<http://www.icf-core-sets.org>). A besoroló rendszer a mindennapi rehabilitációs gyakorlatban használatos a fekvőbeteg ellátásban. A jellemző FNO tételeket a Rehabilitációs Ellátási Programok (REP) rendszerében részben kötelezően alkalmazandó, részben opcionális, az adott páciensre egyedileg jellemző FNO tételek minősítésével írhatjuk le a rehabilitációs program kezdetén és végén. Az egyes kórképek részletes tárgyalásánál erre kitérünk.

A globális skálák közül a FIM (Functional Independent Measure) és a Barthel-index a legelterjedtebbek. A FIM-nek összesen 18 tétele van, ezekből az első 13 az ún. motoros, míg a 14–18 sz. tétele az ún. kognitív csoportot alkotja. A REP rendszerben mindkettő megadása kötelező a fekvőbeteg rehabilitációs ellátásokban felvételkor és távozáskor. A mobilitás értékelésére elterjedtek a járástesztek: a 6 perces járásteszt mellett a 3 perces és a 10 méteres járástesztek alkalmazhatók a járásképeség megítélésére, az idősebb korosztályban a Timed Up and Go (TUG) teszt használatos. A specifikus skálák az alapbetegségből adódó jellegzetes funkciózavarokat írják le, így más skála használatos például az RA-nál, mint az SPA-ban. Általában azonban az ízületi mozgástartomány mérése, az izomerő (BMC – British Medical Council ajánlás alapján), az izomtónus (Ashworth-skála, vagy annak módosított változata – MAS) és a koordináció vizsgálata minden betegség esetében informatív. A fájdalom mértékének megítélésére és a változások nyomon követésére a vizuális analóg skálát (VAS) használjuk, amely ugyan szubjektív, mint ahogyan a fájdalom megélése is az, de jól tükrözi a betegek jellemző fájdalomszintet.

A mentális egészség megítélésére pszichológiai kérdőívek, a betegségteher-index és az életminőséget (egészségi állapotot) felmérő módszerek mentális egészségre vonatkozó tételei szolgálnak. A leggyakrabban használt SF-36 skálának a nyolc tételtípusából négy a mentális, négy a fizikai egészség területével foglalkozik.

A betegségaktivitás nyomon követésére laboratóriumi és képalkotó eljárások és a reumatológiai vizsgálatok egyéb módszerei szolgálnak.

8.3. Gyulladásos betegségek: rheumatoid arthritis

A gyulladásos eredetű betegségek jellegzetes típusa a rheumatoid arthritis (RA), ezért az alapokat e kórképen keresztül mutatjuk be. Az FNO rendszerben az RA-s betegek funkcionális állapotát leíró tételek: b280 (fájdalom érzete), b710 (ízületek mozgási funkciói), b780 (izomerő funkciók) mellett kötelezően nyilatkoznunk kell a járás (d450) és az öltözködés (d540) tevékenységekről. Ezek mellett számos egyéb terület leírható mind a testi funkciók, mind a tevékenységek és a részvétel korlátozottsága esetén. Az FIM skálán túl a betegség-specifikus tesztek közül a DAS28, a HAQ, a WOMAC vagy háti érintettségénél a Roland-Morris kérdőív is használható. A fájdalom mértékének követésére a b280 FNO tétel mellett a VAS alkalmas.

A terápiás tevékenység során a betegedukáció különös hangsúlyt kap. A nyugalom / pihentetés és az energiákkal való takarékoskodás rendkívül lényeges, főleg ha az ízületekben aktív gyulladás zajlik – ilyenkor elsősorban az ízület pihentetése, hűtése (jegelés) fontos, gyulladást fokozó kezelés alkalmazása nem megengedett. Ugyanakkor a tartós nyugalmi helyzet kerülendő az inaktivitás káros következményei miatt. Egyes vizsgálatok kimutatták, hogy a két hétnél hosszabb ideig tartó ágyban fekvés során naponta 1–1,5%-kal csökken a betegek ereje. Ennek ellentétére is figyelniünk kell, mert ha naponta legalább 30 percet pihenünk, elkerülhetjük a túlfáradásból adódó komplikációkat. Arra kell tehát megtanítani minden beteget, hogy megtalálja a számára optimális napi aktivitás mértékét energiájának megőrzése érdekében. Ebben a folyamatban az egész rehabilitációs team segíti a beteget, de saját magának kell megéreznie és megértenie a relatív pihenés fogalmát.

Fizioterápiás eljárások közül a beteg aktív részvételével zajló célirányos gyógytorna az elsődleges. Az aktivizáló gyógytorna száraz és vízi közegben végezve egyaránt hatásos az aerob kapacitások javítására is, különösen izomerősítő gyakorlatokkal kombináltan. A kéztorna hatásosságával kapcsolatban kevésbé egyértelmű a szakirodalom állásfoglalása. A dinamikus, aktivizáló, otthon végzett gyakorlás (pl. szobakerékpár) jótékony hatását a fáradtságérzetre és az életminőségre többen bizonyították.

A passzív fizioterápiás eljárások közül az ultrahang, a kislefrekvenciás lézerkezelés és a paraffinpakolás lehet eredményes a kézfunkciókra, míg a hideg / meleg kezelések nem hoznak jelentős változást a fájdalom vagy a funkciók terén.

A balneoterápiával kapcsolatosan fájdalomcsökkentő és funkciójavító hatást írtak le (iszap, kénes pakolás).

Ami a segédeszközöket illeti, az RA-s betegeknél leggyakrabban a kezeken, a lábakon és a vállban alakulnak ki deformitások. Gondosan mérlegelni kell, milyen célra van szüksége a betegnek ortézisre, például láb plantarflexió „esés” megakadályozására vagy fájdalomcsillapítás miatt. Az ízületek mozgástatómá nyának megőrzésétől függ a betegek önellátó képessége. A megfelelő ortézisek kiválasztásában a rehabilitációs szakorvos segítségére van a gyógytornász, az ortopéd műszerész és a beteg.

Felső végtag: a legjellegzetesebb deformitások a kézen, az ujjakon mutatkoznak, az ún. „gomblyuk” és a „hattyúnyak” deformitások, amelyek kialakulásának megakadályozására (prevenció), illetve korrekciójára, valamint fájdalomcsillapítás céljából alkalmazhatók speciális sínek, bár ezek hatásosságáról megoszlanak a vélemények. Az erőltetett használat kerülésében segíthetnek, növelhetik a betegek komfortérzetét.

Alsó végtag: a lábak deformitásai igen változatosak lehetnek, leginkább speciálisan kiképzett belsővel rendelkező gyógycipők alkalmasak viselőik fájdalomának enyhítésére, illetve a deformítások ellenére a járóképesség fenntartására. Esetenként speciális műanyag sínek és betétek is kerülhetnek a cipőbe. Az ortézisek merevebbek, velük jobb biomechanikai hatást lehet elérni, gyakran azonban kényelmetlenségük miatt viselésüket rosszul tűrik a betegek. Ugyanakkor a fájdalom elkerülésére / csökkentésére alkalmazásuk indokolt. Esetenként a cipőbetétek is elegendőek – ez egyénileg mérlegelendő.

Az RA-s betegek hasonlóan más, ízületi deformításokkal járó betegségben szenvedőkhöz a rehabilitáció során segítségre szorulhatnak olyan tevékenységek megtanulásában vagy fenntartásában, mint a gépkocsi vezetése. A fogás, a manipulációs készség, a szorítóerő csökkenése, az általános erőnlét gyengülése, a gerincmozgások beszűkülése (tolatás!) speciális adaptív eszközök elhelyezését teheti szükségessé a gépkocsiban, amelyek kiválasztásában a rehabilitációs team ergoterapeuta tagja lehet a gépkocsi-adaptációt végzők segítségével. Az egészségügyi team a transzferek megoldásában (ki- és beszállás, kerekesszék használata esetén az átülés), a kerekesszék elhelyezése a gépkocsiban, a jármű kormányának, nyitó / záró rendszerének kialakításához tud tanácsot adni és a pácienssel a megfelelő mozgásokat begyakoroltatni.

A különféle *diéták* elterjedtek az RA-s betegek körében, azonban egyik módzatra nézve sincs bizonyíték annak hatásosságára. Ugyanakkor a tudatos testtömegkontroll segít elkerülni a túlzott fogyást vagy hízást, ami a napi aktivitásra előnyösen hat.

8.4. Jellegzetességek más eredetű gyulladásoos betegségekben

8.4.1. *Arthritis psoriatica*

Ebben a betegségben a bőrelváltozások jelenléte miatt a hidroterápiás eljárások egy része nem alkalmazható, illetve a psoriasisos bőrfolyamat egyidejű kezelése miatt a fizioterápiás eljárásokat ki kell egészíteni például speciális balneoterápiával, fényterápiával. Arthritis psoriaticában a depresszióra való hajlam gyakoribb, nagyobb az esélye annak, hogy pszichiáter bevonása is szükséges, és érellyes antidepressziós kezelésre is sor kerülhet.

8.4.2. *Spondylitis ankylopoetica (SPA)*

A betegek funkcionális vizsgálatára a BASFI és a BASDAI kérdőívek specifikusan kerültek összeállításra, egyebekben az RA-nál leírtakat alkalmazzuk.

Az SPA kezelésében áttörést jelentő biológiai terápia bevezetése drámaian megváltoztatta a betegség lefolyását – a felfedezéstől tartós tünetmentes időszakot biztosítva a betegek számára. A gerincmozgások teljes elmerevedésének ütemében korábban a gyakorlatoknak volt egyedül valamelyes szerepe. A TNF-antagonista terápia bevezetését követően a fizikai tréning fontossága nem csökkent, amint azt az EULAR és az ASAS ajánlásából is láthatjuk.

A testkontroll megtanulására, a globális tartási reedukációs technikák elsajátítására irányuló új megközelítés elsősorban a betegoktatás speciális, individualizált megközelítésével otthoni gyakorlásra, testsématurdat elsajátítására készíti fel a betegeket. Ezt a terápiás módozatot támogatja a szakirodalom a legegységesebben. A fájdalom és a gerincmozgások beszűkülésének progressziója kevésbé, a fizikai aktivitás nagyobb mértékben javul általa. Az SPA-s betegek számára a víz alatti torna különösen jó hatású, a balneoterápiás programok jó kiegészítő kezelési lehetőséget biztosíthatnak, de utóbbira nincsenek egyértelmű ajánlások.

8.5. Degeneratív betegségek

A degeneratív ízületi betegségek (osteoarthritis), függetlenül attól, hogy elsődleges vagy másodlagos folyamatról van-e szó, hasonló funkciózavarokat okoznak, így a rehabilitációs feladatok is azonosak. Szemben az RA-nál leírtakkal, elsősorban a nagyízületeket érintik. Tekintve, hogy az egyes ízületek érintettségekor lehetnek eltérések a rehabilitáció során alkalmazott segítő eszközökben, a gyógytorna és az ergoterápia során szükséges fő irányokban, így az osteoarthritis betegek rehabilitációs jellemzőit a három nagyízület (csípő, térd és váll) és a gerinc specialitásaira bontva tárgyaljuk.

Az osteoarthritis (OA; artrózis) beteg legfőbb panasza a fájdalom, mégpedig a mechanikai fájdalom, ami mozgás, járás, hosszabb állás, tehát fokozottabb fizikai terhelés során jelentkezik, és nyugalomban szinte azonnal enyhül vagy teljesen meg is szűnik. A másik jelentős problémát a fokozatosan kialakuló deformitások okozzák. A gerinc deformitásai közül az antalgias tartás, a gerinc görbületeinek megváltozása ad információt. A csontok deformitásai, végtaghossz-különbségek, az izmok feszessége, atrofija szintén anatómiai elváltozásokat okoz. Az előbbi két tünet, illetve elváltozás együttesen vezet funkciózavarokhoz, amelyek már a betegek mindennapi életét, munkavégző képességét és így általános jóllétét hátrányosan érintik.

Az OA-s betegek esetében a funkciók felmérése az RA-nál leírtakhoz hasonló. Az FNO rendszerben a fájdalom (b280), az ízületi mobilitás (b710), az izomerő

(b760) mellett a járással (d450) az alsó, míg az öltözködéssel (d540), a kéz és karhasználattal (d445) a felső végtagok funkciózavara jellemezhető. Az FIM (főleg a motoros), a járástesztek, a TUG és a fájdalom mértékének VAS-skálával mérése, az ROM megítélése a problémás ízületekben a rutinvizsgálat részét képezik mind a rehabilitációs program kezdetekor, mind a folyamat nyomon követése során.

A terápiás lehetőségek között kiemelt szerepe van a betegoktatásnak és az aktív gyógytornának. A gyógytorna egyénre szabott (szelektív izomerősítés, ütemezés, mérték) formában a leghatásosabb, az OA-s betegek esetében a víz alatt végzett gyakorlatoknak kifejezett fájdalomcsillapító hatásuk van (térd, csípő), a balneoterápiának ehhez képest is előnyösebb hatását írták le. A szárazon végzett aerob kapacitást növelő tréning az izomzat erősítése révén a funkciók javulását eredményezheti.

A passzív eljárások közül a trakció (húzókezelés) a kötőszöveti letapadások mérséklésével, a víz (gyógyvíz) hatásaival kiegészülve az OA-val érintett testtájtól függetlenül jó fájdalomcsillapító hatású. A termikus kezelések hatásáról megoszlanak a vélemények – kéz érintettségénél a paraffinpakolások jó hatásúak a fájdalom mérséklésére, a térdosteoarthritisben a jeges pakolások alkalmasak, míg az UH-kezelés hatásossága megkérdőjelezhető, akárcsak a mágnes kezelésé. A kis- és középfrekvenciás eljárások közül a stabil galván fájdalomcsillapító hatása a gyakorlatban elterjedt, főleg gyógyszerek bevitelére fájdalomcsillapítás céljából (térdízületnél főként).

A *térdízület* rehabilitáció szempontjából különösen fontos sajátossága, hogy viszonylag kis tengelyeltérés (15 fokot meghaladó flexiós vagy 10 foknál nagyobb valgus állás) jelentősen megnöveli a járással kapcsolatos energiárfordítást, és a helytelen terhelési tengely miatt további komplikációkkal fenyeget a járásképeséget illetően.

Betegoktatás: A térdízület kímélete szempontjából a legfontosabb tényező a testtömegfelesleg elkerülése, obezitás esetén a túlsúlytól meg kell szabadulni ahhoz, hogy a terhelhetőséget megfelelően lehessen növelni. Az összefüggés megértetése és a fogyás, erősítő tréning megkezdése komoly együttműködést kíván a betegtől. Ezen túlmenően a térdízületet kímélő testhelyzetek megtanulása képezi az alapját egy sikeres rehabilitációs programnak.

A térdízületre a szelektív gyógytorna (kiemelten a kvadriceps erősítés) a funkciók javításában, míg a balneoterápia, a direkt kontaktot jelentő iszappakolások és a gyógyszerbevitelre alkalmas iontoforézis pakolás előnyös hatású főleg a fájdalom csökkentésében. A TENS-kezelés, a stabil galván fájdalomcsillapító hatásáról vannak megbízható szakirodalmi adatok, bár a placebo effektusnak is jelentősége van. A TENS előnye, hogy otthoni alkalmazása is lehetséges.

Ergoterápia: a betegoktatás során az ízületvédelem szabályainak elsajátítását jelenti a beteg számára. Elsősorban az ergonómiai szempontoknak megfelelő ülő- és fekvőalkalmatosság kiválasztása (alacsony szék, fekhely kerülése), a hosszabbított nyelű eszközök használata (a térdelés, guggolás kerülése), megfelelő pozitúra a napi tevékenységek során (pl. a keresztbe tett lábakkal történő ülés és a tartós statikus helyzetek kerülése, mint pl. az állás vagy hajlított térdrel ülés), megfelelő cipő viselése (a magas és vékony sarkú cipők kerülése).

Ortézisek és segítő technológiák: a járást, önellátást segítik a térdosteoarthritises, illetve arthrodézisen átesett, „merev térdű” betegek számára. Ezek közül kiemelést érdemel a talpbetét, a rögzítő ortézisek, WC-magasító, fürdőkádülőke és a támbot. A rollátor elsősorban a beltéri és a kisebb (200–300 méteren belüli) közlekedésben jelent segítséget, jobban megoszlik a kétkezes támaszkodás során a teherviselés, valamint a rollátor alkalmas arra, hogy befékezett állapotban ráüljenek, így pihenőt lehet tartani. Nagyobb távolságokra gépkocsival vagy utcai elektromos mopeddel lehet a közlekedést megoldani.

A *csípőízület* igen stabil ízületünk, azonban a felegyenesedéssel járó biomechanikai változások folytán szerepe a talajerőknek a lábról (boka) a gerincre vezetésében nagyon sajátos. Éppen ezért a másodlagos osteoarthritisek jelentős részének nem traumás az eredete, hanem rossz tartási viszonyok, helytelen terhelés (túlfáradás, túleröltetés) miatt keletkeznek. A következményes funkciózavarok nagyon kellemetlenül érintik a mindennapi élettevékenységeket: járást (főleg hosszabb távon a gyaloglást), lépcsózást (főként felfelé), zokni / harisnya / cipő felvételét, a fürdést (fürdőkád ki- és belépés) és jelentős fájdalommal járhatnak. A rehabilitációs terv összeállításához fontos tisztázni, hogy:

- Milyen eredetű az osteoarthritis, és mióta áll fenn? Továbbá csak a csípőízületet (egy vagy két oldalon) vagy a gerincet, a térdet vagy egyéb területet is érinti a folyamat?
- Van-e végtagrövidülés, aszimmetria?
- Melyek a vezető következményes funkciózavarok?

Betegoktatás: a betegek életmódjának, szokásainak megismerése és azokon való észszerű módosítás a csípőosteoarthritis kialakulását meg is előzheti, ha a potenciális kiváltó okok, betegségek megjelenésekor gondolunk ezekre. Elsősorban a gyermekkorban kezdődő csípőficam, valamint dysplasia, Perthes-kór, epiphyseolysis kezelésekor, illetve a gyermekkorban e betegségek miatt szükséges rehabilitáció során lehet megalapozni a későbbi életkorra a másodlagos csípőosteoarthritis prevencióját. A testtömegkontroll, a csípőt erőltető fizikai aktivitás elkerülése mindenkinek ajánlott, akinél különféle okok miatt a csípő-

ízület normálistól eltérő terhelési viszonyára derül fény bármilyen életkorban. Az osteoarthritis első tüneteinek megjelenése után is sokat tehet a beteg a progresszió lassítására. Az előrehaladott osteoarthritisben szerencsés esetben kellő időben végezhető endoprotetizálás. A műtét előtt és után is számos életmódbeli és mozgások kivitelezésére, terhelésre vonatkozó szabályt kell a betegnek ismernie, hogy a további komplikációkat, beleértve a beteg magatartásával összefüggő műtéti szövődményeket is, elkerülje.

Ergoterápia és gyógyászati segédeszközök. Az ergoterápia során elsősorban a mindennapi élettevékenységekben a beteg számára problémát jelentő funkciózavarok megoldására segítő eszközök ajánlása és azok használatának gyakorlaltatása történik. Az ergoterápiás foglalkozások során tanulhatja meg a beteg a legmegfelelőbb ülést, illetve felülést, felállást, az egyéb helyzetváltoztatásokat, tárgyak le- és felvételét. Tanácsot kaphat segítő eszközökre (WC-magasító, zoknihúzó stb.), valamint lakásában, munkahelyén az ergonómikus ülőalkalmatosságra vonatkozóan. A rehabilitációs és más szakorvosok irányításával kiválasztásra kerülhetnek a megfelelő eszközök, mint például gyógycipő, különféle ortézisek. A mobilitáshoz a rehabilitációs team a beteggel közösen ki tudja választani a megfelelő segédeszközöket beltéri és kültéri használatra. A támbot vagy a rollátor beltérre, kisebb távolságra általában elegendő. Közlekedéshez, nagyobb távolságra az elektromos moped válhat szükségessé.

Az egyénre szabott gyógytorna és a víz alatti torna csípő OA-ban az ízületek körüli izomzat erősítésével funkciójavító és fájdalomcsillapító hatású. A csípő-ízület – főként nagyobb testtömeggel rendelkező betegekben – a fizikai eljárásokkal nehezebben megközelíthető, mint a térd. Húzókezelés a kontraktúra profilaxisban eredményes lehet. Ultrahang és lézerkezeléssel kapcsolatban nincsenek meggyőző adatok. A balneoterápia fájdalomcsillapító hatásáról kedvezőek a tapasztalatok.

A vállízületben az elfajulások leggyakrabban másodlagosan, a vállat ért mikrotraumák, direkt és indirekt sérülések, valamint gyulladásos folyamatok következtében alakulnak ki. Az ízületet ért sérülések, hőhatások kiválthatják a synovia reakcióját, ami letapadásokat okozva igen gyorsan fájdalmassá válhat, és jelentős mozgáskorlátozottságot okozhat, kialakítva a „befagyott” váll jelenségét. Nagy terhet ró a vállízületre a tartósan fej felett végzett munka, pl. a mennyezet festése, szerelőaknában végzett autójavítás stb. A leggyakrabban a vállízületben keletkezik ficam. A súlyos és jelentős deformitáshoz vezető vállosteoarthritis többnyire traumás, esetleg hormonális eredetű. Szerepet játszhat kialakulásban a humerusfej különböző etiológiájú aszeptikus nekrozisa. Főleg időskorban fordul elő, és számottevő oldalkülönbség nem mutatható ki. Nemegyszer a degeneratív

nyaki discus okozta irradiáló fájdalmak miatt vállízületi kényszertartás alakul ki, ami a későbbiekben rögzül. Hemiplég és infarktusos betegeknél is az immobilizáció játszik szerepet az adhezív capsulitisben. A nagyfokú, minden irányban korlátozott vállmozgás a beteg számára komoly funkciózavart jelenthet, esetenként fogyatékosághoz vezethet. Önellátását, öltözködését, tisztálkodását, étkezését korlátozza.

Betegoktatás: az elsődleges cél a vállízület sajátosságainak megértetése, már fiatal korban annak kíméletére tanítás (elsődleges prevenció). A vállízületi osteoarthritis szempontjából veszélyeztető foglalkozás helyett más tevékenységet kell javasolni a betegnek, ha már kialakulóban van, de még nem nagyfokú a degeneratív folyamat. Súlyos esetben a további komplikációk kivédésében segíthetünk.

Gyógytorna során intenzív mozgásterápiát kell alkalmazni, mindig relaxált helyzetből indítva. Ergoterápia során a legfontosabb az ún. önnyújtás megtanítása (a kar stabilizálása mellett a test elmozdulásával végzett stretching), valamint a mobilizációs technikák közül a váll kilazításának az elsajátíttatása (hason fekve könyöktámasz, a súlyt a karok közé engedi a beteg, vagy az asztal mellett ülve, az érintett kar az asztalon és lassan csúsztatja előre a karját).

A fizioterápiás eljárások közül az interferenciaáram kezelés a váll közüli lágyrészek fájdalmát csökkentheti, az ultrahangkezeléssel kapcsolatban ellentmondóak a megfigyelések, a lézerbesugárzáshoz hasonlóan.

Pszichés és egyéb segítség: a vállízületi fájdalom jelentős mértékben ronthatja a betegek életminőségét, ennek feldolgozásában szükséges lehet a pszichológus segítsége. Sokaknak foglalkozást vagy munkahelyet kell változtatniuk a betegség miatt, aminek az előkészítése a rehabilitációs team segítségével történhet.

A gerinc fájdalommal, mozgásbeszűküléssel, reaktív gyulladással, meszesedéssel járó elváltozásai a spondylosis és a spondylartrózis. A discus intervertebralisok degenerációja porckorongsérvet és neurológiai tüneteket okozhat. Spondylosisban a gerinc funkcionális egysége megbomlik. A csigolyák, a porckorong, a kisízületek, a szalag és izomrendszer bármely képletének megváltozása az összes többi képlet változását idézi elő, ami a szegmentum, és ezen keresztül a gerinc stabilitását rontja. A betegség csak ritkán vezet fogyatékosághoz, azonban a gazdasági és társadalmi kihatása jelentős. Az egészségügyi szolgáltatások költségén túl elsősorban a munkából való kiesés és a különböző segélyekre kifizetett összegek jelentősek.

Betegoktatás: a gerinc speciális szerepet tölt be a függőleges testhelyezethez történő alkalmazkodásban. Már kisgyermekkorától előfordulnak olyan strukturális elváltozások (scoliosis, kyphosis), amelyek a felnőtté válást követően

a spondylosis kialakulásának veszélyét hordozzák. A prevenciónak, ami a helyes ülés, állás, illetve ezen statikai helyzetekben a helyes tartás ismeretén alapszik, a jelentősége nem hangsúlyozható eléggé. Az ülő életmód, az ergonómiai szempontból nem megfelelő iskolai padok és munkahelyi székek civilizációs ártalomként fokozzák a másodlagos degeneratív gerincbetegségek kialakulásának kockázatát. A betegek elemi érdeke a helyes tartás megtanulása, a napi mozgások rendszeres beiktatása az életükbe. A gerincbetegekkel foglalkozó rehabilitációs team minden tagjának legfontosabb feladata ezen ismeretek elsajátításának segítése.

Ergoterápia: a gerinciskola elméleti és gyakorlati alkalmazását jelenti. Ennek keretében kell a betegnek megtanulnia mindazokat az ismereteket, amelyek segítik őt a fájdalom elkerülésében és a betegséggel való megküzdésben. Főbb elemei:

- a degeneratív gerincbetegség anatómiai-patológiai hátterének közérthető ismertetése;
- tartási korrekció különböző testhelyzetekben, mindennapos szituációban;
- a helyes és helytelen testtartás közötti különbség ismertetése, önkorrekció kialakítása;
- pszichés stressz szerepének megismertetése, egyszerűbb lazító technikák megtanítása;
- sportolás és napirend kialakítása;
- megfelelő bútorzat megismertetése, kiválasztása.

Az egyénre szabott gyógytorna mellett a gerinctorna csoportosan elsősorban prevenció céljait szolgál – a paravertebrális izomzat célzott megerősítésével a fájdalom csökkenthető, a tartás javul. Az otthon végzett gyakorláshoz képest a rendszeres csoportos gerinctorna hatásosabb. A trakciós kezelés mellett a gyógyvizek termikus és kémiai hatásai is segítik a fájdalomcsillapítást – a terápia hatásosságát a gerinc esetében evidenciák támasztják alá. A masszáz (hagyományos svéd masszázs) hatásosságáról a fájdalom csökkentésében gyakorlati tapasztalatok mellett szakirodalmi alátámasztottság is szól. A különféle manuálterápiák eredményességéről ugyanez nem mondható el.

Gyógyászati segédeszközök: a betegeknek tudniuk kell, hogy ezek nem helyettesíthetik a rendszeres tornát, azonban használatuk a mindennapokban megkönnyíti életüket. Elsősorban az alábbi eszközök javasoltak: rugalmas fűzők, derékszorító övek (csak statikus terhelés esetén ajánlott a használatuk), fekvéshez hengerpárna a nyak, illetve a derék alá, üléshez ékpárna, nyaki gerincpanaszok esetén Schanz-szivacs gallér, n. peroneus paresis esetén peroneusemelő. Támbotra csak ritkán és átmenetileg lehet szükség.

Pszichés és szociális rehabilitáció: fontos, hogy fogadjuk el a beteg panaszait, ugyanakkor motiváljuk a beteget a rehabilitációs programban való részvételre. Célszerű a relaxációs technikák valamelyikének elsajátítása a beteggel: autogén tréning, progresszív relaxáció.

8.6. Szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek

Az SLE, scleroderma, myositisek, MCTD, szisztémás vasculitisek, Sjögren-szindróma és antifoszfolipid szindróma (APS) több szervrendszert érintő autoimmun betegségek. Közös jellemzőjük az erek, a szív, a tüdő, a vese, a gyomor-bélrendszer, valamint a mozgásszervek érintettsége, ami az egyes szervrendszerek funkciózavarához, később végleges károsodásához, fogyatékosághoz vezetnek.

A betegek rehabilitációjakor a legfontosabb problémakörök:

- Bőrelváltozások: különböző kiterjedésű bőrkiütések, tartós bőrfekélyek, sclerodermás bőrvastagodás, beleértve az arc és egyéb testrészek bőrét, ízületi kontraktúrák;
- Mozcásszervrendszer funkciózavarai: ízületi mozgásbeszűkülés (kontraktúrák) és fájdalom az alsó és a felső végtagokban, kiemelten a kézizületekben, krónikus izomgyengeség, főként a törzsközeli izmokban, súlyos esetekben a garatizmokban és a légzési segédizmokban is;
- Általános tünetek: krónikus fáradtságérzés, hőemelkedés;
- Szív- és érrendszer érintettsége: tüdőgyulladás, tüdőfibrózis, krónikus szívizomgyulladás, szívbelhártya-gyulladás, szívkoszorúér-betegség, szívingerképzési és -vezetési zavarok, tüdőérbetegség okozta hipertónia;
- Gyomor-bélrendszer érintettsége: állandó szájszáradás, a bélrendszer mozgásának lassulása, refluxbetegség, krónikus székrekedés;
- Krónikus veseelégtelenség;
- Központi vagy perifériás idegrendszeri tünetek: bénulások, epilepszia, pszichés zavarok, depresszió, kognitív zavarok.

A betegek funkcionális vizsgálata során a korábban felsorolt FNO tételek ki-egészülnek a járásminta (b770), valamint az izom- és mozgásfunkciókhoz kapcsolódó érzetek (b780) tételekkel, továbbá a specifikus szervrendszeri elváltozásokra jellemzőkkel. A tevékenységeknél a finom kézmozdulatok (d440), a házimunka végzése (d640) és a stressz és más pszichés terhek kezelése (d240) is hangsúlyt kap.

Az egyes kórképek kezelésében az RA-ban leírt általános elveken (gyógytorna, betegoktatás, ergoterápia, segítő technológiák, fizioterápia) túl, az adott szisztémás betegség sajátos tünetei határozzák meg a tennivalókat. Ezek közül kiemeljük a legfontosabbakat.

Scleroderma esetén a kardiorespiratórikus funkciók javítását célzó (aerobic tréning, subakvális torna) tornakezelések mellett a bőrelváltozásokat mérséklő terápiák kapnak hangsúlyt. Ilyenek a kötőszöveti masszázs technikák, manuális nyújtások, szükség esetén lymphoedema kezelés vagy prevenció, paraffinos meleg kezelések (gyógytornával kombinálva), illetve arc érintettségek speciális arcizom lazítások (különböző proprioceptív ingerterápiák) végzendők.

Szisztémás Lupus Erythematosus (SLE) esetén kevesebb speciális eljárással kapcsolatos szakirodalom lelhető fel. A betegségre jellemző általános gyengeség okán a fizikai állapot fenntartására erősítő gyakorlatok végzése (tűréshatáron belül) hasznos lehet.

Gyulladásos izombetegségekben a fokozatosan felépített egyéni gyógytorna (passzív kezelésektől a tréning jellegű erősítésekig) szerepe emelendő ki.

Szisztémás vasculitisek fennállásakor a sclerodermánál és SLE-nél leírtakon túl figyelemmel kell lenni a tüdő és légzési kapacitás beszűkülésére is.

Irodalom

1. A funkcióképesség, fogyatékoság és egészség nemzetközi osztályozása. WHO-Egészségügyi Minisztérium. Medicina, Budapest. 2001.
2. Brander V. A., Kaelin D. L., Oh T. H., Lim P. A.: Rehabilitation of orthopedic and rheumatologic disorders. 3. Degenerative joint disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000; 81(Suppl 1): S67–72.
Egészségügyi Világszervezet: A funkcióképesség, fogyatékoság és egészség nemzetközi osztályozása. ESzCsM-OEP-Medicina, Budapest, 2004.
3. Hammond E.: Rehabilitation in rheumatoid arthritis: a critical review. *Musculoskeletal Care*, 2006; 2/3 136–151.
4. Kaelin D. L., Oh T. H., Lim P. A.: Rehabilitation of orthopedic and rheumatologic disorders. 4. Musculoskeletal disorders. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000; 81(Suppl 1): S60–66.
5. Kovács L., Péley I., Szekanecz Z.: Ízületi betegségek. In *Rehabilitációs orvoslás* (Vekerdy-Nagy Zs., szerk.), Medicina, Budapest, 2010; 547–560.
6. Lubrano E., D'Angelo S., Parsons W. J. et al.: Effectiveness of rehabilitation in active ankylosing spondylitis assessed by the ASAS response criteria. *Rheumatology*, 2007; 46: 1672–1675.

7. Lubrano E., Spadaro A., Parsons W. J. et al.: Rehabilitation in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2009; 83: 81–82.
8. Oh T. H., Lim P. A. C.: Rehabilitation of orthopedic and rheumatologic disorders. 2. Connective tissue disorders. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000; 81(Suppl 1): S55–59.
9. Ortutay J.: Degeneratív reumatológiai betegségek miatti funkciózavarok. In *Bizonyítékokon alapuló rehabilitációs medicina* (Vekerdy-Nagy Zs., szerk.), Medicina, Budapest. 2017. 147–159.
10. Szendrői M. (szerk.): *Ortopédia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2005.
11. Uddin T., Moyeenuzzaman S., Al-Hassan S.: Rehabilitation of patients with rheumatic disease – an update. *TAJ*, 2003; 16: 82–88.
12. Varju C., Szekanecz Z.: Rehabilitáció reumatológiai és szisztémás autoimmun betegségekben. In *Bizonyítékokon alapuló rehabilitációs medicina* (Vekerdy-Nagy Zs., szerk.), Medicina, Budapest. 2017; 167–184.
13. Varjú C., Ortutay J.: Reumatológiai rehabilitáció. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 375–388.
14. Vekerdy-Nagy Zs. (szerk.): *Rehabilitációs orvoslás*. Medicina, Budapest, 2010.
15. Vekerdy-Nagy Zs. (szerk.): *Bizonyítékokon alapuló rehabilitációs medicina*. Medicina, Budapest. 2017.
16. Vízkelety T. (szerk.): *Az ortopédia tankönyve*. Alliter, Budapest, 2002.
17. Vliet Vlieland T. P. M., Hazes J. M. W.: Efficacy of multidisciplinary team care programs in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1997; 27: 110–122.
18. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. *Eur J Phys Med.*, 2018; 54.

9. Rheumatoid arthritis és rokon kórképek

SURÁNYI PÉTER

9.1. Definíció

A rheumatoid arthritis (RA) a felnőtt lakosság 0,5–1,0%-át, azon belül 2-3:1-hez arányban inkább a nőket érintő, immunpathomechanizmusú krónikus gyulladáshoz vezető betegség, mely elsősorban az ízületeket támadja meg és vezet lassú károsodásukhoz, de egyéb szervrendszereket is érinthet.

9.2. Etiológia

9.2.1. Hajlamosító tényezők

A betegség kialakulása jelen tudásunk szerint nem magyarázható egyetlen jól meghatározható okkal. A többi ismeretlen eredetű gyulladáshoz hasonlóan multifaktoriális eredet – genetikai adottság és környezeti ártalom együttese – vezet a kialakulásához. Egyértelmű kapcsolatot találtak a dohányzás és a betegség kifejlődése között. Meglepő módon gyakoribbnak bizonyult a rheumatoid arthritis a krónikus periodontitisben szenvedőknél is. Az elhízás is hajlamosít RA kialakulására.

9.2.2. Genetikai hajlam

A HLA-DR1 és bizonyos HLA-DR4 sejtfelszíni antigéneket hordozók között gyakoribb a rheumatoid arthritis előfordulása. A betegség kifejlődésére hajlamosító különböző HLA-DR antigének közös jellemzője egy mindegyikükben előforduló 5 aminosavból álló, közös, „shared epitóp”-nak (SE) nevezett szakasz. A HLA-DR molekulák a II. osztályú hisztokompatibilitási (MHC-II) antigének közé tartoznak, az antigén-prezentáló sejtek felszínén találhatóak és az immunválasz elindításában játszanak nélkülözhetetlen szerepet.

Az egész genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatok további RA-ra hajlamosító locusokat is találtak. Mindnek közös jellemzője, hogy az immunrendszer működéséhez szükséges fehérjéket kódolnak (lásd 2.2. fejezet).

9.2.3. Autoimmunitás

RA-ban az autoimmun reakció poszttranszlációs módosuláson átesett, elsősorban citrullinált, kisebb részben carbamylált és acetylált proteinek ellen irányul. A citrullin egy aminosav, amely a transzláció, tehát az elsődleges proteinszintézis után argininből alakul ki a protein arginin deimináz (PAD) enzim katalitikus aktivitása révén. A citrullináció megváltoztatja a fehérje antigenitását is. Az anti-citrullinált protein antitestek (ACPA) jelenléte szoros korrelációt mutat az SE hordozással. Utóbb rheumatoid arthritiseknek bizonyult véradók tárolt szérumának vizsgálatából kiderült, hogy az ACPA antitestek akár 10 évvel a kórkép klinikai jelentkezése előtt már megjelennek. Az RA kifejlődése így egy több évtizeden át tartó folyamat, melynek kezdete fogantatáskor a hajlamosító gének öröklése, folytatódik a káros hajlamosító tényezőkkel (dohányzás, periodontitis, elhízás) az autoimmunitás kifejlődéséig. Ezzel lezárul a preklinikai periódus. A klinikai szakasz az arthralgia megjelenésével veszi kezdetét, majd előbb nonspecifikus arthritis, később klasszikus RA alakul ki.

9.2.4. Az RA multifaktoriális eredetének modellje

Hogyan illeszkednek össze oly távolinak tűnő tényezők, mint a shared epitóp hordozás, a dohányzás és a periodontitis egy ízületi gyulladáshoz vezető folyamatba? A dohányzás bizonyítottan fokozza a proteinek citrullinációját a tüdőben. A periodontitis kórokozója, a *Porphyromonas gingivalis* a baktériumok között egyedülállóan konstitutívan PAD enzimet termel és szekretál a környezetébe, elősegítve így a proteinek citrullinációját. Az SE hordozó MHC-II. osztályú antigének képesek a citrullinált proteinekből származó peptidek megkötésére és azok erre specifikus helper T-sejteknek történő prezentálására. Így egy ACPA antitest képződéséhez vezető immunválasz kezdődik. A tüdőben induló immunfolyamat és az ízületi gyulladás közti kapocs a mindkét helyen megtalálható citrullinált proteinek lehetnek. A synoviumban normál körülmények között ugyan kevés citrullinált protein található, de bármely, ACPA nélkül csak átmeneti szubklinikus gyulladás vagy trauma („second hit”) növelheti a mennyiségét. (Természetesen ez a „modell” erősen leegyszerűsített, hiszen előfordul RA nemdohányzóknál, egészséges fogazatúaknál, közös epitópot nem hordozóknál, és létezik seronegatív betegség is.)

9.3. Patológia és patomechanizmus

A gyulladás fő, bár nem kizárólagos színtere a synovium. Az egészségesekben mindössze 2-3 sejtrétegből álló synoviális membrán a rheumatoid gyulladás kezdeti stádiumában akár 10-12 sejtrétegre vastagszik. A gyulladt szövetet gazdagon behálózó, újonnan képződött kapillárisok falán keresztül monocyták, T és B lymphocyták lépnek ki a véráramból, és telepednek meg a synoviális membránban (a folyamat részleteit lásd a 2.6. fejezetben). A kialakuló szöveti kép nem specifikus rheumatoid arthritisre, hasonló láthatunk sok egyéb, különböző eredetű synovitisben is. A lymphocyták többsége T-sejt, ezen belül CD4 pozitív helper sejt. Bár a T lymphocytáknak hagyományosan döntő szerepet tulajdonítunk a betegség kialakulásában, az erre vonatkozó tények ellentmondások. A synoviális szövetben a T-sejteknel sokkal kisebb számban kimutatható B lymphocytáknak és plazmasejteknek korábban a patomechanizmusban alárendelt szerepet tulajdonítottunk, mígnem a B lymphocytákat depletáló rituximab monoklonális antitestről ki nem derült, hogy a lymphomák mellett az RA-nak is hatékony gyógyszere. T-sejtek mellett makrofágok észlelhetők a legnagyobb arányban a rheumatoid infiltrátumban. Az általuk termelt pro-inflammatorikus citokinek hatásaival az RA gyakorlatilag összes patológiai és klinikai megnyilvánulása megmagyarázható. Az állatmodellekben megismert pro-inflammatorikus citokinek megismerésüktől kezdve kézenfekvő célpontjai a célzott, monoklonális antitestekkel vagy szolubilis receptorokkal, esetleg természetes ellenregulátorokkal megvalósított „célzott” terápiáknak.

A betegség kései stádiumában a szöveti kép átalakul: kevesebb az infiltráló gyulladásozó sejt, dominálnak az aktiválódás – fokozott fehérjeszintézis – jeleit mutató fibroblastok és a fibrosis. Ez a pannusnak nevezett, szinte tumorszerűen burjánzó szövet rákúszik az ízületi porcra, erodálja azt és az alatta vagy a porcsonthatáron elhelyezkedő csontot is. A pro-inflammatorikus citokinek hatására a synoviális fibroblastok a porc különböző makromolekuláris alkotórészeinek bontására képes enzimeket, ún. mátrix metalloproteinázokat termelnek. Hasonló, de kevésbé jelentős szerepe van a synoviális folyadék granulocytáiból felszabaduló katepszineknek is. A csontok periartikuláris erodálásáért ugyanazok az oszteoklasztok felelősek, amelyek egyébként a fiziológiás csont turnoverben a csontok reszorpcióját végzik. Az oszteoklaszt progenitor sejtek lokális aktiválása a synovialis fibroblastokkal és T-sejtekkel történő kölcsönhatás eredménye: az oszteoklaszt progenitor sejtek felszínén expresszálandó RANK (receptor activator of nuclear factor kappa) kapcsolódik a fibroblasztok, illetve T-sejtek felszínén megjelenő komplementer RANK liganddal (RANKL).

9.4. Kezdeti klinikai kép, mozgásszervi elváltozások

Az RA-ra a *lappangó, poliartikuláris kezdet* jellemző, de ritkán indulhat a betegség akutan, illetve mono- vagy oligoarthritis formájában is. Legelőször általában a kezek PIP, MCP ízületei és a csuklók válnak szimmetrikusan fájdalmasá, duzzadtá. A DIP ízületek megkíméltek. A lábakon az MTP ízületek gyulladását a járáskor jelentkező fájdalom jelzi. Fizikális vizsgálatkor a panasz az MTP sor oldalirányú összeszorításával provokálható (MTP kompressziós teszt). Jellegzetes panasz az akár több órán át is tartó reggeli ízületi merevség. A betegek fáradékonyságról, izomfájdalmakról is beszámolhatnak. A nagyobb ízületekre (térd) vonatkozó panasz általában később jelentkezik. A csípő érintettsége kevésbé jellemző. Az érintett ízületekben duzzanat és nyomásérzékenység észlelhető, felettük a bőr kissé melegebb tapintatú lehet. Kifejezett vérbőség inkább szzeptikus szövődményre utal. Az érintett ízületek passzív mozgatásával a fájdalom provokálható.



9.1. ábra. Kéz és láb kisízületi elváltozások rheumatoid arthritisben

A hosszan tartó betegségben az ízületi tok zsugorodik, az inak ízületekhez viszonyított helyzete – és így az általuk közvetített erő iránya – megváltozik, szubluxációk alakulnak ki. Az ízületek jellegzetes módon torzulnak, ezek alapján az előrehaladott esetek általában már ránézéssel is diagnosztizálhatók. Jellemző a kézen a hattűnyak deformitás: PIP hyperextensio és DIP ízületi flexiós kontraktúra. A gomblyuk deformitás éppen az ellenkezője: PIP ízületi flexiós kontraktúra, a DIP ízületek extendáltak. Az MCP ízületekben ulnaris irányú deviatio alakul ki, a kézháti interoszeus izmok sorvadnak. A csukló az alkarhoz képest volaris irányba szubluxálódik, oldalnézetben a puskára tűzött bajonettre emlékeztet. A radioulnaris szalag pusztulása a processus styloideus ulnae zongorabillentyűhöz hasonló mozgathatóságához vezet. A csukló gyulladását általában

az extenzor inak tenosynovitisé kíséri, hosszas fennállása a IV–V. ujjak inának rupturáját okozhatja. A tenyéri flexor inak tendinitise csomóképződéssel járhat, ami az extenzió zavarát, ún. „pattanó ujjat” eredményez (9.1. ábra).

A könyökízület duzzanata az olecranon és a radius fejecs között tapintható, viszonylag korán flexiós kontraktúra alakulhat ki. Az olecranon bursa gyulladása a feszítő felszínen fluktuáló puha terimeként tapintható. A glenohumoralis ízületben felszaporodott synovialis folyadék a váll elülső felszínén vagy a rotátorköpeny rupturáját követően a deltaizom alatt okoz látható és tapintható duzzanatot.

A csípők érintettsége RA-ban viszonylag ritkább. Protrusio acetabuli és flexiós kontraktúra lehet a késői következmény. A nagyízületek közül leggyakrabban a térdék gyulladásával találkozunk. A felszaporodott synovialis folyadék egy szelepszerűen működő nyíláson át a semimembranosus és semitendinosus bursákba préselődik. Az így létrejött Baker-cysta a poplitealis árokban tapintható, kétséges esetben UH-vizsgálattal mutatható ki. Rupturája akut mélyvénás trombozissal összetéveszthető tünetegyüttest okoz, de attól UH-vizsgálattal, szükség esetén arthrografiával feltétlenül elkülönítendő, mert a tévesen indított antikoaguláns kezelés súlyos bevérzést idézhet elő. Régóta fennálló betegségben a térdízület extenziós mozgáskorlátozottsága figyelhető meg, és az ízület instabillá válik. A bokáknál gyakrabban az alsó ugróízület gyulladt és az inversioeversio fájdalmas, később valgus deformitás alakul ki. A lábon a metatarsus fejecsek plantaris irányban szubluxálódnak, hallux valgus észlelhető, a többi lábujj is fibularis irányban deviál, és kalapácsujjak láthatók.

A temporomandibuláris ízület bántalmára a rágáskor jelentkező fájdalom utalhat. Synovitis előfordulhat a nyaki gerinc atlanto-axialis kisízületeiben is (az alsóbb gerincszakaszok érintettsége viszont nem jellemző RA-ra). A betegség súlyos következménye lehet az atlantoaxialis ízület szubluxációja. A dens, az atlas elülső ívéhez rögzítő szalag pusztulása után, életfontos idegi struktúrákat vagy ezek ellátását szolgáló ereket komprimálva hátra, a gerinccsatorna és felfelé a foramen magnum irányába mozdul el. Nyaki és tarkótáji fájdalom, szédülés, „drop attackok” hívhatják fel a figyelmet erre a veszélyes szövődményre. A funkcionális (a flektált nyaki gerincről készült oldalirányú) röntgenfelvételen a dens elülső felszíne és az atlas elülső ívének hátsó felszíne közötti távolság növekedése atlantoaxialis szubluxációra utal. Az anatómiai viszonyok pontosabb tisztázására MR-vizsgálat végzendő. Ha ez myelonkompressziót mutat és / vagy erre utaló neurológiai eltérések észlelhetők, a fatális kimenetelt megelőzendő műtét javasolt. Bármely intratracheális narkózist igénylő beavatkozás előtt elengedhetetlen a nyaki gerinc radiológiai vizsgálata.

9.5. Extraartikuláris megnyilvánulások

Az RA nemcsak az ízületeket érintheti, hanem a prognózist rontó extraartikuláris szövődményekkel is járhat. A végtagok feszítő felszínén, a csontos alap felett, leggyakrabban a könyöknél, a betegek 20–30%-ában subcutan, ún. rheumatoid csomók tapinthatók. Az ujjakon, a körömágy körül *vasculitises léziók* jelenhetnek meg. Vasculitis lehet az általában a lábszáron látható purpurák oka is. A láb-szárfelekéylek leggyakrabban rheumatoid arthritisben szenvedőknél is vénás elégtelenség talaján keletkeznek, de lehetnek vasculitises eredetűek is. Hasonlóan problematikus lehet a lábujjak ischaemiája, gangraenája okának tisztázása is: obliteratív endarteritis vagy egyéb eredetű artériás elzáródás – arteriosclerosis vagy embólia – áll-e a háttérben? A szerencsére ritka, közepes artériákat érintő vasculitis a polyarteritis nodosához hasonlóan az életet veszélyeztetve a belek, az agy, a szív és a vesék ischaemiás károsodásához vezethet.

A betegeknél szteroid terápia nélkül is súlyos generalizált *osteoporosis* alakulhat ki, részben az inaktivitás, részben a proinflammatorikus citokinek oszteoklasztokra gyakorolt hatásának következtében.

Idegrendszeri szövődmények az atlantoaxialis szubluxáció mellett kompressziós szindrómák, illetve polyneuropathia képében jelentkezhetnek. Leggyakrabban a csukló synovitisét kísérő carpalis alagút-szindrómával találkozunk. A neuropathia enyhébb szenzoros formája a kezeken és lábakon kesztyű-, illetve zokniszerűen jelentkező zsibbadást, fájdalmat okoz. Súlyos, generalizált érgyulladást jelez a vasa nervorum vasculitise által előidézett mononeuritis multiplex: hirtelen egy-egy ideg (leggyakrabban a n. radialis és a n. peroneus) ellátási területén fellépő szenzoros és motoros károsodás.

A tüdő érintettsége többféle klinikai szindróma képében jelentkezhet. Leggyakoribb az általában száraz pleuritis. A mellkas-röntgenfelvételen a subcutan rheumatoid csomókhoz hasonló szöveti felépítésű kerek árnyékok jelenhetnek meg. Fizikális vizsgálatkor a tüdők bázisa felett hallható zörej tüdőfibrosisra hívja fel a figyelmet. Súlyos, progrediáló intersticiális tüdőbetegség a betegek 10–15%-át érintheti. Serositis nemcsak a pleurát, hanem a pericardiumot is érintheti. Súlyos tamponád nem jellemző, egyéb klinikai tünetet is ritkán okoz, inkább echocardiographiás mellékletként derül fény rá. A szeropozitív rheumatoid arthritis és pneumoconiosis (szilikózis, azbesztózis) társulását *Caplan-szindrómának* nevezzük.

Szemészeti szövődményként leginkább szekunder Sjögren-szindróma részeként keratoconjunctivitis siccaival találkozhatunk. Gyakori a fájdalommal járó, „vörös szem”-ként feltűnő, de ártalmatlan episcleritis is, a scleritis és a látást veszélyeztető scleromalacia performans szerencsére ritka.

A betegeknel leggyakrabban axillárisan megnagyobbodott *nyirokcsomókat* tapinthatunk. A hosszan tartó és nem megfelelően kezelt gyulladás generalizált szekunder AA amyloidosis kialakulásához vezethet.

Bár a szó szoros értelmében nem számít extraarticularis megnyilvánulásnak, de a prognózis szempontjából nagyon is lényeges, hogy rheumatoid arthritisben gyakoribbak és korábban jelentkeznek a *szív-érrendszeri* betegségek. Az atherosclerosis RA-ban gyulladásos folyamat, felfokozott progresszióval. Az ismert hagyományos rizikótényezők mellett a szisztémás gyulladás kiemelt szerepet játszik. RA-ban, csakúgy, mint más gyulladásos reumatológiai kórképekben, megnő a szívinfarktus, stroke és a perifériás érszűkület morbiditása és mortalitása. A reumatológiai társbetegségekről a 19. fejezetben lesz szó.

Az extraartikuláris manifesztációk speciális társulása jellemzi az RA ritka, különleges formájának tekinthető *Felty-szindrómát*. A súlyos, destruáló ízületi gyulladás mellett rheumatoid csomókat és alsó végtagi cutan fekélyt lehet észlelni, a has vizsgálatakor hepatosplenomegalia tapintható. A diagnózis sine qua nonja a nemritkán súlyos, halmozott fertőzésekre hajlamosító leukopenia. Az RF titer magas. Ez a variáns bázisterápiás gyógyszerekkel – köztük önmagukban is csontvelő-depressziót okozókkal is, mint például a methotrexat – kezelhető, refrakter esetben splenectomia ajánlott. Átmenetileg a kritikusan alacsony fehérvérérszám kolóniastimuláló faktorról is emelhető.

9.6. Diagnosztika

A diagnózis felállítása és a várható prognózis felmérése szempontjából a laboratóriumi tesztek közül legfontosabb a betegségre jellegzetes *autoantitestek*, a *rheumatoid faktor (RF)* és az *ACPA* kimutatása. A betegség korai fázisában sajnos mindkettő csak az esetek 50–60%-ában detektálható és előrehaladott kórképekben is 10–20%-ban hiányozhatnak. Ugyanakkor az RF, bár általában kisebb titerben, egy sor, nem egy esetben az RA-hoz hasonló panaszokkal és tünetekkel járó betegségben is előfordul: más szisztémás autoimmun betegségben (Sjögren-szindróma, SLE), krónikus gyulladásos kórképekben (sarcoidosis), idült bakteriális infekciókban (infektív endocarditis), akut vírus fertőzések során, lymphoproliferatív kórképekben. Kimutatható RF egészségesekben is, idősebb korban akár 10–15%-ban is. Az újabban felismert citrullinált proteinekkal reagáló ACPA autoantitest viszont szinte száz százalékban specifikus RA-ra. Akárcsak az RF, az ACPA autoantitest prognosztikus értéke is jelentős, mert már a korai fázisban előrejelzi a progresszív, destruktív ízületi gyulladást.

A betegség (illetve a gyulladás) aktivitását jelzi a gyorsult vörösvértest-süllyedés és az emelkedett CRP-szint, a leuko- és thrombocytosis. Sajnos a synovialis folyadék vizsgálata gyulladásra utaló, de ezen belül rheumatoid arthritisre nem specifikus eltéréseket mutat. Nem diagnosztikus értékű a synovialis membrán szövettani vizsgálata sem.

A kórisme felállításának további fontos eszközei a képalkotó eljárások. Az ízületekről készített röntgenfelvételeken a legelső elváltozások a kezek és lábak összehasonlító, posterior-anterior irányú felvételein láthatók. A betegségre jellegzetesek az elmosott határu marginális eróziók. Kezdetben csak a betegek kb. 40%-ánál észlelhetők, de két éven belül további 30–40%-nál is kimutathatók. Az MCP, PIP, MTP ízületeknél, az ulna processus styloideusán kell elsősorban keresni őket. A legelső eróziók sokszor a panaszmentes lábról készült röntgenfelvételen az V. metatarsus fejecsen láthatók. Az MCP, csukló és MTP ízületek MR-vizsgálatával nemcsak az eróziók válnak korábban láthatókká, de a synovitis- és pannusképződés is megfigyelhető, sőt a csontdestrukciót megelőző csontvelő-ödéma is kimutatható, de az eljárás specificitása máig kétséges. Az ultrasonographia (ultrahang) szintén képes a hagyományos röntgenfelvételnél korábban észlelni az eróziókat. Ezen túlmenően alkalmas az inak, bursák vizsgálatára is, Power Doppler készülékkel az aktív synovitisre jellemző fokozott vérátáramlás is detektálható.

Számos vizsgálat szerint a gyógyszermentes tartós remisszió elérésének esélye nagyobb a betegség első 3 hónapja során elkezdett kezelés esetén („window of opportunity”). A lappangó kezdet és diagnosztikus eljárásaink alacsony szenzitivitása azonban nehezíti a korai diagnózist. Segítségünkre lehet a klasszifikációs célra kidolgozott, de diagnosztikusként is használható kritériumrendszer (9.1. táblázat).

9.1. táblázat. Az RA diagnosztikus kritériumai – pontrendszer

Ízületi érintettség		Szerológia		Időtartam		Akut fázis fehérjék	
2–10 közepes vagy nagyízület	1	RF- vagy ACPA-pozitivitás (<3× ULN)	2	>6 hét	1	Rendellenes We vagy CRP	1
1–3 kisízület	2	RF- vagy ACPA-pozitivitás (>3× ULN)	3				

A definitív diagnózishoz legalább 6 pont szükséges. Egy-egy kategórián belül csak egy, a legmagasabb pont számít. ULN: a normálérték felső határa. A többi rövidítést lásd a szövegben.

9.7. Terápia

Az élethossziglan tartó, a betegől áldozatokat követelő kezelés csak a beteg és orvosa közti szoros együttműködésben lehetséges. Ennek feltétele, hogy a beteg tisztában legyen betegségével, a várható prognózissal, a terápia lehetőségeivel és kockázataival. A kezdeti és folyamatos felvilágosítástól nem szabad az időt sajnálni. A beteg megtanítandó ízületeinek kíméletes használatára, a később rendszeresen folytatandó gyógytornára.

A gyulladásos tünetek enyhítésére és az ízületi destrukciók megakadályozására szolgáló, tartósan alkalmazott gyógyszereket, mint a kortikoszteroidok, kismolekulájú betegségmódosító szerek (angol rövidítéssel DMARD-ok) és a célzott biológiai terápiás készítmények, részletesen az 5.5. és 5.6. fejezetek tárgyalják. (A nem-szteroid gyulladásgátlók csak tüneti gyógyszerek, a progresszió megállítására nem képesek, toxicitásuk miatt tartós adásuk nem ajánlott.)

Arra vonatkozóan, hogy adott helyzetben a sokféle gyógyszer közül melyiket alkalmazzuk, a nagy szakmai szervezetek (Európai Reumaellenes Liga, Amerikai Reumatológusok Egyesülete) rendszeresen frissülő terápiás irányelvei adnak tanácsot.

Az RA diagnosztizálását követően a kezelést azonnal el kell kezdeni. Egyetértés van abban, hogy a kezelést a leghatékonyabb, leginkább tolerált és olcsó methotrexattal (MTX) kell kezdeni. Kontraindikáció vagy intolerancia esetén sulfasalazinnal vagy leflunomiddal helyettesíthető. Az is széles körben elfogadott, hogy kezdetben, de legfeljebb 6 hónapon át a betegeknek kortikoszteroidot is érdemes szedniük. (Ha feltétlenül szükséges és az ismert kortikoszteroid mellékhatásokra – elsősorban arteriosclerosisra – hajlamosító rizikótényezők nem állnak fenn, napi 5 mg/nap prednisolon equivalens kortikoszteroid tartósan is adható.) A kezdeti gyógyszerelést módosítani kell, ha 3 hónap alatt sem következett be javulás, illetve 6 hónap alatt sem értünk el remissziót vagy legalábbis alacsony gyulladásos aktivitást. Ehhez elengedhetetlen a polyarthritis aktivitásának mérése. A célra leginkább bevált az eredetileg klinikai gyógyszervizsgálatok során alkalmazott összetett aktivitási index, a DAS (disease activity score). Egy első pillantásra bonyolultnak tűnő, de megfelelő zsebszámológéppel vagy ma már internetes felületen elérhető alkalmazással (www.das-score.nl) másodpercek alatt számolható képlettel a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számából, a vörösvértestek Westergreen szerint mért süllyedési sebességéből vagy a CRP értékéből és a beteg saját állapotára vonatkozó, VAS-skálával mért számszerűsített értékítéletéből egy 0–10-ig változó index számítható. 3,2 alatt a betegség mérsékelten aktív, 2,6 alatt pedig remisszióról beszélhetünk.

Ha nem sikerült a kezdeti methotrexat monoterápiával remissziót vagy legalábbis alacsony betegségaktivitást elérni, az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) és a Magyar Reumatológusok Egyesületének ajánlása szerint kedvező prognózis esetén hagyományos DMARD kombinációval (MTX vagy leflunomid + szulfaszalazin vagy antimaláriás szer) próbálkozhatunk, rossz prognózis esetén (nagy számú duzzadt ízület, közepes vagy magas betegségaktivitás, emelkedett gyulladásos labor paraméterek, RF és ACPA pozitívítás, korai eróziók) azonban biológiai terápiával vagy a hasonló hatékonyságú JAK gátlókkal kell kiegészíteni a kezelést. A biológiai terápia magas költsége miatt a hazai gyakorlatot nem a fenti irányelvek, hanem az egészségügyi társadalombiztosítás finanszírozási protokollja határozza meg. Eszerint biológiai terápia akkor indítható, ha legalább 3 hónapon át folytatott kombinált hagyományos DMARD kezelés ellenére a betegség aktív, a DAS28 > 5,1, és akkor folytatható 3 hónapon túl is, ha a DAS28 csökkenése > 1,2. A gyógyszerelést addig kell módosítanunk, míg el nem érjük a remissziót vagy legalábbis alacsony gyulladásos aktivitást (cél vezérelte kezelés). Ha sikerült tartós remissziót elérnünk, megkísérelhető előbb a kortikoszteroidok, majd a biológiai terápia fokozatos leépítése és elhagyása is.

Ha csak egy-egy ízület gyulladása uralja a klinikai képet, a gyulladt ízületbe adott tartós hatású depó glükokortikoid készítmények akár hónapokra csökkenthetik a beteg panaszát. Tartósabb eredményt remélünk a sugárzó izotópok intraartikuláris alkalmazásától (synoviorthesis). Nem jelent ugyan végleges megoldást, de több mint fél éve tartó aktív synovitis esetén a panaszok enyhítésére és a progresszió lassítására ajánlott az artroszkópon keresztül végzett synovectomia.

Amennyiben az ízületek maradandó károsodást szenvedtek, az *ízületi funkciók helyreállítása*, a kiesett működések kompenzálása a kezelés, illetve a *rehabilitáció* további célja. A gyógytornász által betanított és időről időre felülvizsgált, megerősített gyakorlatok otthon rendszeresen folytatandók. A meggyengült ízületek tehermentesítésére gyógyászati segédeszközök, ortézisek rendelkeznek, különösen hasznosak a csuklósínek.

Az alsó végtagi nagyízületek jelentős fájdalmat és mozgáskorlátozottságot okozó destrukciója endoprotézis beültetést tesz indokolttá. Korrekciós, részben implantátum-beültetéssel történő arthroplasticára lehetőség van a rheumatoid arthritis által leginkább érintett kéz és láb kisízületek pusztulása, deformálódása esetén is. A myelonkompresszió miatt az életet fenyegető atlantoaxialis subluxatióban is a műtét az egyetlen biztos megoldás. Szükség esetén kevésbé beválnak tekinthető eljárásokkal ugyan, de ma már szinte bármely ízület szükség esetén pótolható.

9.8. A progresszió mérése

Az anatómiai károsodás kvantitatív megítélésére a kézről és lábról készült röntgenfelvételeken látható eróziók, ízületi résszűkület standardizált mérése szolgál. Az eredeti értékelést tudományos célokra, gyógyszeres kezelések eredményességének le mérésére dolgozták ki, még az egyszerűsített változatok is túl időigényesek ahhoz, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban könnyűszerrel alkalmazhatók lennének.

A funkcionális állapotban beálló változások követésére a betegek által az orvosi rendelésen is gyorsan kitölthető kérdőívek, így a hazánkban is validált *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) terjedtek el. A HAQ kérdőíven 8 kategóriában – öltözködés, felkelés, étkezés, közlekedés, tisztálkodás, nyúlás, fogás, feladatok ellátása – a mindennapi életben fontos tevékenységekre vonatkozó kérdések szerepelnek. A súlyozott válaszok alapján a funkcionális állapotot jellemző score számolható.

9.9. Megelőzhető-e a rheumatoid arthritis?

RA-s betegek vérbankokban tárolt korábbi mintáinak vizsgálatából kiderült, hogy átlagosan 5 évvel az ízületi gyulladás jelentkezése előtt már megjelent bennük az ACPA autoantitest. A szeropozitív, arthralgiáról panaszkodók 40%-ánál 4 éven belül rheumatoid arthritis alakul ki. Létezik tehát a betegségnek egy autoantitest pozitív preklinikai szakasza, ami lehetőséget kínál esetleg a prevencióra. Kézenfekvő ilyen esetben az ismert rizikófaktorok eliminálása: leszokás a dohányzásról, testsúlycsökkentés, megfelelő szájhigiéna. Az életmód-változtatás mellett a gyógyszeres prevenció is eredményes lehet: egyszeri 1000 mg rituximabbal késleltetni lehetett az ízületi gyulladás klinikai manifesztálódását ACPA-pozitív, arthralgiáról panaszkodó és emelkedett CRP-szintű vagy képalkotó vizsgálatokkal szubklinikus synovitist mutató betegeknél. Talán eljön az idő, amikor ezt a sok szenvedést okozó betegséget nemcsak hatékonyan gyógyítani, de megelőzni is sikerül.

9.10. Felnőttkori Still-betegség

A juvenilis idiopathiás arthritisek Still-betegségnek is nevezett szisztémás formája felnőttkorban is előfordulhat. Etiológiája nem ismert. Patomechanizmusában

a monocyta / makrofág rendszer generalizált aktiválódása játssza a fő szerepet, ezért újabban inkább az autoinflammatorikus szindrómák közé sorolják.

A kórképre a viszonylag jó közérzet mellett fellépő magas, intermittáló láz, torokfájás, enyhe polyarthralgia / polyarthritisz, halvány rózsaszín kiütések, lymphadeno- és hepatosplenomegalia, valamint serositisek jellemzők. A betegeknek jelentős leukocytosisuk van, és magas az akut fázisproteinek, így a CRP szintje is. Bár a szérum ferritin is akut fázisproteinként viselkedik, szintje Still-betegségben más gyulladásokhoz képest is extrém mértékben megemelkedik. Fokozott lehet a GPT-aktivitás is. Súlyos esetben életet fenyegető reaktív haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) kísérheti: az eddigieken túl cytopenia, DIC és neurológiai tünetek észlelhetők. A csökkenő fehérvérsejtszám és a hypofibrogenaemia hívhatja fel a figyelmet erre az életet is fenyegető szövődményre. Diagnosztikus értékű a csontvelőben a haemophagocytáló makrofágok kimutatása. (Van olyan vélemény is, miszerint a Still-betegség a reaktív HLH enyhébb formájának tekinthető; egy spektrum két végéről van szó.) A klinikai kép alapján a betegek két csoportra oszthatók, az egyikben dominálnak a szisztémás megnyilvánulások, a másikban inkább a mozgásszervi tünetek. A két csoportban eltérő a citokin profil is: az előbbire az emelkedett IL-1, IL-18 és IFN, az utóbbira a TNF, IL-6, IL-17 és IL-23 jellemző. Az még kérdéses, hogy eleve két eltérő patomechanizmusú kórképről vagy egy betegség bifázisos lefolyásáról van-e szó.

A kórképre diagnosztikus értékű vizsgálatot sajnos nem ismerünk, ezért a kórisme nem kis részben a hasonló tünetegyüttesrel járó betegségek kizárásán alapszik. A kezdeti torokfájás miatt először általában lázas anginára szoktak gondolni. A tünetegyüttes és a laboreltérések rendkívül hasonlóak a szepsziséhez, ennek kizárása ismételt hemokultúrákkal, echocardiographiával az eltérő terápia miatt nagyon fontos. Tájékoztató értékű a procalcitoninszint meghatározása: bakteriális eredetű kórképekben megemelkedik, steril gyulladásokban viszont nem. Az időnként nagyon magas fehérvérsejt miatt felmerül leukémia lehetősége is. A generalizált vasculitisek, például a polyarteritis nodosa is hasonló tüneteket okozhat. A diagnosztikus kritériumokat a 9.2. táblázat részletezi.

9.2. táblázat. A felnőttkori Still-kór diagnosztikus kritériumai

Major kritériumok	Minor kritériumok
Arthralgia / arthritis	Torokfájás
Intermittáló láz	Lymphadenopathia és / vagy splenomegalia
Típusos bőrkiütés	Májfunkciós eltérések
Leukocytosis	Negatív ANA és RF

Minimálisan 5 kritérium szükséges, ebből legalább 2 major.

Bár az esetek 20%-ában NSAID-ok (pl. 150–200 mg/nap indomethcinum) is elégségesek lehetnek, a betegek többsége kortikoszteroid kezelést igényel. Adagja 0,5–1,0 mg/ttkg/nap. A dózis csökkentése 4–6 hét után kezdhető el, ha a szisztémás tünetek elmúltak és a kóros laborparaméterek is rendeződtek. Amennyiben a kortikoszteroid terápia nem eredményes, vagy az adagja nem csökkenthető, a kezelést MTX-szel kell kiegészíteni. A refrakter esetek további terápiája attól függ, hogy a beteg melyik fentebb leírt csoportba sorolható. A szisztémás tünetek dominanciája esetén IL-1 gátló anakinra, másodsorban tocilizumab adandó. Ha az arthritis uralja a klinikai képet, TNF inhibitor vagy tocilizumab a választandó szer. Az életveszélyt jelentő reaktív haemophagocytás lymphohistiocytosis terápiaja kiforratlan, sikerrel próbálkoztak kortikoszteroid pulzusterápiával, intravénás immunglobulin adásával és a szokásost meghaladó dózisban adott anakinrával.

A felnőttkori Still-betegség néhány hét-hónap alatt nyomtalanul elmúlhat, de hajlamos a shubokban jelentkező kiújulásra. Az esetek egy részében később maradandó ízületi károsodással járó, rheumatoid arthritishez hasonló kórkép alakul ki. A hosszan tartó, kezeletlen betegekben régebben szekunder amyloidosis kialakulását figyelték meg.

Irodalom

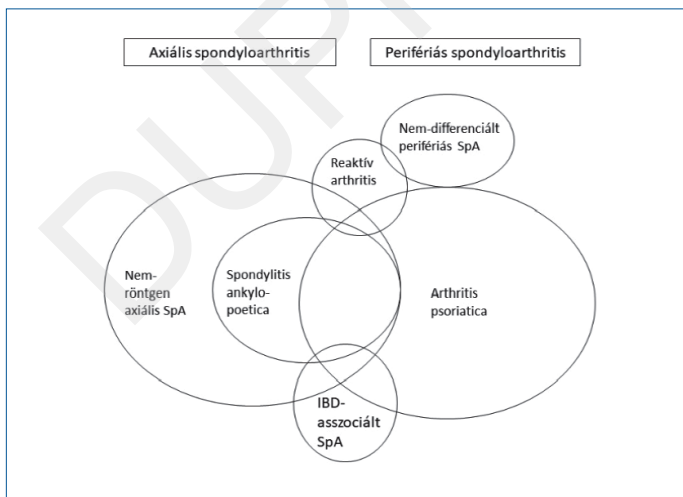
1. Surányi P.: Rheumatoid arthritis. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 491–524.
2. Szamosi Sz.: Egyéb arthritisek II. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 611–622.

10. Spondyloarthritisek

SZÁNTÓ SÁNDOR

10.1. Bevezetés

A spondyloarthritisek (SpA) hasonló klinikai tulajdonságokkal, genetikai háttérrel és radiológiai eltérésekkel jellemezhető reumatológiai betegségcsoportot képviselnek, melyek közé a spondylitis ankylopoetica (SPA), az arthritis psoriatica (APs), a reaktív arthritisek (ReA), a gyulladásos bélbetegségekhez társuló arthritisek és a nem-differenciált spondyloarthritisek (USpA) sorolhatók. A domináló tünetektől függően az SpA-k két csoportba oszthatók: az axiális és perifériás SpA-kra (10.1. ábra). Az axiális SpA-kra a sacroiliacalis ízület és / vagy a gerinc gyulladása jellemző, míg a perifériás SpA-k tipikus manifesztációi az arthritis, az enthesitis és a dactylitis.



10.1. ábra. A spondyloarthritisek családja

Az SpA-k erős HLA-B27 asszociációt mutatnak (különösen az axiális kórfarmák), és betegség-specifikus extraartikuláris manifesztációként akut anterior uveitisszel, gyulladásos bélbetegséggel és psoriasisal társulhatnak.

10.2. Spondylitis ankylopoetica (SPA)

10.2.1. A spondylitis ankylopoetica előfordulása, patomechanizmusa és patológiája

Az SPA prevalenciája Közép-Európában 0,2–0,5%-ra tehető, a férfiak körében 2-3-szor gyakrabban fordul elő, mint nőknél. A HLA-B27 az SPA-sok kb. 95%-ában mutatható ki. A HLA-B27 pozitív SPA-s betegek szintén HLA-B27 pozitív elsőfokú rokonai között a betegség rizikója 10–30%, ezzel szemben csak 1–2% a HLA-B27 negatívok körében.

Bár a HLA-B27 szerepe a betegség patogenezisében egyértelmű, a pontos szerepe a patomechanizmusban mindmáig vitatott. Az egyik teória szerint az ízületből származó saját fehérje, mely hasonló egy bakteriális fehérjéhez (molekuláris mimikri) HLA-B27 által bemutatásra kerül a CD8⁺ T-sejteknek, ezáltal patológiás autoreaktivitást indukál. A másik hipotézis azt sugallja, hogy a HLA-B27 molekulák különleges szerkezetük miatt gyakran szabálytalanul hajtogatódnak össze („misfolding”) az endoplazmatikus retikulumban, ezáltal proinflammatorikus citokinek (pl. TNF- α) és transzkripciós faktorok (pl. NF κ B) fokozott termeléséhez vezetnek („unfolded protein response”). A harmadik teória szerint a HLA-B27 az antigén-prezentáló sejtek felszínén nehéz lánc homodimer formájában expresszálódik, s az általa prezentált antigén peptidok az NK-, T- és B-sejtek aktivációját okozzák.

A HLA-B27 és a bakteriális antigének közös, betegségindukáló szerepét támasztja alá az a humán HLA-B27 transzgenikus SpA-s patkánymodell, melyben spondylitis / arthritis nem alakul ki, ha az állatokat steril környezetben tartják.

Az SPA-ra jellemző patológiai folyamatok jellemzően először a sacroiliacalis ízületben jelennek meg a szalagok csonton való tapadásának helyén. Később a gyulladás a gerinc lumbális szakaszától terjed a thoracalis, majd a cervicalis régióra. A kezdeti krónikus gyulladást porcos metaplázia és csontújdonszövetképződés követi, ami a szalagok elcsontosodását, a csigolyák összekapcsolódását és végstádiumban a gerinc elmerevedését eredményezi.

10.2.2. A spondylitis ankylopoetica tünetei

A SPA kezdeti és legtipikusabb tünete a keresztcsonti és deréktáji fájdalom, mely fiatal felnőttekben alakul ki. Mivel a derékfájás nagyon gyakori a populációban, fontos ismerni a SPA-ra jellemző gyulladással derékfájás jellegzetességeit. Az SPA rendszerint a 15–40-es életévek között kezdődik, 45 éves kor felett csak nagyon ritkán, így az ezen életkor után jelentkező derékfájás inkább degeneratív eredetű (pl. spondylosis). A gyulladásra utaló fájdalom rendszerint tompa, a két

oldal között alternáló jellegű, és a glutealis régióban kezdődik. Kezdetben egyoldali is lehet, de néhány héten vagy hónapon belül tartóssá és kétoldalivá válik, a lumbális gerincszakasz érintettsége is társul hozzá. A fájdalom gyakran fokozódik a hajnali órákban, mely a betegeket felébreszti. A fájdalomhoz tartósan (akár órákig fennálló) merevség társul, mely mozgásra mérséklődik, nyugalom hatására romlik, különösen reggel. A panaszok általában jól reagálnak nem-szte-roid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelésre, aminek hatására a fájdalom órákon belül csökken.

Az ASAS („Assessment of SpondyloArthritis international Society”) gyulladá-
sos derékfájdalom kritériumai a szakértői vélemények alapján:

- kezdeti életkor <40 év
- alattomos kezdet
- mozgásra enyhül
- nem javul pihenésre
- éjszakai fájdalom (felkeléskor enyhül)

Gyulladásos gerincfájdalom akkor áll fenn, ha a felsorolt 5 feltételből 4 teljesül.

A betegség progressziója során aszcendáló jelleggel a lumbalis, majd a thoracalis és cervicalis gerincszakasz is érintetté válik, mely folyamat akár évekig is tarthat. A gyulladást és az ezt kísérő fájdalom helyét fokozatosan a gerinc elcsontosodásából származó merevség veszi át, és kialakul a gerinc teljes ankylosisa. A lumbalis lordosis elsimulása, a fokozott háti kyphosisszal, a fej és a nyak előrehelyezett pozíciójával együtt jellegzetes hajlott, merev tartáshoz vezet, mely esetenként a horizontális látótér beszűkülését okozza. A háti gerinc (ezen belül a costovertebralis és a costotransversalis ízületek) és a sternocostalis ízületek érintettsége a mellkas légzőmozgásának beszűküléséhez vezet. A mellkas merevsége miatt az előrehaladott SPA-ban szenvedő betegekben a légzésnek egyre inkább a rekeszi komponense válik meghatározóvá.

SPA-ban az inak és a szalagok csonton való tapadásánál (az ún. enthesiseknél) is gyulladás, enthesitis alakulhat ki. Az Achilles-ín és a fascia plantaris enthesitise meglehetősen gyakori, és járási nehézséget okoz. SPA-ban a perifériás ízületek érintettsége időnként előfordul, leginkább a „tőízületek”, így a csípő és a váll fájdalom jellemző, de a térd-, bokaízületek duzzanata és nyomásérzékenysége is előfordulhat.

Az SPA extraartikuláris tünetei közül a szem gyulladása, ezen belül az irist és a ciliaris testet érintő akut anterior uveitis a leggyakoribb. A gyulladás általában egyoldali, de alternáló jellegű is lehet, kiújulásra hajlamos, a szem bepirosodása,

fájdalma, látásromlás és fénykerülés jellemzi. Nem megfelelően kezelt esetekben glaukóma vagy látásvesztés veszélyével jár. Az SPA ritka szövődményei közül a betegséghez társuló osteoporosis okozta kompressziós csigolyatörések, az ascendáló aorta gyulladása, következményes aortabillentyű-elégtelenség és ingerületvezetési zavar, a tüdő felső lebenyének fibrózisa és a vesék amyloidosisa említhető.

10.2.3. A spondylitis ankylopoetica diagnózisa

Az SPA diagnózisának alapja a kórtörténet, a fizikális és a radiológiai vizsgálat. Korai jel lehet a sacroiliacalis ízületek feletti nyomásérzékenység és a lumbalis lordosis elsimulása, valamint ezen gerincszakasz mozgásának beszűkülése. A lumbalis anteflexió korlátozottságának vizsgálatára használható egyszerű fizikális jel a Schober-teszt. Ennek során a beteg egyenesen álló helyzetében a spina iliaca posterior superiorokat összekötő vonal magasságában a gerinc felett teszünk egy jelet, majd 10 cm-rel feljebb egy másikat. A beteg zárt lábbal, nyújtott térdel előrehajol. Ha az eredetileg 10 cm-es távolság nem nő legalább 14–15 cm-re, az a lumbalis flexió beszűkülésére utal. Előrehaladott SPA esetén a növekedés 2 cm alatti. A lumbalis gerinc lateralflexiója is beszűkült (Domján-index). A mellkas tágulékenységének csökkenése a háti gerinc érintettségére utal. A mellkas körfogatának maximális ki- és belégzés közötti változásának mérése a 4. bordaközben történik (vagy férfiaknál a mamillák vonalában, nőknél az emlők alatt). Egészségeseknél a körfogatváltozás kb. 5 cm. Bár normálértékek nem adhatók meg az életkori és nemtől függő variabilitás alapján, az 5 cm alatti érték – egyéb tipikus panaszokkal és leletekkel együtt – felveti SPA lehetőségét. A nyaki gerinc mozgásbeszűkülése esetén, mely az esetek többségében már a lumbalis és háti gerinc elmerevedésével társul, a betegek fal mellett állva tarkójukkal nem tudják a falat megérinteni. A korlátozottság meghatározására, a progresszió követésére a fal-occiput vagy a fal-tragus távolság mérése alkalmas. Az esetlegesen előforduló enthesitisek fizikális vizsgálata során a megtekintés mellett fontos a leggyakoribb előfordulási helyek (sarok talpi felszíne, Achilles-ín tapadása, ülőgumók, trochanter majorok) nyomásérzékenységének vizsgálata is.

SPA-ra jellegzetes laboratóriumi vizsgálat nincs. A HLA-B27 meghatározása a diagnózis felállításában segíthet, bár a hordozás korántsem jelent biztosan betegséget, így csak a tünetekkel, fizikális jelekkel és a képalkotó vizsgálatok eredményeivel együtt értékelendő. Az általános gyulladós paraméterek (vérsejtsüllyedés, CRP) a betegek egy részében emelkedettek, de értékük nem feltétlen korrelál a betegség aktivitásával.

A hagyományos röntgenvizsgálatok közül a sacroiliacalis felvétel kezdeti stádiumban az ízületi felszínnek elmosottságával, később az eróziók és subchondralis sclerosisok következtében kialakult kontúregyenetlenséggel, majd a folyamat progressziója során létrejött részleges vagy teljes összezsugorodással (ankylosisszal) utal a betegségre. A sacroileitis négy radiológiai stádiuma: normál (0. fokozat), csak gyanút keltő eltérések (1. fokozat), minimális sacroileitis: az ízület mindkét oldalán, körülírt területen létrejött eróziók az ízületi rés tágasságának változása nélkül (2. fokozat), közepes vagy előrehaladott sacroileitis: eróziók sclerosissal, ízületi rés beszűkülések és kiszélesedések és részleges ankylosis (3. fokozat), és súlyos: teljes ankylosis (4. fokozat). A gerinc röntgenfelvételén kezdetben a csigolyák sarkainál figyelhetők meg kis eróziók, majd a szalagok tapadásának területén alakul ki csontosodás. Utóbbi syndesmophyta (szalagcsontosodás) -képződéshez, majd végstádiumban a gerincoszlop teljes ankylosisához vezet (ún. bambusz nád gerinc). A röntgenvizsgálattal kimutatható elváltozások kialakulásáig SPA-ban hónapok vagy évek is eltelhetnek; a medence röntgenképe gyakran normális, különösen a betegség kezdeti stádiumában, így a módosított New York-i kritériumrendszer a korai diagnózisra nem alkalmas (10.2. táblázat). A sacroiliacalis ízület és a csigolyák gyulladásának kimutatására az MRI-vizsgálat jól használható. A sacroiliacalis ízületek mentén megfigyelhető csontvelődéma a STIR szekvencián hiperintenzív jelként mutatkozik, míg a T1 súlyozott szekvenciák a sacroiliacalis ízületek és a csigolyák strukturális eltéréseit mutatják. Az egyéb képalkotó vizsgálatok közül a csontszcintigráfias vizsgálat használhatósága korlátozott a gyakori álpozitív esetek miatt. A csontos elváltozások detektálására a CT-vizsgálat jobb az MRI-nél, így leginkább a gerinccsatorna-szűkület és a csigolyatörések gyanúja esetén használható, de jelentős sugárterheléssel jár.

A spondylitis ankylopoetica módosított New York-i kritériumai (1984) a következők:

1. Klinikai kritériumok:

- a) Több, mint 3 hónapig tartó derékfájás és merevség, amely mozgásra enyhül, de nem javul pihenésre.
- b) A lumbalis gerinc mozgásainak korlátozottsága a sagittalis és frontalis síkban.
- c) A mellkas légzési kitérésének csökkenése a nemben, korban illesztett kontroll normálértékhez képest.

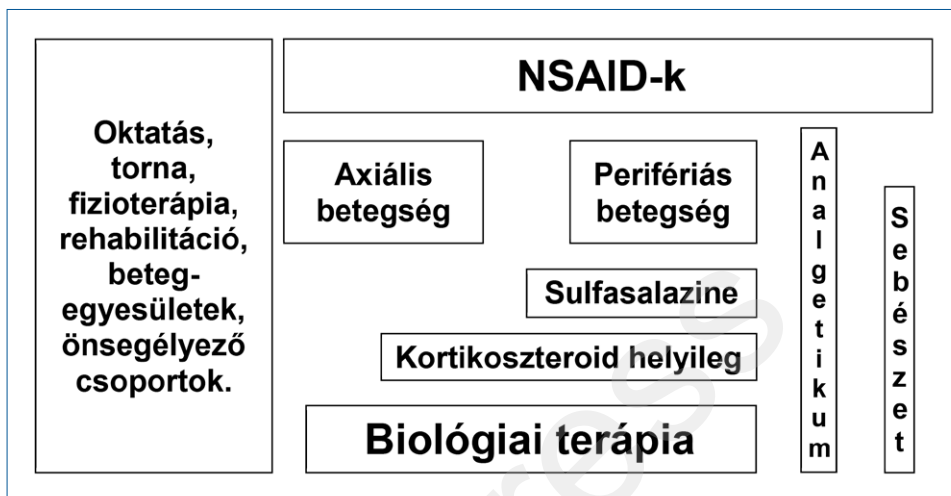
2. Radiológiai kritérium:

Sacroileitis > 2. fokozatú bilaterálisan vagy 3–4. fokozatú egy oldalon.

Biztos a spondylitis ankylopoetica akkor, ha a radiológiai kritérium mellett legalább egy klinikai tünet is jelen van.

10.2.4. A spondylitis ankylopoetica kezelése

Az SPA kezelésében a különböző (gyógyszeres és nem-gyógyszeres) módszerek egymást kiegészítik, a legkorszerűbb gyógyszeres terápiák sem helyettesítik a fizioterápiás eljárásokat (10.2. ábra).



10.2. ábra. Az ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society) / EULAR (Európai Reumaellenes Liga) ajánlása az SPA kezelésére

A nem-gyógyszeres kezelések közül legfontosabb a rendszeresen (akár otthon, akár irányítottan, csoportosan) végzett gyógytorna, mely jelentősen csökkenti a fájdalmat, és javítja a fizikális funkciót. A csoportos torna – talán inkább pszichés tényezők miatt – még az otthon végzett gyakorlatoknál is nagyobb mértékben javítja a betegek állapotát, emellett a mobilitás, nyújtás, kardiopulmonális és funkcionális fitness optimális egyensúlyát biztosítja. Mivel hazánk gyógyvíz-nagyhatalomnak tekinthető, fontos hangsúlyozni, hogy a gyógyvízkezelés is hatékonyan javítja a betegek mozgásszervi funkcióját, bár akut fázisban a termásvíz a gyulladás fellángolását is okozhatja.

Az SPA gyógyszeres kezelésében a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) első vonalbeli szernek tekinthetők a fájdalommal és merevséggel küzdő betegek számára. A hagyományos NSAID-k és a coxibok egyaránt hatékonyan képesek a fájdalmat csökkenteni és a mozgásszervi funkciókat javítani. SPA-ban – szemben más reumatológiai kórképekkel – folyamatos, ajánlott maximális dóziszú NSAID kezelés javasolt. A hosszú távú terápia akár a betegség radiológiai progresszióját is lassíthatja, de az NSAID-k potenciális mellékhatásai miatt tartós alkalmazás során a kockázat-haszon arányának figyelembevétele szükséges.

Egy készítmény hatástalansága esetén más hatásmechanizmusú NSAID-ra váltás javasolt. Elégtelen hatás esetén az NSAID hagyományos analgetikumokkal (pl. paracetamol, tramadol) kiegészíthető. A reumatológiai gyakorlatban gyakran alkalmazott szisztémás kortikoszteroidok és betegségmódosító reumaellenes szerek (DMARD-k) hatása SPA-s betegek gerincgyulladására esetén nem volt igazolható. Sztteroid intraartikulárisan adható, míg a DMARD-k alkalmazása (elsősorban sulfasalazine) perifériás ízületi gyulladás esetén javallt. A lokális kortikoszteroidkezelés enthesitis esetén jön szóba, utóbbi esetben azonban az ínruptúrát, mint potenciális szövődményt figyelembe kell venni.

A biológiai terápia jelenti SPA-ban a gyógyszeres kezelés második lépcsőjét. Azon páciensek részére, akiknek betegsége aktív, és nem reagálnak megfelelően a hagyományos kezelésre (NSAID axiális, sulfasalazine perifériás betegségben, helyileg adott kortikoszteroid enthesitisben) és fizioterápiára, biológikummal kezelendők. A biológiai terápiák használatát SPA-ban az ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society) ajánlások szabályozzák, amelyek összhangban vannak a nemzeti protokollokkal, így a magyarral is. Az ajánlás alapján azok a SPA-s betegek jogosultak biológiai terápiára, akiknek a BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) alapján aktív betegségük van, és nem reagálnak legalább két különböző NSAID-re. A biológikumok a legtöbb betegnél hosszú távon jelentős javulást eredményeznek a betegségaktivásban, a funkcionális állapotban és a betegséggel kapcsolatos életminőségben is.

Rendszerint a TNF- α -gátlók egyike kerül választásra az ajánlásoknak és a napi gyakorlatnak megfelelően első vonalbeli biológiai terápiaként. A randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízisei alapján nyilvánvaló, hogy valamennyi elérhető TNF- α -gátló (adalimumab, certolizimab-pegol, etanercept, golimumab, infliximab) hasonló hatást fejt ki a betegség axiális tüneteire. Ha a betegség korai stádiumában kezdik alkalmazását, lassíthatja az elcsontosodást is. Az anti-TNF- α monoklonális antitestek (adalimumab, certolizimab-pegol, golimumab és infliximab) sikeresen használhatók a legtöbb, gyakori extraartikuláris manifesztáció kezelésében, miközben az etanerceptnek csak igen enyhe hatása van az uveitisre és a gyulladásos bélbetegségekre. Ha egy beteg nem megfelelően válaszol a kezdeti TNF- α -gátló kezelésre, vagy panaszai romlanak az idő elteltével, vagy bármely mellékhatás akadályozza a kezelés folytatását, másik készítményre váltás szükséges. A TNF- α -gátlók szerkezetileg különbözőek, és némiképp eltérő a hatásmechanizmusuk, így a sikertelen kezelés egy TNF- α -gátlóval nem zárja ki a jó terápiás választ egy másikra.

A biológikumok második csoportját, az IL-17 inhibitorokat (secukinumab és ixekizumab) nemrégiben engedélyezték SPA kezelésére. Hatásosnak bizo-

nyultak mind elsővonalbeli biológikumként, mind a TNF- α -inhibitorokra nem megfelelően reagáló betegeknél. Gyógyszerváltás esetén észszerűnek tűnik más hatásmechanizmusú szerre cserélni a korábbi TNF- α -gátlót. A kezeléskor az extraartikuláris manifesztációkat is figyelembe kell venni, mivel az IL-17-gátlók hatásosak psoriasisra, de nem hatékonyak gyulladássos bélbetegségben.

A biológikumok dóziscsökkentése a tartós remisszióban levő betegek jelentős hányadában lehetséges. Szubkután szereknél a két dózis közötti intervallum növelése vagy intravénás készítményeknél a dóziscsökkentés tűnik észszerű eljárásnak. A betegséget emellett folyamatosan monitorozni kell, és az ajánlott maximális dózist szükséges újra alkalmazni növekvő aktivitás esetén. A biológiai szerek teljes elhagyása rendszerint nem lehetséges, mivel néhány hónapon belül fellángolás észlelhető az esetek túlnyomó többségében.

A biológiai terápia a fertőzések nagyobb veszélyével jár, épp ezért megfelelő szűrővizsgálatok szükségesek ezen gyógyszerek indítása előtt. Mivel a TNF- α fontos szerepet játszik a tuberculosos granuloma kialakulásában és fenntartásában, a látens tbc fennállását ki kell zárni. Annak ellenére, hogy a központi idegrendszer demyelinizációs betegségeivel, lupusszerű tünetekkel járó kórképekkel és a szívelégtelenség romlásával kapcsolatos esetismertetések is közöltek a szakirodalomban, a biológiai terápiás szerek biztonságossági profilja összességében kedvezőnek tekinthető.

Vertebrális osteotomia, mint korrekciós műtéti beavatkozás rendszerint az SPA késői stádiumában jöhet szóba, ha a kialakult gerincdeformitás horizontális látótérkiesést okoz. Ez javítja a betegek tartását, de nem állítja helyre a gerinc mozgását. Az SPA felgyorsult csonttritkulással jár, így a gerinctörés gyakoribb, mint az átlagpopulációban. Ssegmentális instabilitást okozó kompressziós fraktúra esetén a gerinc fixációs műtétjére lehet szükség.

10.3. Arthritis psoriatica (APs)

10.3.1. APs előfordulása, patomechanizmusa és formái

Az APs psoriasisához (pikkelysömörhöz) társuló ízületi gyulladásként definiálható. A psoriasis a populáció kb. 2%-át érinti, melyhez 10–40%-ban társul ízületi gyulladás. APs esetén leggyakrabban a psoriasis plakkos formája észlelhető, mely rendszerint a hajas fejbőrön, a keresztcsont felett, illetve a könyökök vagy térddek fesztő felszíne felett jelentkezik ezüstfehér, pikkelyesen hámló elváltozásként. Emellett a bőrfelszín egyéb helyein is előfordulhat, és gyakran érinti a körmöket is, mely pöttyözöttség vagy lemezes felválás formájában nyilvánul meg. Az ese-

tek többségében a psoriasis kialakulása megelőzi az ízületi tüneteket, míg kb. 15%-ban először az arthritis jelentkezik, és csak utána alakul ki psoriasis. Mivel a psoriasis időnként csak rejtett testtájakon (fül mögött, farpofák között) alakul ki, APs gyanúja esetén fontos ezen területek vizsgálata is.

Az APs patogenezisében genetikai és környezeti tényezők egyaránt fontos szerepet játszanak. Előbbiek közül az I-es osztályú HLA allélek és nem-HLA gének (pl. az IL12/23 útvonal génje) mutatnak összefüggést a bőr és a mozgásrendszer különböző klinikai tüneteivel. Utóbbiak közül a stressz, a bakteriális fertőzések és a bőrt ért trauma (ún. Köbner-jelenség) indíthatja el a psoriasist és az ízületi betegséget. Az APs-es ízületek synovialis szövetére jellemző, hogy – a rheumatoid arthritises ízületi behártya burjánzással összehasonlítva – kifejezettebbek a vascularis eltérések, bokorszerű, kanyargós erek alakulnak ki, illetve nagy koncentrációban mutathatók ki a gyulladt ízületekben proinflammatorikus citokinek (TNF- α és IL-1).

Moll és Wright beosztása szerint az APs öt formája különböztethető meg, melyek változhatnak, egymásba átalakulhatnak a betegség lefolyása során:

- Aszimmetrikus oligoarthritis
- Szimmetrikus polyarthritis
- Dominálón distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettség
- Domináló spondyloarthritis
- Destruktív (mutiláló) arthritis

A polyarthritis a leggyakoribb, melyet az aszimmetrikus oligoarthritis követ. A DIP ízületi érintettség aránya kb. 10%, klinikailag jelentős spondyloarthritis az APs-s betegek kevesebb mint 5%-ában van jelen. A destruktív (mutiláló) forma ritka, és a hosszú ideig nem megfelelően kezelt, elhanyagolt esetekben fordul elő. További jellegzetes tünet lehet APs-ben az enthesitis és egyes kéz- vagy lábujjak kolbászszerű duzzanata, a dactylitis. Extraartikuláris tünetként uveitis vagy gyulladós bélbetegség szintén társulhat APs-hez, bár ezek előfordulása ritkább, mint SPA-ban.

10.3.2. Az APs diagnózisa

APs-re jellemző speciális laboratóriumi eltérés nincsen, a gyulladós paraméterek (vérsejtsüllyedés, CRP-szint) emelkedése inkább csak a polyarthritis formában figyelhető meg. Hagyományos röntgenvizsgálattal látható eltérések: ízületi rés beszűkülése, eróziók és reszorpciók, amiket csontújdonszövetképződés kísérhet a periostealis és az enthesialis területeken. Az interphalangealis ízületekben észlelhető időnként a klasszikus („pencil-in-cup”) deformitás, melyet

a csont feji részén periartikuláris eróziók és csontfelszívódás („pencil”), illetve a szemközi ízületi oldalon csontújonképződés („cup”) alakítanak ki. Az ízületi ultrahang érzékenyen mutatja az inak megvastagodását, vaszkularizációját, a csontok erózióját és enthesophytákat az íntapadási helyeken. Az MRI lehetővé teszi a synovitishez és enthesitishez társuló csontvelődéma, valamint a sacroiliacalis és gerincízületek korai gyulladásos jeleinek felismerését.

10.3.3. APs kezelése

Az APs sikeres kezelésének feltétele a bőrgyógyász és reumatológus szoros együttműködése. A rendszeres gyógytorna és a fizioterápia nélkülözhetetlen, különösen a spondylitises formákban, ahol a gerinc elmeredésének megakadályozása az elsődleges cél. Az NSAID-k tüneti javulást eredményezhetnek. Szisztémás szteroidkezelés kerülendő, mivel a szer elhagyását követően a bőrtünetek fellángolása alakulhat ki. Szteroidinjekció intra-artikulárisan vagy a gyuladt inak és enthesisek környékére adható esetenként. Perifériás arthritisen, különösen az akut fázis reaktánsok emelkedett szintjével és az érintett ízületek strukturális károsodásával járó polyarthritis esetén bázisterápiás készítmények, a DMARD-k alkalmazása javasolt minél hamarabb a remisszió vagy az alacsony betegségaktivitás eléréséhez. Ezek közül elsőként a metotrexát javasolt heti 15–25 mg dózisban folsav adásával kiegészítve, de napi 10–20 mg leflunomid is adható. Ezek a szerek kedvező hatásúak a bőr és ízületi tünetekre egyaránt. A hagyományos, szintetikus DMARD-k nem hatnak a gerincgyulladásra, és kérdéses a hatásuk a dactylitisre és enthesitisre is. Azon APs-es betegeknek, akiknek perifériás arthritisük van, és nem megfelelően reagálnak legalább 2 hagyományos szintetikus DMARD-re, vagy spondylitisben szenvednek, és nem adnak jó terápiás választ 2 NSAID-ra, biológiai terápia, rendszerint TNF- α -gátló adása javasolt. A TNF- α -gátlók jelentősen javítják az ízületi, gerinc és bőrtüneteket, a betegek mozgásszervi funkcióit és életminőségét egyaránt. Azon betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak a TNF- α -gátló kezelésre vagy aktív betegségük van ezen kezelésre adott kedvező kezdeti válasz után, egy másik TNF- α -gátló vagy az IL-17, esetleg az IL12/23 útvonalakat célzó biológiai DMARD, illetve JAK-gátló adása jön szóba. A biológiai DMARD-k enthesitisben és dactylitisben is jó hatásúak.

10.4. Enteropathias arthritisek

10.4.1. Enteropathias arthritisek előfordulása és tünetei

Gyulladásos bélbetegségekhez (IBD-„inflammatory bowel disease”) az esetek 5–20%-ában társul spondylitis vagy arthritis. Spondylitis az IBD-s betegek 10–20%-ában jelenik meg, de a tünetek gyakran enyhék, és az axiális manifesztáció néma marad. Szemben az SPA-val, a férfi:nő arány közel 1:1. A HLA-B27 prevalenciája az enteropathias spondylitises betegek körében valamivel alacsonyabb (50–70%), mint klasszikus SPA-ban. A sacroiliacalis ízületek és a gerinc radiológiai eltérései hasonlóak az SPA-hoz, de rendszerint kevésbé súlyosak. A béltünetek nem korrelálnak a spondylitisszel.

Perifériás arthritis 5–15%-ban társul IBD-khez, Crohn-betegséghez valamivel gyakrabban, mint colitis ulcerosához. A synovitis az esetek többségében átmeneti, és nem okoz eróziókat, bár ritkán destruktív jellegű is lehet. A bél és ízületi tünetek aktivitása párhuzamosan változik, ez különösen colitis ulcerosához társuló arthritisek esetén figyelhető meg. A leggyakrabban érintett ízületek a metacarpophalangealis, proximalis interphalangealis, térd- és bokaízületek. Két fő forma különböztethető meg: az oligoarthritis (5-nél kevesebb ízületet érintő) jobb indulatúnak tekinthető, mivel spontán javulásra, gyógyulásra hajlamos, a polyarticularis (5 vagy annál több ízületet érintő) erozív, destruktív jellegű.

IBD-asszociált arthritisekhez bőrtünetek is társulhatnak. Erythema nodosum inkább colitis ulcerosa kapcsán jelenik meg, és spontán gyógyulásra hajlamos. Ezzel szemben a pyoderma gangraenosum súlyosabb, kifehélyesedő bőrbetegség. Extraartikuláris tünetként a betegek néhány százalékában uveitis is jelentkezhet.

10.4.2. Enteropathias arthritisek diagnosztikája

A betegség diagnosztikájában a gasztrointesztinális traktus gyulladásának kimutatására szolgáló endoszkópos eljárások nem nélkülözhetők, mivel a béltünetek esetenként szubklinikusak lehetnek. A betegségnek típusos laboratóriumi diagnosztikus eljárása nincs. Az akutfázis-reakciók inkább a béltünetek aktivitásával mutatnak párhuzamot. A szérum calprotectin az IBD nem specifikus aktivitási markere, vérszintje arthritisben is megemelkedik.

10.4.3. Enteropathias arthritisek kezelése

A béltünetek kezelése tekintendő elsődlegesnek, ennek javulásával az ízületi panaszok is kedvezően változnak, bár ez spondylitis vonatkozásában korántsem törvényszerű. A szisztémás szteroid kezelés Crohn-betegségben és colitis

ulcerosában egyaránt sikeres, de inkább csak remisszió elérésére használható a tartós alkalmazás során szinte törvénytörően jelentkező mellékhatásai miatt. A sulfasalazine és származéka, az 5-ASA hatásos colitis ulcerosában és perifériás ízületi tünetek esetén, de Crohn-betegségben és axiális ízületi érintettségénél hatástalannak tekinthetők. Az azathioprin az IBD-k mindkét formájában eredményesen alkalmazható a remisszió fenntartására, és rendszerint kedvező hatása van a perifériás arthritisekre is. Az TNF- α -gátló kezelések közül a monoklonális antitestek csoportjába tartozó készítmények (pl. infliximab és adalimumab) Crohn-betegségben és colitis ulcerosában, valamint az ezekhez társuló perifériás vagy axiális ízületi gyulladás kezelésében is sikeresen alkalmazhatók a remisszió elérésére. Ugyanakkor a receptorfúziós-protein (etanercept) és az IL-17-gátlók hatástalannak az IBD-k kezelésében. Az orális szintetikus célzott terápiás szerek közül a JAK-gátló tofacitinibet is törzskönyvezték a colitis ulcerosa kezelésére. Hangsúlyozandó, hogy az NSAID-k tartós, teljes dózisban történő alkalmazása az IBD-k fellángolását okozhatja, ezért ilyen jellegű használatuk IBD-asszociált arthritisek vagy spondylitisek esetén kerülendő.

10.5. Reaktív arthrititis (ReA)

10.5.1. Reaktív arthrititis definíciója, epidemiológiája és patogenezise

Az ReA valamely extraartikuláris infekciót követően néhány héten belül kialakuló ízületi gyulladás. Az ízületből élő kórokozó nem tenyészthető ki, ami patológiás immunológiai reakció szerepére utal ReA-ban. A betegséget leggyakrabban kiváltó kórokozók Gram-negatív, intracelluláris aerob baktériumok, melyek lipopoliszacharid tartalmú külső membránnal rendelkeznek. Az ReA-t indukáló primer folyamatok: urogenitális fertőzést okozó *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*; a gasztrointesztinális traktus infekcióját okozó *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* törzsek; valamint a légúti fertőzést kiváltó *Chlamydia pneumoniae* és β -hemolizáló *Streptococcus* (*S. pneumoniae*). Az ReA incidenciája urogenitális fertőzések után 2–4%, mely gasztrointesztinális esetekben akár 15% is lehet. A betegség HLA-B27 aszociációja gyengébb, mint a SPA esetén, a betegek 30–80%-a HLA-B27 pozitív.

10.5.2. ReA tünetei

A primer infekció gyakran tünetmentes, de okozhat dysuriát és pollakisuriát különösen férfiakban, és hasmenést az infektiiv ágensztől függően. Az ReA klinikai tünetei általában 1–4 hetes késéssel jelentkeznek. A betegség elsősorban

a fiatal felnőtteket érinti (20–40 éves korosztály). Gasztrointesztinális infekció esetén a férfi:női arány egyenlő, míg a *Chlamydia trachomatis*-indukált esetek a férfiak körében gyakoribbak. Típusos klinikai kép esetén az alsó végtag nagyízületeinek (térdék, bokák) aszimmetrikus oligoarthritisre jelentkezik, de időnként a felső végtagokon is kialakulhat arthritis. A ReA átmeneti enyhe polyarthritis, gyulladásszerű deréktáji fájdalom vagy dactylitis képében is jelentkezhet. Extraartikuláris tünetként gyakori a conjunctivitis, uveitis ritkábban jelentkezhet, esetenként különböző formájú bőrkiütések is előfordulhatnak.

10.5.3. ReA diagnózisa

Az egyetlen specifikus laboratóriumi teszt ReA-ban a kiváltó fertőző ágens azonosítása. A baktérium izolálása a székletből gyakran sikertelen, és a betegek felgyógyulnak a gyomor-bélrendszeri fertőzéstől az ReA jelentkezéséig. *Chlamydia trachomatis*-infekció PCR-rel igazolható a reggeli vizelet első frakciójából vagy urogenitális kenetből, de a fertőzés gyakran tünetmentes, elsősorban nőkben. A kórokozók elleni antitestek kimutatásának értéke korlátozott, mivel keresztreakció van a *Chlamydia trachomatis* és a *Chlamydia pneumoniae* között. A *Salmonella* és *Yersinia* erős antitestválaszt indukál, de a friss fertőzés bizonyításához ismételt vizsgálatok szükségesek.

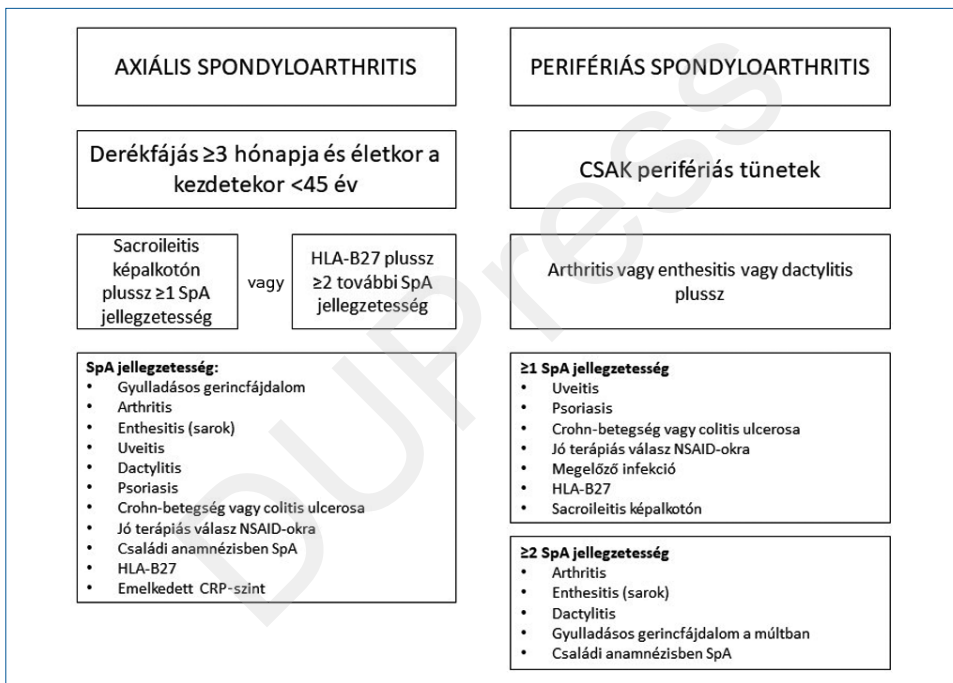
10.5.4. ReA kezelése

Az ReA az esetek mintegy felében spontán gyógyul, bár enyhe arthritises, spondylitises vagy enthesitises tünetek fennmaradhatnak hullámzó jelleggel. A HLA-B27 pozitívítás, a családi anamnézisben előforduló SpA és a tartós infekciók növelik a krónikus ReA kialakulásának esélyét. ReA kezelésében az elsődleges cél a kiváltó kórokozó szanálása és a krónikus szövődmények megelőzése. Ha a kiváltó kórokozó még jelen van, az antimikrobiális kezelést haladéktalanul el kell kezdeni. *Chlamydia trachomatis*-fertőzés fennállása esetén mind a beteg, mind annak szexuális partnere kezelendő.

Antibiotikum alkalmazása nem-szövődményes enteritis esetén nem javítja az ReA kimenetelét. Az NSAID-knek, éppúgy, mint az intraartikulárisan vagy perienthesialisan adható kortikoszteroidoknak, tüneti hatásuk van, és ezek az elsőként választandó szerek a betegség akut fázisában. DMARD-k közül a sulfasalazine akut és krónikus polyarthritis esetén is adható. A metotrexát indikációja a súlyosabb, tartósan fennálló ReA.

10.6. Nem-differenciált spondyloarthritis (USpA)

Az USpA eredetileg az SpA-k családjának a tagja, melyre az SpA-s tünetek, fizikális leletek, képalkotó és laboratóriumi vizsgálati eltérések jellemzők, melyek azonban nem merítik ki a betegségcsoport más tagjainak (pl. SPA vagy APs) kritériumait. A betegek egy részénél később más tünetek, eltérések is kialakulnak, és így az SpA-k valamely speciálisabb formája diagnosztizálható, vagyis az USpA az SPA, APs, enteropathias arthritisek stb. előalakjának tekinthető, míg mások megmaradnak az USpA krónikus állapotában, rendszerint enyhe tünetekkel.



10.3. ábra. Axiális és perifériás SpA klasszifikációja (ASAS)

A sacroiliacalis és perifériás ízületek korai gyulladásos jeleinek észlelési lehetőségei és a nagy hatású biológiai terápiák bevezetése az SpA-k kezelésében egy új, az ASAS által kidolgozott klasszifikációs kritériumrendszer kialakításához vezetett, melynek két formája az axiális és a perifériás SpA-k esetén alkalmazható (10.3. ábra). Mivel ezek reumatológusok által diagnosztikus céllal is használhatók, lehetővé teszik az SpA-s betegek korai diagnózisát és kezelését ahelyett, hogy várni kellene egy specifikusabb betegségformába történő progresszióra.

Az ASAS perifériás SpA-ra vonatkozó kritériumrendszere azon betegek esetén használható, akik arthritisben, dactylitisben vagy enthesitisben szenvednek, és legalább 1 vagy 2, az ASAS szakértők által definiált SpA-s jellegzetességgel bírnak. Az axiális SpA, a nem-röntgen axiális SpA és a klasszikus SpA ernyődiagnózisának tekinthető, eszerint azok a betegek klasszifikálhatók axiális SpA-sként, akik 45 éves kor előtt kezdődő tartós deréktáji fájdalommal szenvednek, és 1 vagy több SpA-s jellemzővel társul panaszuk. Manapság azon betegeket tartjuk USpA-snak, akik gyanúsak SpA fennállására, de nem illeszthetők be az ASAS kritériumrendszerébe. Ha például valakinek fiatal felnőttkori tartós derékfájása van, HLA-B27 pozitív, de nincs több SpA-s jellegzetessége (USpA axiális formája), vagy ha dactylitisben szenved és családi anamnézise pozitív SpA-ra (USpA perifériás formája).

Az USpA kezelésében az elsőként alkalmazandó készítmények az NSAID-k. A kezelés a betegek panaszait rövid idő alatt jelentősen csökkenti, ugyanakkor a gyógyszer elhagyása után a tünetek visszatérnek (ezen jellegzetesség a diagnózis pontosításában is alkalmazható). Az egyes készítményeket a megfelelő hatás eléréséhez általában a maximális ajánlott dózisban kell alkalmazni, figyelve a potenciális mellékhatásokra is. Tartósan fennálló panaszok és tünetek esetén a DMARD-k közül a sulfasalazine adása ajánlott napi 2-3 g dózisban, de csak perifériás arthritis fennállása esetén. A TNF-gátlók – bár hatékonyak bizonyultak az USpA kezelésében – egyelőre nincsenek törzskönyvezve ilyen indikációban.

Irodalom

1. Atzeni, F. et al.: Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun. Rev.*, 2014; 13: 20–23.
2. Conigliaro, P. et al.: Impact of a multidisciplinary approach in enteropathic spondyloarthritis patients. *Autoimmun Rev.*, 2016; 15: 184–190.
3. Cruzat, V. et al.: Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Curr. rheumatol. rep.*, 2010; 12: 311–317.
4. Garg, N. et al.: The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2014; 28: 663–672.
5. Peluso, R. et al.: Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013; 2013: 631–638.
6. Selmi, C. et al.: Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.*, 2014; 13: 546–549.
7. Szántó S.: Spondyloarthritisiek. In: *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 525–534.

11. Fertőzőes eredetű arthritisek

GAÁL JÁNOS

11.1. Bakteriális arthritis

11.1.1. Definíció

A bakteriális arthritis definíció szerint baktérium által kiváltott ízületi gyulladás, melynek során a kórokozó a synoviális folyadékból vagy a synoviális membránból kitenyészthető. A betegség jelentőségét az adja, hogy kifejezetten destruktív; lefolyása terápia nélkül nagyon gyors; mortalitása relatíve nagy, még annak ellenére is, hogy a rendelkezésünkre álló antibiotikum-arszenál fokozatosan növekszik.

11.1.2. Patofiziológia-patogenezis

A synoviális hártya különleges jellemzői közé tartozik, hogy egy hypervascularizált, basal membrán nélküli, relatíve zárt térnek tekinthető, ahol a baktériumok viszonylag könnyen megtelepedhetnek, illetve ott elszaporodhatnak. A bakteriális terjedés módja döntően hematogén, ahol a kórokozó a szervezet más helyén / helyein lévő bakteriális gócból kerül a vérbe, onnan pedig az ízület belsejébe, az esetek 90–95%-a így alakul ki. Lényegesen kisebb a direkt inokuláció (műtét, behatoló sérülés, „tüske synovitis”), illetve a környező csontból / lágy részekről való terjedés jelentősége.

11.1.3. Klinikai tünetek

A legjellemzőbb tünet a hirtelen, hevenyen fájdalmassá és duzzadttá vált ízület vagy ízületek kialakulása, melyet az ízületek mozgástartományának beszűkülése kísér. Az érintett ízület általában meleg, érintésre, mozgásra heves fájdalommal reagál a beteg. Jellemzően általános tünetekkel is jár a kórkép (láz, elesettség, bacteriaemia esetén hidegrázás), ez alól csak a súlyosan immunkompromittált beteg a kivétel. Az akut gyulladásra jellemző laborparaméterek (gyorsult vörösvértest-süllyedés [We], leukocytosis, magasabb CRP- és procalcitonin-szint) általában tetten érhetőek. Az érintett ízületek gyakorisági sorrendben: térd (55%), csípő (11%), boka (11%), váll (8%), csukló (7%), könyök (6%), a többi egyéb ízület összesen (5%). A betegség az esetek 10–20%-ában polyarticularis.

11.1.4. Diagnózis

A diagnózis alapja a kórokozó kimutatása a synoviális folyadékból vagy a synoviális membránból. Ehhez synoviális folyadékhoz vagy biopsziás mintához kell jutnunk, melynek alapvető módja az ízület punkciója, amit az esetek többségében képpalkotók nélkül is el lehet végezni. A punkció mellett az aszepszis elveit be kell tartani. Ha viszont nehezen elérhető ízületről van szó (csípő, sacroiliacalis ízület), akkor ultrahanggal vagy CT-vel vezérelt punkcióra is van lehetőség. A nyert punktátumból bakteriológiai tenyésztést, kenetéből pedig Gram-festést végzünk. A tenyésztés során a mintát aerob és anaerob, Neisseria / Haemophilus-fertőzés gyanúja esetén csokoládé agar táptalajra is le kell oltani. A hemokultúra az esetek 50%-ában mutatja ki a kórokozót, az ízületi punktátum tenyésztésének szenzitivitása viszont közel 100%-os. A Gram-festés pozitivitása megerősíti a klinikai tünetek alapján kialakult gyanút, a tenyésztés során pedig definitív diagnózisra van lehetőség a kórokozó pontos identifikálásával és antibiotikum-érzékenységeinek meghatározásával. Ritka esetekben amikor negatív tenyésztés mellett egyéb arthritist okozó betegséget kizártunk, klinikai kép pedig jellegzetes, a PCR (polymerase chain reaction) vizsgálat alkalmazható a synoviális folyadék vizsgálatára, ez a vizsgálat a gyanúba hozott kórokozó speciális DNS-ének kimutatására alkalmazható. Nagyon fontos, főleg célzott terápia (lásd korábban) mellett a tuberculosisra gondolni és a szükséges vizsgálatokat (mellkasröntgen, első körben interferon-termelési teszt, esetleg tenyésztés) elvégezni.

A képpalkotó diagnosztikai módszerek szerepe nem elsősorban a diagnózis felállítására, hanem a folyamat követésére, az anatómiai károsodás mértékének meghatározására korlátozódik. A konvencionális röntgenvizsgálat a korai fázisban csak az ízületi rés tágulatát, fokozott lágyrész-árnyékot mutat, a hetekkel-hónapokkal később elvégzett vizsgálaton periartikuláris mészszegénység, résszűkület, eróziók és másodlagos degeneratív eltérések kialakulását lehet észlelni. Bizonyos speciális tünetek azonban már a korai stádiumban infektív eredet felé orientálhatnak bennünket (gázképződés, epiphysealis destrukció, osteolysis, metaphysealis periostitis). A CT-, illetve MRI-vizsgálatot a szummációs röntgen által nehezen megítélhető ízületek vizsgálatára tartjuk fenn. Az ultrahangvizsgálattal a synovitis, az intraartikuláris folyadék és a porcdestrukció mértéke ítélhető meg. Bizonytalan, célzott punkció / biopszia szempontjából nehezen elérhető helyek (pl. protézis körül) vagy csigolyafertőzések gyanúja esetén az infektív góc pontosabb lokalizálását különféle gyulladás szcintigráfias módszerek (3 fázisú csontscan, Tc99m HMPAO jelzett leukocyta scan, Tc99m anti-granulocyta scan, Ga⁶⁷ citrát scan) segíthetik elő.

11.1.5. Prediszponáló tényezők

Rendkívül fontos tudnunk, hogy a teljesen egészséges egyének körében rendkívül ritka az infektív arthritis. Kialakulásához szükségesek bizonyos hajlamosító tényezők, melyek jórészt infektív góccok létrejöttét, a baktérium intraartikuláris megtelepedését, illetve az antibakteriális védelem hatékonyságának csökkenése révén azok elszaporodását segítik elő. Ilyen tényezők: az immunszuppresszív gyógyszerek szedése, alkoholizmus, uraemia, diabetes mellitus, rosszindulatú betegségek fennállása, kiterjedt égés, ismételt arthrocentézisek, intraarticularis szteroidinjekció adása, arthroscopia, intravénás drog használata, sarlósejtes vérszegénység, HIV-fertőzés, valamint a különféle társult arthritisek (RA, kristályarthropathiák, előrehaladott osteoarthritis, neurogén arthropathia, haemarthrosis, SLE).

11.1.6. Bakteriális spektrum

A kor szerinti bontásban leggyakoribb kórokozókat a 11.1. táblázat szemlélteti.

11.1. táblázat. Az egyes kórokozók gyakorisága bakteriális arthritisben

	Felnőtt (%)	Gyerek (%)
Gram-pozitív cocci		
Staphylococcus aureus	35	27
Streptococcus (pyogenes, pneumonia, viridans)	10	16
Gram-negatív cocci		
Neisseria (meningitidis és gonorrhoea)	50	8
Hemophilus influenzae	<1	40
Gram-negatív pálcák		
E. coli, Salmonella és Pseudomonas speciesek	5	9
Mycobacteriumok	<1	<1

11.1.7. Kezelés

Bakteriális arthritis klinikai gyanúja esetén a legfontosabb az érintett ízület azonnali punkciója és a punkció bakteriológiai vizsgálata (tenyésztés és Gram-festés). Amennyiben a punkció makroszkóposan nem tűnik gennynek, vagy pedig a Gram-festés kórokozót nem igazol, akkor azonnali antibiotikum-adásra nincs szükség, ezzel a döntéssel meg lehet várni a tenyésztés végleges eredményét, és ha baktérium kitenyészhető, akkor az antibiotikum-érzékenységnek megfelelő antibiotikumot lehet adni. Ha a Gram-festés kórokozót mutat ki, akkor az eddig kialakult tapasztalatokon alapuló, úgynevezett empirikus

antibiotikum választás szempontjai érvényesülnek. Gram-pozitív kórokozó esetén methicillin, cephazolin vagy fluorokinolon, immunszupprimált beteg esetében pedig vancomycin, nafcillin vagy rifampicin adandó. Gram-negatív kórokozó esetében aminoglikozid és penicillin vagy aminoglikozid és 3. generációs cefalosporin, béta-laktám-allergiás beteg esetében pedig fluorokinolon antibiotikum a megfelelő választás.

Az antibiotikumot a megfelelő vérszint megbízható fenntartása miatt minden esetben intravénásan kell adnunk legalább két hétig, melyet újabb két hét orális antibiotikum adása követ (szekvenciális kezelés). Könnyen elérhető ízületek esetén (térd, boka, csukló) meg kell kísérelni a naponta-kétnaponta végzett zárt tűaspirációt, melynek révén elérhető az ízületi tok feszülésének csökkenése, a gyulladásos produktumok, proteázok eltávolítása, valamint a terápia hatékonyságának nyomon követése is (punkció fehérvérsejtszám, tenyésztés, Gram-festés). Nyitott sebészeti drainage indokolt abban az esetben, ha a tűaspiráció eredménytelen, csípőízületi / sacroiliacalis infekció esetén, ha a folyamat 48 órán belül nem reagál az antibiotikus kezelésre, ha punkció során sűrű genny ürül, illetve ha egyidejű osteomyelitis / lágyrész-terjedés áll fenn.

11.1.8. Prognózis

A bakteriális arthritis még napjainkban is a magas mortalitási rátájú betegségek közé tartozik (5–15%), krónikus ízületi károsodás pedig az esetek 25–60%-ában marad vissza. A kezelés eredményességét befolyásolja az infekció fennállásának időtartama, a kórokozó virulenciája, a megbetegedett ízület (csípőízület sérülés esetén rosszabb kimenetel várható), a beteg életkora, a fennálló társbetegségek és a beteg védekezőképessége.

11.1.9. Az intervertebrális rés fertőzése (spondylodiscitis)

A csigolyák közötti porckorongok fertőzése potenciálisan rendkívül súlyos állapot lehet, tekintve, hogy a fertőzés a szomszédos csigolyatestek beroppanását okozhatja, a gerinc szalagrendszere alatt vertikálisan terjedhet, tályogképződéssel járhat, ami a mellüregbe / hasüregbe terjedve életveszélyes szepszishez vezethet. A betegség leggyakrabban az alsó háti, illetve a lumbalis szakaszon alakul ki. A terjedési mód fiatalabb életkorban döntően hematogén, felnőttkorban viszont gyakoribb gerincműtétek, invazív beavatkozások után. Felnőtteknél is gyakoribb a hematogén fertőződés. Ilyenkor a bakteriális embólus a csigolyákban akad fenn, és másodlagosan fertőzi a discust, míg gyermekeknél a porckorongba penetráló anasztomózisok miatt a discus fertőzése az elsődleges. A noninvazív beavatkozások után a spondylodiscitis esélye 20%-os, invazív

beavatkozások, nagyobb gerincsebészeti beavatkozások után 5%-ot is elér. Klinikailag a sebészeti beavatkozás után vagy attól függetlenül is fokozódó, egy csigolyára lokalizálódó gerincfájdalom, processus spinosusok ütögetési érzékenysége, a sarokra zökkenésre jelentkező fájdalom az érintett területen, később állandósuló, éjszaka is fennálló spontán fájdalma, gerincmozgások beszűkülése, izomspazmus és láz jellemző. Fontos adat, hogy a diagnosztikában és a terápia követésében a legmegbízhatóbb paraméter a CRP; a We- és a prokalcitoninszint lényegesen kevésbé használható. A fehérvérsejtszám az esetek 40%-ában nem emelkedett. A diagnózis a jellegzetes klinikai képen túl a fokozott gyulladós laborparamétereken, a jellegzetes radiológiai képen (résszűkület, később eróziók a zárólemezekon) alapul, sajnos a betegségnek legalább 2-3 hete fenn kell állnia ahhoz, hogy a konvencionális rtg is eltérést mutasson. A legmegbízhatóbb képalkotó eljárás a gerinc MRI-vizsgálata, mely nemcsak kiváló morfológiai képet ad, de a gyulladás mértékét / kiterjedését is megbízhatóan ábrázolja. Az MRI-vizsgálat specifikus és szenzitív, a hatékonyságot tovább lehet növelni gadolinium kontrasztanyag adásával, melynek beadása után pozitív esetben erős halmozás alakul ki a csigolyatestekben és a porckorongban. Kérdéses esetben lehet segítségül hívni a leukocytagyülemet vizualizáló szcintigráfias módszereket (Tc99m HMPAO jelzett leukocyta, humán poliklonális immunoglobulin, antigranulocyta szcintigráfia, Ga⁶⁷ citrát szcintigráfia), mely már 2-3 nap után is pozitív lehet. Habár a diagnosztikában az aranystandardnak az MR tekinthető, azon esetekben amikor MR és / vagy kontrasztanyag nem alkalmazható (allergia, beültetett fém, veseelégtelenség) a PET-CT jelenthet továbblépést. Ezen vizsgálat diagnosztikai értéke megegyezik az MR vizsgálatával, bár költséges volta miatt a mindennapi gyakorlatban vélhetően nem fog elterjedni. Definitív diagnózishoz természetesen tenyésztés / Gram-festés révén juthatunk, melyet aspirációval vagy műtétilag tudunk nyerni. A leggyakoribb kórokozók a Staphalococcus aureus, a Gram-pozitív coccusok, de nem ritkaság az E. coli, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, gombák, illetve a Mycobacterium tuberculosis sem. A lázas állapotban levett hemokultúra ebből a szempontból kevésbé megbízható. Amennyiben a klinikai kép egyértelmű, de a tenyésztés nem igazolt kórokozót, a PCR (polimerase chain reaction) segíthet a kórokozó kimutatásában, bár antibiotikum-érzékenység meghatározására ez esetben nincs lehetőség.

A terápia itt is a hatékony antibiotikum-kezelésen alapul, melynek időtartama legalább 6 hét, a CRP monitorozásával. Az antibiotikum-választás szempontjai nem térnek el a perifériás arthritis esetében említettektől. Az antibiotikum hatékonyságát a fájdalom és a gyulladásra utaló laborparaméterek (elsősorban

a CRP) csökkenése jelzi. A gerinc melletti, leggyakrabban a psoas izomban kialakuló tályogok megjelenése fontos szövődmény lehet, de nem feltétlenül jelzi a terápia hatástalanságát. Fontos a gerinc 2-3 hétig tartó immobilizációja fűző vagy ágyéki gipszsin segítségével. Idegsebészeti műtét rezisztens esetben, ismételt mintavétel szükségessége esetén, csigolyakompresszió vagy tályogképződés, illetve instabillá vált gerincszakasz esetén indokolt.

A csigolyák zárólemezeit és a szomszédos csigolyák csontvelőjét érintő, speciális MR-képpel jellemezhető elváltozásokat (Modic-típusú degenerációk) már évtizedekkel ezelőtt leírták. Az utóbbi évek eredményei világítottak rá arra, hogy ezeket lassan növekvő kórokozók (leginkább *Propionibacterium acnes*) váltják ki. Ez a felismerés vezetett oda, hogy ilyen típusú elváltozások esetén többen megkísérelték tartós (90–100 napon át tartó) antibiotikum alkalmazását, egyelőre ellentmondásos eredménnyel.

11.1.10. Osteomyelitis (csontvelőgyulladás)

Az osteomyelitis a csont baktériumok, ritkábban gombák által okozott gyulladása, melynek oka a kórokozók leggyakrabban hematogén szórás, ritkábban a környezetről való direkt úton a csontra való ráterjedése, de steril keringéscsavarokon alapuló formák is ismertek. Alapvetően az alábbi formákat különböztetjük el: 1. akut hematogén osteomyelitis; 2. csigolya osteomyelitis; 3. környezetről terjedő osteomyelitis vérellátási zavarral vagy anélkül; 4. krónikus osteomyelitis. Az akut hematogén osteomyelitis elsősorban a gyermekkor betegsége. Ilyenkor a növekvő csontok fokozott vérellátása megteremti a kórokozók megtelepedésének lehetőségét. A patogenezis legfontosabb momentuma a metafízisek kis ereiben megtelepedő kórokozók szaporodása, mely gyulladást vált ki, a csont ehhez kapcsolódó fokozott bontásával és a csont átépülésével együtt. Amennyiben a folyamat kezelés nélkül marad, úgy a fertőzés az epifízisek, illetve az ízület felé terjed tovább bakteriális arthritist okozva, esetleg pyogén periostitist követően a képződött genny a külvilág felé is ürülhet. Idővel a folyamat subakuttá, majd krónikussá válhat, az elhalt csonton belül üregképződés (sequestrum) is kialakulhat, melyet a legtöbb esetben élő csontos kéreg (involucrum) vesz körül (Brodie-tályog).

Az osteomyelitis hátterében többféle gennykeltő baktériumfertőzés állhat, a leggyakoribbak a *Staphylococcus aureus*, a *Streptococcus pneumoniae*, a *Streptococcus pyogenes*, a *Streptococcus pneumoniae* és a *Kingella kingae*, ez utóbbi kettő különösen gyakori 3 éves életkor alatt. A koaguláz-negatív *Staphylococcus*ok (CoNS), az anaerob baktériumok, Gram-negatív enterobaktériumok, igen ritkán a gombák pedig csak csökkent immunitású szervezetben okoznak osteomyelitist.

Az akut hematogén osteomyelitis típusosan lázzal, csontfájdalommal, általános toxikus tünetekkel (étvágytalanság, fogyás, hányinger, elesettség) kezdődik, az érintett terület duzzadt, felette a bőr erythemás, az érintett végtagot a beteg láthatóan kíméli. Néha már az első vizsgálat alkalmával is látható a környezetbe ürülő fisztulaképződés, ritkábban deformáló ízületi duzzanat, ez utóbbi már pyogén arthritist valószínűsít. Az esetek kis részében a betegség indolens, szubakut lefolyású, előfordul, hogy a beteg már kialakult Brodie-tályoggal kerül az orvos elé. A vertebrális osteomyelitis idősebbekben alakul ki, nemritkán gerincsebészeti beavatkozást vagy traumát követően, ez esetben a környezetről való ráterjedés is fontos kóroki szerepet játszik. Fontos tudni, hogy a medence csontjainak osteomyelitise okozhat hasi-kismedencei fájdalmat, mely sokszor zavarba ejtően utánozza az akut has, illetve nőgyógyászati gyulladások tüneteit. Az osteomyelitis háttérben gyakran áll keringési-vérellátási zavar, diabetes, immunszupprimált állapot, gyermekkorban számítani kell hemoglobinopathiákra is.

Komoly gondot jelentenek a műtétek (craniotomia, fülészeti-fogászati műtétek, sternotomia, protézisbeültetések, nyílt törés rekonstrukciók) után kialakuló osteomyelitisek, ahol nagy valószínűséggel intraoperatív kontamináció állhat a háttérben. A fül-orr-gégészeti és fogászati gennyedések komoly veszélye azoknak a környező csontokra való ráterjedése. A tartósan fekvő betegben a nyomásnak kitett helyeken kialakuló fekélyek felülfertőződhetnek és a környező csontra terjedhetnek.

A végtagsebészet különleges területe az érszűkület és / vagy diabetes talaján kialakult osteomyelitisek köre. A neuropathia és a megromlott keringés a sérülések érzékelését nehezíti, a diabetes pedig fokozza a baktériumok megtelepedésének lehetőségét, ennek speciális formája az úgynevezett diabeteses láb, melynek részletesebb tárgyalása meghaladja ezen fejezet kereteit. A nem megfelelően kezelt vagy eleve indolens, szubakut formában induló osteomyelitis krónikussá is válhat, ezt sok esetben nehéz megkülönböztetni a többször kiújuló osteomyelitistől, különösen akkor, ha a primer folyamat gyógyulását nehezítő tényezők (cukorbetegség, alultápláltság, vesebetegség, érszűkület, neuropathia, immunszupprimált állapot) is jelen vannak. A krónikussá vált betegség tartós széptikus állapotot, krónikus csontfájdalmat, nehezen gyógyuló fisztulázó elváltozásokat, csontdeformításokat, akár patológiás töréseket okozva megkeseríti a beteg (és az orvos) életét egyaránt.

A diagnózis alapja a klinikai kép, a fokozott gyulladásos paraméterek, a balra tolt vérkép és az aspirációval vagy sebészeti beavatkozás során nyert minta bakteriológiai vizsgálata, kérdéses esetben a PCR-vizsgálat. Fontosak a radiológiai vizsgálatok is, a konvencionális rtg sclerotikus szegéllyel övezett lytikus elvál-

tozásokat, a csonton belüli üregképződést subperiosteális abscessusképződést mutat, a gyulladás szcintigráfias vizsgálatai (háromfázisú csontszcintigráfia, Tc99m HMPAO jelzett leukocytá szcintigráfia, antigranulocytá szcintigráfia, Ga67, valamint In111 szcintigráfia) a lokális gyulladás mellett a leukocytá gyülemet is láthatóvá tudják tenni. Az MRI vizsgálat a folyamat anatómiai határait és a lágyrészekre való terjedést (psoas tályog a gerinc osteomyelitise esetén) is vizualizálni tudja.

Az osteomyelitisek kezelése alapvetően ortopéd sebészeti feladat, melynek során a gennyel telt csonton belüli üregek és lágyrésztályogok kiürítése, a sipolyjáratok megszüntetése mellett hosszan tartó, minimum 3-6 hetes intravénás antibiotikum kezelésre is szükség van, melyet optimális esetben szekvenciális orális szuppresszív kezelés követ. A kezelés alapja a kórokozó baktérium érzékenysége, ennek megfelelő, csontba jól penetráló készítmény adása. A legtöbb β -laktám, a clindamycin, vancomycin és a flourokinolonok jól penetrálnak a csontba, bár az utóbbiak adása gyermekkorban nem ajánlott. A lehető leghamarabb (még a végleges antibiotikum érzékenység eredményének megérkezése előtt) célszerű elkezdeni az empirikus terápiát. Első választásként a legvalószínűbb kórokozóra (*S. aureus*) hatékony nafcillin, clindamycin vagy első generációs cefalosporin terápia ajánlott, meticillin rezisztens *Staphylococcus* fertőzés gyanúja esetén vancomycin jelenthet továbblépést. *Haemophilus influenzae* ellen nem immunizált gyerek osteomyelitise esetén ez kiegészítendő harmadik generációs cefalosporinokkal (cefoperazon, cefotaxim, ceftriaxon). Amennyiben nincs klinikai javulás, a kórokozó érzékenységének megfelelő antibiotikumra váltás lehet sikeres. Célszerű igénybe venni infektológus segítségét, különösen akkor, ha terápiára rezisztens esettel állunk szemben, ilyenkor az újabb, de igen költséges antibiotikumok adására (linezolid, daptomycin) is sor kerülhet.

A steril osteomyelitisek (SAPHO, PAPA, CRMO stb.) alapvetően nem az infektív betegségek, hanem az autoinflammatorikus kórképek csoportjába tartoznak, melyek tárgyalása meghaladja e fejezet kereteit.

11.2. Speciális bakteriális arthritisek

11.2.1. *Neisseria gonorrhoeae* fertőzés

A disszeminált *Neisseria gonorrhoeae* fertőzés 0,5–3%-ban jár ízületi érintettséggel. Jelentőségét részben az adja, hogy reprodukív korban a leggyakoribb infektív arthritist okozó ágensnek a *Neisseria gonorrhoeae* tekinthető, másrészben pedig, hogy a betegség gyógyhajlama kiváló. A klinikai kép rendkívül típu-

sos: migráló polyarthrit (25–50%-ban ez purulens), tenosynovitis, dermatitis (maculo-papulák, vesiculák, „gunmetal” pustulák) hármasa jellemző, ami 4–7 nap alatt oldódik, de több alkalommal újra jelentkezhet. A betegség latens periódusa 1–60 nap között változik. Rendkívül fontos, hogy csak az esetek negyedében észlelhetők urogenitális tünetek (urethritis, vulvovaginitis).

A *diagnózis* ez esetben is (a típusos klinikai kép mellett) a bakteriológiai vizsgálaton alapul. Az urogenitális traktusból vett (homoszexuális egyénben rectum-, illetve torokváladék) tenyésztés az esetek 80–90%-ában, az ízületi punktátumból vett tenyésztés pedig 25–70%-ban pozitív, ennél lényegesen rosszabb a hemokultúra találati biztonsága (25–30%). Lényeges, hogy az anyagot csokoládé agar táptalajra oltjuk le és szén-dioxidban gazdag milióban végezzük a tenyésztést. Amennyiben a típusos klinikai kép mellett levett kenet Gram-festése Gram-negatív coccusokat igazol, a diagnózis már a tenyésztés leletének megérkezése előtt szinte biztosra vehető. Amennyiben típusos klinikai kép mellett a bakteriológiai vizsgálat leletei negatívak, PCR (polymerase chain reaction) vizsgálatra célszerű a mintát elküldeni.

A betegség általában kiválóan reagál az *antibiotikum-kezelésre*: 7 napi orális kezelés elégséges napi 4×500 mg ampicillin, 2 g erythromycin, esetleg 2 g ciprofloxacin alkalmazásával, de adhatók parenterális készítmények is, például napi 1 g ceftriaxon vagy 2×2 g spectinomycin formájában. Purulens arthrit esetén a naponta végzett ízületi punkció elengedhetetlen. A betegek nem jelentéktelen hányadánál kísérő Chlamydia-fertőzés is fennáll, ezért a beteget ebben az irányban is ki kell vizsgálni. Amennyiben Chlamydia-pozitivitás igazolódik, egyhetes napi 200 mg-os doxycyclin (terhesek esetén 2 g erythromycin) vagy egy alkalommal 1 g azitromycin terápia adandó, és ugyanezt a kezelést kell megkapnia az aszimptomás szexuális partnernek is. A szintén nem elhanyagolható arányban előforduló társfertőzések miatt minden beteget tesztelni kell szifilisz és HIV irányába is.

11.2.2. Lyme-kór

Azt, hogy a Lyme-kór egy kullancsok által terjesztett fertőző betegség, 1975-ben fedezték fel éppen a connecticuti Lyme városka körzetében megszorodott ízületi gyulladások kapcsán. Az Ixodes kullancsok csípésekor a bőrbe jutott három humán patogén Borrelia-faj (*B. burgdorferi sensu lato*, *B. grani*, *B. afzelii*) közül a *B. burgdorferi* hozható leginkább összefüggésbe az ízületi érintettséggel.

A betegség kialakulásának *patomechanizmusa* kissé eltér az infekció okozta ízületi gyulladásokétól. A direkt bakteriális infekció utáni gyors disszemináció vezet az ízületekben való megtelepedéshez, ez azonban sohasem válik purulenssé

annak ellenére sem, hogy a protektív immunválasz lassan alakul ki. Valószínű, hogy a direkt infekciónak csak a betegség beindításában van szerepe, a fennálló tartós synovitist immunológiai mechanizmusok tartják fenn. Szintén egyedi jellegzetesség az is, hogy a kórokozó az ízületekből éveken át kimutatható, gyakran ki is tenyészthető anélkül, hogy kifejezettebb gyulladási aktivitás jelentkezne. A Lyme borreliosis maga három stádiumban zajlik, az ízületi tünetek jellemzően a harmadik stádiumban, a betegség kezdetétől számított 6 hónap után jelentkeznek a betegek átlagosan 60%-ánál (!).

Jellegzetes az intermittáló, főleg a nagyízületeket érintő arthritis, mely az esetek 10–20%-ában krónikussá válik. Emellett enthesitisek, periostitisek, krónikus lágyrészfájdalmak és másodlagos fibromyalgia-szindróma is kialakulhatnak. A diagnózis alapja a klinikai kép, a jellegzetes anamnézis (kullancscsípés endémiás területen), a B. burgdorferi elleni (4 héten belül megemelkedő) antitestválasz. Ez utóbbinak a Western-blottal való megerősítése is megfontolandó a nem ritka álpozitivitás miatt. Problémát jelenthet a megfelelő terápia ellenére perzisztáló szeropozitivitás, mely sok esetben feleslegesen adott terápiás kurzusokat jelenthet, ezért ilyenkor alternatív diagnosztikai lehetőségeket vehetünk igénybe a kórokozó jelenlétének igazolására (PCR, T-sejt proliferációs assay speciális *Borrelia* antigénekkkel).

Az ízületi érintettség *kezelése* alapesetben 30–60 napos orális terápiát jelent (doxycyclin napi 100 mg; amoxicillin 4 × 500 mg; cefuroxim 2 × 500 mg, erythromycin 4 × 250 mg). Refrakter esetben 30 napos intravénás kezelés ajánlott napi 2 g ceftriaxon vagy 6 × 3–4 millió E penicillin G formájában. A megelőzés alapvetően a kullancscsípés megelőzését jelenti (endémiás területen zokniba betűrt szárú hosszú nadrág viselése). Ha endémiás területen kullancscsípés következik be, akkor profilaktikusan megfontolandó 10 napos orális doxycyclin, gyermekek esetén penicillin V alkalmazásával. Az endémiás területen lakók vakcinációja indokolt lehet; a kórokozó bizonyos fehérjéi (OspA, OspB) elleni vakcinák tesztelés alatt állnak, az eddigi tapasztalatok 90% körüli effektivitást mutatnak.

11.2.3. Tuberculosis

A fejlett világban az 1940-es évektől kezdődően csökkent a tuberculosis (tbc) prevalenciája, de ez a trend megfordulni látszik az utóbbi 20 évben, vélhetően a jelentős lakosságmozgás, HIV-fertőzöttség és az elterjedt intravénás droghasználat miatt. Az oszteoartikuláris tbc aránya az extrapulmonális esetek között 10%. Ezek több mint fele a gerincoszlopot érinti (spondylitis), döntően a háti-ágyéki szakaszon.

A kórokozó terjedése hematogén, a folyamat lassan, alattomosan progrediál, és a csigolyák összeroppanását okozhatja, szövődményként paravertebrális-prevertebrális tályoggal (hidegtályog). A lokális gerincfájdalom, láz-hőemelkedés, gyengeség, fogyás, kyphosis, neurológiai tünetek kialakulása tbc szempontjából magas rizikójú betegen fel kell hogy vesse tbc-s spondylitis gyanúját, melyet képalkotó vizsgálatok, PPD-teszt vagy γ interferon alapú assay-k, Ziehl-Nielsen-festés, tenyésztés, szövettan, biopszia, köpettenyésztés, szükség esetén PCR felhasználásával lehet igazolni. A tbc-s spondylitis 18 hónapos kombinált gátlószeres terápiát igényel, 6 hetes sikertelen konzervatív kezelés, illetve neurológiai progresszió esetén sebészi debridement jön szóba. Az oszteoartikuláris tbc-s esetek 30–40%-a arthritis, 20%-a osteomyelitis. Az előbbi jellemzően nagyízületi fájdalommal, duzzanattal, lassú progresszióval, az utóbbi a csöves csontok metaphysisének fájdalmával, duzzanatával, tályog-, illetve sipolyképződéssel jár.

A *diagnosztika* alapvető eszközei nem különböznek a fentiektől, az arthritis terápiája minimálisan 9 hónapos kombinált kezelést jelent, 6 hét sikertelen konzervatív kezelés esetén itt is sebészeti beavatkozás indokolt.

Tágabb értelemben a tbc-fertőzéssel függ össze a *Poncet-kór*, mely főleg fiatal betegen kialakuló, lappangó kezdetű steril lázas polyarthritis, mely leginkább nyirokcsomó és csont tbc-hez társul, és antituberkulotikus kezelés mellett hónapok alatt gyógyul. Valószínűsíthetően reaktív arthritiseknek tekintendő. A BCG-oltást követően is leírtak ritkán granulomatosis csont-ízületi léziókat, illetve típusos, önmagát limitáló szeronegatív spondylarthritist, mely NSAID-ra kiválóan reagál.

11.3. Vírusos arthritisek

A vírusfertőzést követő arthritisek korántsem tekinthetők ritkaságnak, az ízületi fájdalmak / duzzanatok típusos kísérőjelenségei a különböző vírusfertőzéseknek, és sokszor az egyedüli klinikai manifesztációként lépnek fel. Az esetek többségében spontán múló non-destruktív polyarthritis alakul ki, melynek klinikai jelentősége csekély, azonban időről időre felmerül a vírusfertőzések szerepe a különböző autoimmun tünetegyüttesek / betegségek indukciójában.

A vírusfertőzéssel társuló arthritisek kialakulásának lehetséges patomechanizmusai:

- Direkt synoviális destrukció, gyulladással (rubeola, varicella)
- Perzisztáló vagy latens fertőzés elhúzódó immunválasszal (megváltozott synoviális membrán antigenitás vagy virális produktumok az ízületben)

- Immunkomplex mechanizmus
- Molekuláris mimikri
- Autoantitest-produkció, poliklonális B-sejt-aktiváció

A vírusos arthritisek diagnosztikája alapvetően a jellegzetes klinikai képen és a vírusserológiai vizsgálatok pozitivitásán alapul, terápiájuk pedig alapvetően tüneti, nyugalomba helyezést, NSAID átmeneti adását jelenti.

Az egyes vírusfertőzésekre kitérve, *hepatitis B* fertőzésben a polyarthrit / polyarthralgia még az icterikus fázis előtt alakul ki, szimmetrikus, néha migráló jelleggel (kezek, térdek, bokák, csuklók), jelentős ízületi merevséggel, mely az icterus kifejlődése után is fennmarad az esetek 5%-ában. Egyéb reumatológiai manifesztációk is kialakulhatnak, mint polyarteritis nodosa, kevert cryoglobulinaemia, immunkomplex glomerulonephritis, melyek kezelése a szövődménymentes esetek kezelésétől alapvetően eltér, és ezen fejezet határain túlmutat.

A togavírus családba tartozó *rubeolavírussal* összefüggő arthritis alapvetően foglalkozási betegségnek tekinthető (ápolók, csecsemőintézmények dolgozói, gyermekorvosok). A kb. 2 hetes inkubációs fázist 1–5 napos prodromális periódus követ, majd megjelennek a jellegzetes maculopapulosus kiütések a nyakon, törzsön, végtagokon, kialakul a lymphadenopathia. Az arthritis gyakorisága 30% (nők) és 6% (férfiak) közötti, hirtelen alakul ki, többnyire a kiütést megelőzően, szimmetrikus, néha migráló jellegű, a kezek, csuklók, könyökök, bokák érintettek, és jellegzetesen elhúzódó reggeli ízületi merevséggel jár. Periarthritis, tenosynovitis, illetve carpalis alagút-szindróma kialakulása sem ritkaság. A betegség átlagosan 3-4 hét alatt lezajlik, jó prognózisú, bár hosszabb-rövidebb ideig tartó arthralgia visszamaradhat. Érdekesség, hogy a rubeolavakcinációt követően is kialakulhat 1–5 napos arthralgia, arthritis az előzővel megegyező eloszlásban, ami az immunológiai mechanizmusok szerepére hívja fel a figyelmet.

Az 1975-ben izolált *Human parvovirus B19* (HPV B19) DNS-vírus az „ötödik gyermekbetegség”, az erythema infectiosum nevű kórkép kórokozója. A fertőzés során 4–10 éves gyermekekben fejfájás, láz, kiütés („megpofozott arc”) jelentkezik. Felnőttben a fertőzöttek 48%-ában (!) akut, szimmetrikus, döntően kisézületi polyarthrit alakulhat ki, jelentős reggeli ízületi merevséggel. Ritkább manifesztációk közé tartozik a szisztémás (nekrotizáló) vasculitis, a felnőttkori Still-betegség, illetve SLE-szerű tünetegyüttes kialakulása.

A lakosságnak az *Epstein–Barr-vírussal* (EBV), ezzel az ubikviter DNS-vírussal való átfertőzöttsége, illetve a hordozás aránya igen magas (felnőttek 95%-a szeropozítív). Az autoimmun tünetegyüttesek provokálásával igen gyakran hozzák gyanúba. Ennek oka, hogy a RA-s betegek szérumában / synoviumában gyakori az EBV DNS, illetve hogy a krónikus vírus, illetve az antigén-hordozás periodi-

kus poliklonális B-sejt-aktivációt okoz krónikus synoviális sejtproliferációval, valamint a B-sejtek apoptózisának gátlásával. A valódi arthritis ritka, a mono-oligoartikuláris arthralgia viszont gyakoribb.

A Paramyxovírus családba tartozó *mumpszvírus* egy RNS-vírus. Az általa okozott arthritis ritka, 50-nél kevesebb esetet írtak le az irodalomban. A jellegzetes klinikai kép (általános tünetek, parotisduzzanat, epididymo-orchitis, ritkán oophoritis, mastitis, prostatitis, thyroiditis, meningitis, encephalitis) után kialakult, migráló, nagyízületeket érintő polyarthritis.

A *varicella-zoster vírus*-fertőzéssel társult arthritis még a mumpszvírus arthritisnél is ritkább (20 leírt eset van az irodalomban). Az arthritis döntően monoartikuláris, nagyízületeket érintő, ritkábban kisízületi polyarthritis, mely még a kiütések megjelenése előtt kezdődik. A fertőzéssel kapcsolatos immunszuppresszió miatt fontos az ízületi felülfertőződés kizárása!

A *hepatitis C-vírus* (HCV) fertőzéssel a reumatológiai-immunológiai kórképek egész sorát hozzák kapcsolatba (membranoproliferatív glomerulonephritis, Sjögren-szindróma, RA, neuropathiák, cryoglobulinaemia, vasculitis). Ennek oka nem elsősorban a direkt vírushatás, hanem az immunrendszernek a vírusfertőzésre adott abnormalis válasza (excesszív immunkomplex termelés, cryoglobulin és autoantitest-produkció). A HCV-fertőzéssel több reumatológiai tünetegyüttes társulhat különböző gyakorisággal: arthralgia (9%), polyarthritis (4%), myalgia (24%), Raynaud-szindróma (44%), fibromyalgia (16%), melyek észlelése az anti HCV-pozitivitással együtt diagnosztikus értékű. A krónikus HCV-fertőzés / HCV-hordozás kezelése elsősorban hepatológiai feladat, ezen fejezetben terjedelmi okokból nem tárgyalhatjuk.

A *humán immundeficiencia vírus*- (HIV) fertőzés szinte az első pillanattól jár különféle mozgásszeri fájdalomakkal, illetve gyulladásos szindrómákkal. Az arthralgiák, a „korai fájdalmas ízület szindróma” a betegek 30%-ában kialakul a HIV-fertőzést követő néhány hónapban, a reaktív arthritisek, illetve a mono-oligo-polyarticularis HIV-asszociált arthropathia sem tekinthető ritkaságnak. Egyre több közlés jelenik meg új kezdetű psoriasis arthritisről, polymyositis/dermatomyositisről, Sjögren-szindrómáról, nekrotizáló vasculitisről, illetve RA-, SLE-szerű tünetegyüttesekről, melyek a patológiás irányba fordult autoimmunitás következményeinek tekinthetők. A szerzett immunhiány egyenes következménye lehet a szeptikus arthritis, különösen a haemophiliás betegeknél kell ezzel a szövődménnyel számolnunk. A HIV-fertőzés diagnosztikáját, kezelését illetően a megfelelő szakkönyvekre hivatkozunk.

Modern világunk fontos jellegzetessége a lakosság fokozott mobilitása, melynek számos előnye mellett hátránya az egzotikus kórokozókval való találkozás és fertőződés, ezzel együtt a nehezen kezelhető járványok lehetősége. Az Afrikában,

Ázsiában, Dél-Amerikában és Ausztráliában honos, moszkítócsípésekkel terjedő Alpha vírusok (Ross River vírus, Barmah Forest vírus, O'nyong-nyong vírus, Sindbis vírus, Mayaro vírus, Chikungunya vírus) alapvetően spontán múltó szimmetrikus lázas polyarthritisszel járnak. A klinikai képben alapvető különbségek nincsenek, kivéve a Chikungunya vírusfertőzés mellett fellépő, extrém, mozgáskorlátozottságot okozó ízületi fájdalmat. Az Afrikában honos Flavivirusok (Dengue Zika vírus) klinikai képe hasonló, a Zika vírus az utóbbi néhány évben jelent meg Európában, mely enyhe lefolyású általános tünetek mellett szintén szimmetrikus polyarthritis okoz. A megtévesztően hasonló klinikai képpel járó egzotikus vírusfertőzések felismerése korántsem egyszerű, kiemelkedően jelentős szerepe van ebben a kórelőzményben szereplő egzotikus helyekre történt utazásnak a szerológiai és a PCR (RT-PCR) vizsgálatnak.

11.4. Gombás arthritisek

A gombás csont-ízületi fertőzésekre a lappangó kezdet, a minimális gyulladásos tünetek melletti jelentős destrukció és az osteomyelitisre való hajlam jellemző. Ez a kórképcsoport is immunszupprimált betegekben jelentkezik. A diagnózis a tüneteken, a szerológiai és szövettani vizsgálaton, a pozitív tenyésztési eredményen, valamint a coccidioidin-pozitív bőrteszten alapul. A kezelés alapvetően konzervatív, sebészeti beavatkozás csak a kezelés melletti progresszió, szomszédos csontra való terjedés, illetve extraartikuláris disszemináció esetén jön szóba. Nem HIV-fertőzött egyén esetében 6 hónapos terápia elégséges ketokonazol, fluconazol, itraconazol alkalmazásával, ezek hatástalansága esetén amphotericin B adható. HIV-fertőzött beteg esetén az eradikációt követően egész életre szóló szuppresszív kezelésre van szükség.

A *Coccidioides immitis* és *Blastomyces dermatitidis* alapvetően tüdőfertőzést (coccidiomycosis és blastomycosis) okoz, ahonnan a kórokozók hematogén úton jutnak az ízületekbe. Nagyízületi arthritist és osteomyelitist okoznak, ami fokozatosan erősödő fájdalommal, ízületi merevséggel és korai radiológiai destrukcióval jár, minimális ízületi duzzanat mellett.

Az ubuquiter *Aspergillus nidulans*, *Cryptococcus neoformans* és *Candida albicans* csak immunszupprimált betegben patogén. Tüdőfertőzést okoz (aspergillosis, cryptococcosis vagy torulosis, candidiasis), mely direkt terjed csigolyákra, discusokra, bordákra; a hematogén terjedés ritkább.

A talajban élősködő *Histoplasma capsulatum* szintén primeren pulmonális fertőzést (histoplasmosis) okoz, melyből hematogén szórással alakul ki a poly-

arthritis (leggyakrabban a térdék, csuklók, bokák érintettségével), gyakori a kísérő erythema nodosum kialakulása.

A *Sporothrichum schenckii* a föld és gyökerek szaprofitája. A primer fertőzés a bőr direkt inokulációja, ritkábban inhaláció révén alakul ki. Disszeminált fertőzés (sporotrichosis) lényegében csak immunkompromittált egyénben fordul elő. A csont-ízületi fertőzés ritka, polyarticularis forma ezen belül gyakori, a kéz-kézcsuklók, illetve a csukló érintettsége pedig egyedülálló, gyakran sipolyképződéssel, durva destrukciókkal jár.

11.5. Reaktív arthritisek

A bakteriális fertőzést követő arthritist (reaktív arthritis) részletesebben a spondylarthropathiáknál (lásd 10. fejezet) tárgyaltuk.

Irodalom

1. Colston, J., Atkins, B.: Bone and joint infection. *Clin. Med.*, 2018; 18: 150–154.
2. Géher P.: Infekciózus arthritisek. In *Klinikai reumatológia* (Gömör B., szerk.), Medicina Budapest, 2005; 487–505.
3. Harrington, J. T., Flaherty, J. P., Barr, W. G.: Fungal infections of the bones and joints. In *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th edition (Firestein, G. S., Budd, R. C., Harris, E. D. Jr., McInnes, I. B., Ruddy, S., Sergent, J. S. eds), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2009; 1739–1746.
4. Herren, C., Jung, N., Pishnamaz, M., Breuninger, M., Siewe, J., Sobottke, R.: Spondylodiscitis: diagnosis and treatment options—a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*, 2017; 114: 875–882.
5. Hittner Gy.: Fertőzések és reaktív arthritisek. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2019; 577–592.
6. Ho G. Jr., Siraj, D. S., Cook, P.: Bacterial arthritis. In *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th edition (Firestein, G. S., Budd, R. C., Harris, E. D. Jr., McInnes, I. B., Ruddy, S., Sergent, J. S. eds), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2009; 1701–1714.
7. Mustafa, M., Yusof, M. S., Iftikhar, M.: Osteomyelitis: Pathogenesis, Clinical and Therapeutic Challenge. *IJMPS*, 2014; 1: 9–18.
8. Naides, S. J.: Viral arthritis. In *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th edition (Firestein, G. S., Budd, R. C., Harris, E. D. Jr., McInnes, I. B., Ruddy, S., Sergent, J. S. eds): Elsevier Saunders, Philadelphia, 2009; 1761–1770.

12. Kristályarthritisek

SZAMOSI SZILVIA

12.1. Köszvény

12.1.1. Definíció

A köszvény (arthritis urica) olyan heterogén megbetegedés, melyet az ízületekben és a környező szövetekben lerakódott mononátriumurát-monohidrát (MNU) kristályok által okozott, rohamokban jelentkező gyulladás jellemez. A krónikus stádiumban tophusok alakulhatnak ki, és a betegséghez különböző extraartikuláris manifesztációk és társbetegségek is társulhatnak. A hyperuricaemia fontos provokáló tényezője a betegségnek, azonban önmagában nem azonos a köszvény fogalmával.

12.1.2. Epidemiológia

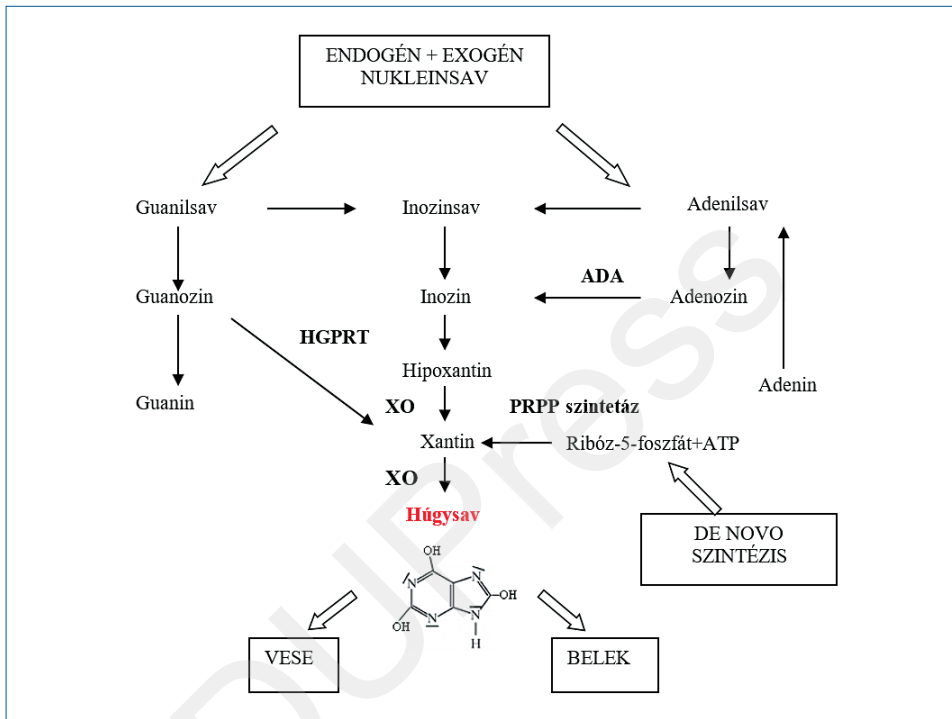
A betegség incidenciája az elmúlt évtizedekben jelentősen emelkedett; 1990 óta megduplázódott a civilizációs ártalmak és a hyperuricaemiára hajlamosító komorbid állapotok (elhízás, hipertonia, cukorbetegség, krónikus vesebetegség) gyakoribb előfordulásával. Elsősorban középkorú férfiak betegsége, de posztmenopauzában nők esetében is magasabb prevalenciával számolhatunk. A prevalenciát egyéb etnikai tényezők, például genetikai eltérések, különböző enzimdefektusok is befolyásolják. Felnőttekben nemzetközi felmérések alapján az átlagos prevalencia kb. 2–5%, legmagasabbnak (10%) a tajvani populációban találták.

12.1.3. Etiopathogenezis: húgysavanyagcsere

A köszvényt ma egy szisztémás gyulladással járó, ún. „autoinflammatorikus” betegségnek tartjuk. A patogenezis központi eleme az urátkristályok kicsapódása és lerakódása az ízületekben és azok környékén, majd pedig az MNU kristályok okozta gyulladáisos sejtaktiváció.

Az emberben a húgysav (2,6,8-trihidroxi-purin) a purinmetabolizmus végterméke (12.1. ábra). Egészséges emberben naponta kb. 1–1,5 g keletkezik. A szérum húgysavszintje a termelés és ürülés arányától függ. A húgysav részben endogén úton (80%), másrészt exogén módon (20%), a táplálékkal bevitt purin nukleotidok lebontásából származik. Az endogén purin nukleotidok a sejtek

lebontása során képződnek a normális sejt-turnover következtében, valamint de novo szintézis útján. A bioszintézis során ribóz-5-foszfátból foszforibozil-pirofoszfát (PRPP) jön létre, majd több lépcsőn keresztül inozin-5-monofoszfát (IMP) képződik. Az inozinsavnál válik szét az adenozin-monofoszfáthoz (AMP) és guanozin-monofoszfáthoz (GMP) vezető út.



12.1. ábra. A purinanyagcsere vázlata

A purinlebontás során az adenozin dezaminálódik inozinná, majd hipoxantin keletkezik, melyből a xantin-oxidáz (XO) hatására xantin és további oxidáció során húgysav keletkezik. A legtöbb emlősnél a lebontás folytatódik allantoinig, ami lényegesen jobban oldódik, mint a húgysav, azonban emberben az urikáz enzim hiányzik. A lebontás során keletkező szabad purinbázisok egy része húgysavvá oxidálódik, másik része újra felhasználódik. A bázisok reagálnak 5-foszforibozil-1-difoszfáttal, és újra a megfelelő nukleozid-monofoszfát képződik. Ezt az anyagcsereutat nevezik angolul „salvage” útvonalnak. Az újrafelhasználásban két különböző enzim szerepel: az adenozin-foszforibozil-transzferáz segítségével AMP, a hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (HGPRT) hatására GMP képződik. A purinanyagcsere részletei a 12.1. ábrán láthatók.

A húgysav már nem hasznosítható anyagcsere-végtermék. Nagyobb része (70%) a vesén keresztül ürül, a maradék a gasztrointesztinális traktuson és egyéb úton (30%) választódik ki. A vesében a húgysav mint kis molekulájú anyag, először a glomeruláris filtrátumba kerül. A tubulusban teljesen visszazívódik, de aktív transzport révén ki is választódik. Emelkedett plazmaszint esetén nő a szekréció, ez biztosítja a viszonylag állandó húgysav-koncentrációt. A vér normális húgysav-koncentrációja férfiaknál $300 \pm 60 \mu\text{mol/L}$ ($5,0 \pm 1,0 \text{ mg/dL}$), nőknél ennél kb. 20%-kal kevesebb. A vérplazma pH-értéke mellett a húgysav legnagyobb részben Na-urát alakjában fordul elő, a vizeletben alacsonyabb pH mellett nagyobb részben disszociálatlan húgysav található, melynek oldékonysága kb. hússzor rosszabb.

A különböző okokból létrejött hyperuricaemia nem minden esetben vezet köszvényhez, de az emelkedett húgysavkoncentráció hajlamosít az urátkristályok ízületekben való lerakódására. A hyperuricaemia oka lehet fokozott renális húgysavterhelés (fokozott húgysavképződés vagy csökkent extrarenális kiválasztás kapcsán), csökkent renális húgysavkiválasztás, vagy az előző kettő kombinációja. A fenti eltérések hátterében primer vagy szekunder okok állhatnak (12.1. táblázat).

A *primer formák* hátterében bizonyos enzimdefektusok állhatnak, melyek valószínűleg egyedi esetek, de a húgysav túltermelésének általános oka az enzimek szintjén még ma sem ismert. A HGPRT teljes hiányában Lesch–Nyhan-szindróma alakul ki. Köszvényesek 1–2%-ában az enzim aktivitása a normális 0,5–1%-ára csökken. A PRPP-szintetáz és a xantin-oxidáz fokozott aktivitása is növeli a húgysavképződést. A húgysavkiválasztás csökkent volta jó vesefunkció mellett a szerves aniontranszporterek működészavara, a csatornafehérjék szerkezeti eltérése miatt jöhet létre. Újabban felismert intesztinálisan is kifejeződő, nem vesespecifikus urátranzsporter az ABCG2 fehérje, melynek polimorfizmusa csökkent intesztinális urátranzsportot, ezáltal a vesékre fokozott húgysavterhelést (Renal Overload Hyperuricemia, ROL) eredményeznek.

A *másodlagos hyperuricaemia* más anyagcserezavar vagy renális ok miatt alakulhat ki. További ok lehet, hogy bizonyos betegségekben, főleg myelo- és lymphoproliferatív betegségek és haemolyticus anaemiák esetén, vagy citosztatikus kezelések során, psoriasisban fokozott a nukleinsav-anyagcsere. Magas húgysavtartalmú ételek (hús, borsó, lencse, sör, kakaó) nagy mennyiségben történő fogyasztása szekunder hyperuricaemiát okoz. Másodlagosan csökken a renális húgysavkiválasztás krónikus veseelégtelenség, diabeteses ketoacidosis, éhezés, tejsavacidosis, és olyan gyógyszerek (szalicilát, tiazid diuretikumok, ciklosporin) szedése mellett, melyek szintén az urátranzsporter segítségével választódnak ki.

Kiterjedt gasztrointesztinális betegségek következménye a csökkent extra-renális húgysavkiválasztás lesz.

12.1. táblázat. A hyperuricaemia formái

		Primer	Szekunder
Fokozott renális húgysavterhelés	<i>Fokozott húgysavképződés</i>	PRPP-szintetáz fokozott, HGPRT és/vagy APRT csökkent működése Vizelet urát kiválasztás > 600 mg/nap/1,73 m ² és frakcionális urát exkréció ≥ 5,5%	Fokozott nukleinsav turnover, myelo- és lymphoproliferatív kórképek, citosztatikus kezelés, obesitas, hypertrigliceridaemia, psoriasis, sarcoidosis
	<i>Csökkent extra-renális húgysavkiválasztás</i>	Csökkent intesztinális ürítés (döntően ABCG2 uráttranszporter deficiencia), következményes emelkedett húgysavszint és renális urát exkréció Vizelet urát kiválasztás > 600 mg/nap/1,73 m ² és frakcionális urát exkréció ≥ 5,5%	Kiterjedt gasztrointesztinális betegségek
Csökkent renális húgysavkiválasztás		Veszespecifikus uráttranszporterek funkcionális zavara Vizelet urát kiválasztás ≤ 600mg/nap/1,73 m ² és frakcionális urát exkréció < 5,5%	Súlyos veseelégtelenség, hypertonia, gyógyszerhatás (tiazid diuretikumok, ciklosporin, PZA, szalicilát), ólom intoxikáció, alkohol okozta laktát acidosis, diabetes mellitus stb.
Kombinált forma		Vizelet urát kiválasztás > 600mg/nap/1,73 m ² és frakcionális urát exkréció < 5,5%	Glukóz-6-foszfát hiánya (von Gierke-kór), illetve a fruktóz-1-aldoláz hiánya

A köszvényes gyulladás patogenezisében központi szerepet játszik az MNU kristályok által történő makrofág és neutrophilsejt-aktiváció. A natív vagy fehérjéhez kötött kristályok veszélyt jelző molekuláris mintázatot, azaz DAMP (danger-associated molecular pattern) szignált közvetítenek a dendritikus sejtek (DC) Toll-szerű receptorai (TLR2 és TLR4) számára. A gyulladásos citokinek termelődésének fő forrása az NLRP3 inflammoszóma, mely egy citoszolikus makromolekuláris proteinkomplex. Ennek teljes aktivációjához két szignál szükséges. A „priming” során a TLR-ok ligandjaként szolgáló kristályok vagy hosszú láncú szabad zsírsavak (free fatty acid-FFA) hatására az inflammoszóma egyes komponenseinek expressziója fokozódik, hogy egy második lépcsőben a komplexek egyesüljenek,

és aktiválódnak. Ennek eredményeképp a kaszpáz-1 aktiválódik, és enzimati- kus hasítás útján végső soron aktív IL-1 β és IL-18 citokinek képződnek. A DC és makrofág aktiváción túl más gyulladáso s sejtek, hízósejtek, synovialis fibro- blastok és neutrophil granulocyták is aktiválódnak, és kemotaxis révén a gyulla- dás helyére vándorolnak, ahol akkumulálódnak. Ezen sejtek által termelt további proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) és mediátorok, mint a mátrix metalloproteinázok (MMP), prosztaglandinok, leukotriének, lizozomá- lis enzimek és reaktív oxigéngyökök (ROS) tartják fenn a gyulladáso s folyama- tot, egyúttal hozzájárulnak a porckárosodás és csontnekrózisok kialakulásához.

A roham megszűnésében az antiinflammatorikus citokinek (TGF- β , IL-10, PPAR- γ , Apo-B, Apo-E) és a proinflammatorikus mediátorok fokozott clearance mechanizmusa játszik szerepet. Emellett újabban felvetik a neutrophilek által termelt extracelluláris csapda (NET) szerepét. NETosis során a mátrixban fel- szaporodó elpusztult sejtek és gyulladáso s mediátorok a NET-ekben „ragadnak” és ez teret enged a gyulladáso s folyamat lecsengésének.

A hyperuricaemia mellett a kristallizáció folyamatában fontos szerepe van az alacsonyabb hőmérsékletnek a periférián (pl. lábujj ízülete), az ízület pH-értéké- nek, a dehidrációnak, illetve az ízületekben trauma hatására leváló, kristálymag- ként viselkedő idegen testnek.

A leírt gyulladáso s kaszkád elsősorban az akut köszvényre vonatkozik. Az idült tophusképződést is hasonló, a kristályok által kiváltott reakció jellemzi. A nagy mennyiségű gyulladáso s mediátor felszabadulásával szemben azonban itt inkább idegentest-indukált óriássejt-, illetve granulációs szövetképződés jellemző. Ebbe a szövetbe másodlagosan kalcium rakódik le, ezáltal meszes tophus képződik.

12.1.4. Klinikum

A köszvény klinikai lefolyását tekintve széles spektrumot ölel fel; a tünetmen- tes hyperuricaemia (ez nem köszvény!), az akut roham és a krónikus tophusos köszvény mellett ma már rendkívüli figyelmet kell fordítanunk a köszvényrel összefüggő társbetegségekre is.

Aszimptomatikus hyperuricaemia: a szérumhúgysavszint emelkedett, a küszöb- érték meghatározása azonban rendkívül nehéz, erre vonatkozóan nincs egysége- sen elfogadott ajánlás. Abban az esetben, ha klinikai tünetek nincsenek jelen, de a húgysavszint tartósan 8 mg/dL (>480 μ mol/L), meg kell kezdeni a hyperuricaemia kezelését életmódbeli tanácsadás és/vagy gyógyszeres beavatkozással.

Akut köszvényes roham (monarthrit): jellemző a hirtelen kezdet, a gyulla- dás jellegzetes predilekciós helye az öregujjon az I-es MTP ízület, csökkenő

gyakorisággal a bokákat, térdeket, kéz- és lábujjak ízületeit, könyökízületet is érintheti a betegség. Az ízület beduzzad, felette bőrpír jelentkezik, fájdalmas mozgáskorlátozottság jellemző. Az ízületi gyulladáshoz általános tünetek, rossz közérzet, láz is társulhat. A roham provokálásában étkezési vagy alkoholabúzusnak vagy diuretikumszedésnek van leggyakrabban szerepe. Az első roham néhány nap vagy hét alatt kezelés nélkül is elmúlik, az ízületi funkciók általában nem károsodnak.

Ismétlődő rohamok időszaka (interkritikus periódus): a második attack általában 1-2 éven belül jelentkeznek, akut gyulladások és panaszmentes periódusok váltakoznak. A rohamok gyakorisága és időtartama egyre nő. Egyre több ízület betegedhet meg, a hyperuricaemia kezelés nélkül tartós.

Krónikus köszvény: a heveny jelenségek háttérbe szorulnak, de egy alacsony aktivitású, permanens gyulladás jellemzi. A felső végtagi ízületek részvétele egyre gyakoribbá válik, és a kórképet fokozatosan kifejlődő deformitások, tophusok, destruktív arthropathia jellemzi. A tophusok a fülkagylón, olecranon felett és az Achilles-ín környékén jelennek meg leggyakrabban. Felettük a bőr kifekélyesedhet, csonteróziókat, az ujjak mutilációját okozhatja.

A társuló artériás hipertensio, obesitas, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, ischaemiás szívbetegség és ezek szövődményei a köszvényes betegek vezető halál-okát képezik. A fenti kórképek egyik jellemzője a hyperinsulinaemia, az inzulinrezisztencia jelenléte. Az inzulin befolyásolja a szérumban a húgysavszintjét azáltal, hogy a proximális tubulusban fokozza az urát reabszorpcióját. A húgysavexkretáció csökkenéséhez hozzájárul az is, hogy a vese vaszkuláris ellenállásának növekedésével csökken a glomeruláris filtráció (GFR). A köszvényes veseérintettség megnyilvánulásai az akut tubuláris nephropathia, a krónikus urát nephropathia és a vesekövesség. Az első esetben akut tumorlízis-szindrómában MNU kristályok tömnek el a tubulusokat, dialízist igénylő akut veseelégtelenséget okozva. Krónikus urát nephropathiában a mikrotophusok a veseparenchymában rakódnak le. Csökken a GFR és a vese koncentrálóképessége, a szérumban a kreatininszint emelkedésével veseelégtelenség alakul ki. A kőképződést elősegíti a hyperuricosuria, az alacsony vizelet-pH és a vizeletmennyiség csökkenése. Recidív pyelonephritisek is társulhatnak az előbbi állapotokhoz. Az urátkristályok a renális vaszkuláris endothelium direkt károsítása révén renális hipertoniát is provokálhatnak. Lesch-Nyhan-szindrómában a HGPRT enzim teljes hiánya esetén a hyperuricaemia, tophusos köszvény mellett súlyos neurológiai tünetek (spaszticitás, szellemi károsodás, extrapyramidális tünetek) vannak.

12.1.5. Diagnózis

A betegség diagnózisában a 2015-ös ACR / EULAR klasszifikációs kritériumok szolgálnak útmutatóként (12.2. táblázat).

12.2. táblázat. Az ACR/EULAR klasszifikációs kritériumok

		Pontszám	
Első lépcső: Belépési kritérium (A további kritériumok csak ennek teljesítése esetén értelmezhetőek)		Legalább egy alkalommal jelentkező perifériás ízületi és /vagy bursában megjelenő duzzanat, fájdalom vagy érzékenység.	
Második lépcső: Elégséges (abszolút) kritérium (Teljesítése esetén a köszvény diagnózis igazolt)		MNU kristály tünetes ízületből, bursából, vagy tophusból való kimutatása	
Harmadik lépcső: Klasszifikációs kritériumok (Amennyiben az elégséges kritérium nem teljesült)			
Klinikai kritériumok	Típusos ízületi gyulladás / bursitis (korábban meglévő is)	Boka- vagy lábtőcsontokra lokalizált mono- / oligoartikuláris érintettség I. MTP ízület nélkül	1
		I. MTP ízületi érintettséggel	2
	Roham karakterisztika	Egy jellemző	1
	• Erythema	Két jellemző	2
	• Nyomásérékenység	Három jellemző	3
	• Járásképtelenség (érintett ízületi mozgásfunkció jelentős csökkenése)		
A roham időbelisége	Egy tipikus epizód	1	
• 24 óra alatt elért maximális fájdalom	Típusos recidív epizódok	2	
• Max. 14 nap alatt oldódó panaszok			
• Rohamok közötti panaszmentesség			
Tophus megléte: bőrön áttetsző, krétaszerű szubkután csomó tipikus lokalizációval (ízület, fül, olecranon bursa, ujjak, Achilles-ín)	Igazolt	4	
Laboratóriumi kritériumok	Szérum húgysav: húgysavanyagcserét befolyásoló gyógyszerek hiányában, legalább 4 héttel a rohamkezdet után, lehetőség szerint kontrollálva, a legmagasabb értéket számításba véve	<4 mg/dL (<240 μmol/L)	-4
	Synoviális folyadék: (korábban) tünetes ízületből vett synoviális folyadék elemzése	6– <8 mg/dL (360– <480 μmol/L)	2
		8– <10 mg/dL (480– <600 μmol/L)	3
		≥10 mg/dL (≥600 μmol/L)	4
		MNU kristály negatív	-2

		Pontszám	
Képző kritériumok	Képző által igazolt MNU kristály depozíció (valaha) tünetes ízületből / bursából: UH-val igazolt kettős kontúr vagy DECT-vel igazolt urát depozíció	Igazolt (bármely modalitással)	4
	Köszvényre jellemző ízületi destrukció: konvencionális röntgenvizsgálattal igazolt legalább 1 erózió a kézen és / vagy a lábon	Igazolt	4

Mielőtt ezeket sorba vennénk, első lépcsőben a belépési kritériumnak kell megfelelni, azaz legalább egy alkalommal jelentkező perifériás ízületi és / vagy bursában megjelenő duzzanat, fájdalom vagy érzékenység megléte nélkül nem alkalmazható a rendszer. Ugyanakkor egyetlen elégséges kritérium megléte, az MNU kristály kimutatása tünetes ízületből, bursából vagy tophusból továbbra is a biztos diagnózis kulcsa. Ennek a diagnosztikus gold standard vizsgálatnak a specificitása a legmagasabb, az aspiráció és a polarizációs mikroszkópos vizsgálat alkalmazása mégis nehézségekbe ütközhet a mindennapi rutin során. Így harmadik lépcsőben, ha az elégséges kritérium nincsen meg, specifikus doménokat figyelembe véve haladunk tovább a klasszifikációban. Az egyes doménok a jellegzetes klinikai tüneteket, laboratóriumi és radiológiai eltéréseket tartalmazzák. A klinikai kritériumok a típusos ízületi gyulladás meglétét, lokalizációját, karakterisztikáját, időbeli lefolyását, és a jellegzetes tophusok jelenlétét megfelelő pontszámmal súlyozva tartalmazzák. A látható tophus vagy a jellegzetes I. MTP ízületi érintettség például nagyobb pontszámot fog jelenteni, mint más ízületeknek a gyulladása. A szérum húgysavszintjének mérése kötelező eleme a klasszifikációnak, melynek cut-off értéke 6 mg/dL (360 $\mu\text{mol/L}$). Bár gyakran találkozunk emelkedett gyulladási értékekkel, balra tolt vércélpertéréssel, ezek nem kerültek bele a laboratóriumi panel elemei közé. Az urátkristályok kimutatása a képző vizsgálatok közül legpontosabban ultrahang és kettős-energiájú CT (dual-energy CT, DECT) segítségével lehetséges. A hagyományos röntgenvizsgálattal pedig jóval későbbi stádiumban láthatjuk a gyulladás következtében kialakult destrukciót erózió formájában. A maximális elérhető pontszám 23, de amennyiben a beteg a fenti kritériumok alapján ≥ 8 pontot ér el, a betegség köszvényként klasszifikálható.

12.1.6. Differenciáldiagnosztika

Az akut köszvényt a szeptikus arthritistől, erysipelastól, egyéb kristályarthritisektől, inflammált osteoarthritistől, reaktív arthritistől, arthriti psoriaticától kell elkülöníteni. Ebben a tenyésztés, röntgenkép, kristályanalízis és az extraartikuláris tünetek jelenléte segít. Krónikus köszvény esetén elsősorban rheumatoid arthriti és osteoarthriti jelenthet differenciáldiagnosztikai problémát.

12.1.7. Kezelés

A köszvény kezelésében külön stratégia alapján történik az akut rohamoldás, a következő roham profilaxisa és a húgysavszint-csökkentő terápia, valamint a társbetegségek kezelése. E tekintetben mind a gyógyszeres, mind a diétás, életmódi kezelés egyformán fontos. Irányadóként a 2016-os EULAR és a célértékre történő kezelési („treat-to-target”, T2T) ajánlás szolgál.

Az akut gyulladásoz szakaszban a köszvényes roham oldására elsőként ágynyugalmat rendelünk, lokálisan hűsítő borogatást alkalmazunk. Gyógyszeres kezelésre elsőként nem szteroid gyulladásgátlót (NSAID) adunk. Az NSAID készítmények hatékonysága között lényeges különbség nem tapasztalható. A választást egyéni tényezők (pl. társbetegségek) befolyásolhatják, különös tekintettel egyes NSAID molekulák (döntően a COX-2 gátlók) CV mellékhatásaira. Az NSAID kezelés a maximális ajánlott dózisban javasolt a roham teljes megszűnéséig, amennyiben ezt egyéb kockázatok nem limitálják. A colchicin a mitózisgátlásban vesz részt, csökkenti a kemotaktikus faktorok, leukotrién B képződését, ezáltal a fagocitafunkciót gátolja, nem befolyásolja azonban a húgysavszintet. A szer terápia ablaka szűk, ezért ma már nem a régebbi protokollt (akár napi 8 tbl) alkalmazzuk. A tünetek jelentkezése utáni 12 órán belül 1 mg-os telítő dózisban, majd 1 órával később az 1. napon 0,5 mg colchicin adandó, de hasmenés, vese- vagy májfunkciós zavar esetén dóziscsökkentés vagy leállítás ajánlott. Ezt követően a fenntartó profilaktikus dózist (napi 0,5–1 mg) állítjuk be. Súlyos vagy terápiaerezisztens gyulladásban orális vagy parenterális szteroid terápia javasolt. Az intraartikuláris szteroid is gyorsan megszünteti a tüneteket. A biológiai (célzott) terápia a köszvény kezelésében, a rohamoldásban is bevezetésre került, de alkalmazásának magas ára szab határt. A canakinumab Magyarországon regisztrált, de köszvény indikációban egyelőre nem támogatott anti-IL-1 antitest. A szer egyetlen 150 mg-os subcutan injekció formájában alkalmazva depó KS-hez képest gyorsabban és tartósabban mérsékli a köszvényes rohamokkal járó fájdalmat, és csökkenti az újabb rohamok esélyét.

A krónikus köszvényes rohamok és az ízületi destrukció megelőzésére húgysavszintcsökkentő terápiaát kell alkalmazni. A cél, hogy a húgysavszint tartósan 360 $\mu\text{mol/l}$ alatt legyen. A húgysavszint csökkentése kétféle úton érhető el;

overproducerek esetén húgysavképződést gátló (uricostaticus), underexcretoroknál a húgysavürülést fokozó (uricosuriás) szerekekkel. A korábban használt uricosuriás szerek (probenicid, benzobromaron, szulfipirazon) hazánkban már nem elérhetőek. Húgysavszintcsökkentésre első vonalban az XO-gátló allopurinol javasolt. Kezdeti adagja 100 mg, amely fokozatosan, húgysavszint-ellenőrzés mellett emelhető a kívánt hatás eléréséig. Az allopurinol feltitrálása 2-5 hetente történik 100 mg-onként, a húgysav célértékének eléréséig, a maximális dózis napi 900 mg. Előrehaladott vesebetegségben maximum 50 mg/nap adható. A febuxostat az allopurinolhoz hasonlóan XO-gátló, de nem purin analóg, és az enzimet irreverzibilisen gátolja. A febuxostat hatékony tophusos köszvényben, igazoltan segít az újabb rohamok megelőzésében, és mérsékelt vesefunkcióromlás esetén, valamint idős betegekben is biztonságosan, dózismódosítás nélkül alkalmazható napi 80 mg, illetve 120 mg dózisban.

Fontos az *életmódbeli tanácsadás* a rendszeres mozgást, testsúlycsökkentést illetően. A diéta során az alkoholfogyasztás korlátozása szükséges, kerülendők a magas purintartalmú ételek (pl. vörös húsok, szardínia, tengeri állatok, belsőségek), vagy a sör és a tömény alkohol fogyasztása. Kiemelendő még a cukrozott, magas fruktóztartalmú üdítőitalok káros hatása. A fruktóz az egyetlen szénhidrát, mely a purin nukleotid lebontása és a purinszintézis fokozása révén emeli a húgysavszintet. A társbetegségek (hypertensio, diabetes mellitus, hyperlipidaemia) kezelése szintén javítja a purinanyagcserét. A losartan és a kalciumcsatorna blokkolók csökkentik, a diureticumok, béta-blokkolók és a non-losartan ARB-k fokozzák a köszvény rizikóját, különösen magas vérnyomásos betegekben. Emellett fontos az egészséges táplálkozás (általában); a dohányzás abbahagyása; az aktív mozgás, sport és a megfelelő hidratáltság.

12.2. Kalcium-pirofoszfát-dihidrát (CPPD) arthropathia

12.2.1. Definíció

A kórkép lényege a kalcium-pirofoszfát-dihidrát (CPPD) kristályok lerakódása az ízületi porcban, mely lokális gyulladást és az ízületek destrukcióját okozza. Pseudo- (ál-) köszvényként is szokták emlegetni, mert az akut szakban a klinikai tünetek nagyon hasonlóak mindkét kórkép esetében.

12.2.2. Epidemiológia

A prevalencia a kor előrehaladtával emelkedik, 85 év felett átlag 27%. Fiatalabb korban női dominancia jellemző, azonban ez az idősebb korra eltűnik. Ismert familiáris halmozódás is, az öröklésmenet autoszomális domináns.

12.2.3. Etiopatogenezis

A primer forma lehet sporadikus (idiopathiás) és hereditár (familiáris), a szekunder forma erős összefüggést mutat az idős életkorral, primer hyperparathyreosisal, haemochromatosisal.

A szervezetben jelen lévő pirofoszfát (PP) a csontszövet hidroxipatit-állományának felépítésében vesz részt, nagyobb koncentrációban azonban gátolja a mineralizációt. A pirofoszfát ATP-ből képződik intracellulárisan, majd egy membrántranszporter segítségével jut ki a sejtből. Kalciumionokkal és vízzel egyesülve a porc alapállományában CPPD kristályok keletkeznek. Az ízületi folyadékba levált pirofoszfát kristályok akut gyulladást indukálhatnak, melynek mechanizmusa hasonlít a köszvényes arthritishoz.

12.2.4. Klinikum

A betegség leggyakrabban idős nőbetegeknél mindkét térdet érintő gyulladás formájában jelentkezik, de a csukló, váll, boka, könyök is megbetegedhet. A klinikum igen széles spektrumú; tünetmentes kristálydepozíció is előfordul (ilyenkor röntgenfelvételen a discusban, meniscusban meszesedés, chondrocalcinosis látszik), de akár heveny gyulladás, nagy fájdalom és mozgáskorlátozottság, láz is kísérheti az ízületi gyulladást. Gyakori az osteoarthritishez társuló forma. A leggyakrabban érintett ízületek a térdék, majd sorrendben a csuklók, MCP ízületek, csípők, vállak és a gerinc. Előfordul durva osteolysis, destrukció, majd másodlagos hypertrophiás csontburjánzás.

12.2.5. Diagnózis

A diagnózis alapja a kristály kimutatása az ízületi punktatumból. Ezek 2–10 mm hosszú rombusz alakú kristályok, melyek polarizált fényben kettős törést mutatnak. Biztos diagnózist csak akkor mondhatunk ki, ha az előbb említett kristályok mellett a jellegzetes radiológiai eltérések is jelen vannak. Röntgenfelvételen jellegzetes az ízfelszínnel párhuzamos vonalszerű porcmeszesedés, mely nemcsak az ízületekben, hanem a lágyrészekben, az ízületi tokban is jelentkezik. Laborvizsgálatok az akut gyulladás időszakában mutatnak eltérést a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek (We, CRP) emelkedésével.

12.2.6. Differenciáldiagnosztika

A betegséget szeptikus arthritistől, köszvénytől, RA-tól, osteoarthritistől és neuropathiás arthropathiáktól kell elkülöníteni a fenti diagnosztikus vizsgálatok segítségével.

12.2.7. Kezelés

Az akut rohamok kezelésében lényeges szerepe van a kóros synoviális folyadék lebocsátásának. Gyulladáscsökkentésre NSAID-kat, vagy annak kontraindikációja, hatástalansága esetén szteroidterápiát is alkalmazhatunk. A colchicin általában kevésbé hatásos, mint köszvényben, de itt is alkalmazzuk. A szubakut-krónikus stádiumban fizioterápiás kezelések, terápiás röntgenbesugárzás lehet jótékony hatású, végső esetben synovectomia vagy nagyfokú destrukció esetén protézisbeültetés is indokolt lehet. A CPPD kristály képződését a porcvédő szerek és a magnézium is csökkenti.

12.3. Bázikus kalcium-foszfát (hidroxiapatit) arthropathia

12.3.1. Definíció

Kalcium-hidroxiapatit kristályok peri- és intraartikuláris lerakódása által indukált akut vagy krónikus gyulladásos megbetegedés.

12.3.2. Epidemiológia

Pontos epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, mert a kristályok lerakódása sokszor tünetmentesen zajlik. Nagy periartikuláris depozitumok gyakran társulnak hyperparathyreosishoz, sclerodermához, uraemiás állapothoz. A krónikus forma elsősorban az idősebb korosztály betegsége.

12.3.3. Etiopatogenezis

A hidroxiapatit és egyéb kalcium-foszfát kristályok kóros lerakódásának oka nagyrészt ismeretlen. Lokális és szisztémás faktorok is szerepet játszhatnak. Trauma, vérellátási zavar, bénulások, vagy szisztémás autoimmun betegségekhez, metabolikus zavarokhoz is társulhat ektópiás kalcifikáció. A kristályok a metalloproteinázok és prosztaglandinok aktiválása révén destruktív ízületi gyulladásokhoz vezetnek.

12.3.4. Klinikum

A periartikuláris kalcifikáció leggyakoribb a vállízület környékén. A periarthritis humeroscapularis felkarba sugárzó intenzív fájdalom, mozgáskorlátozottság képében jelentkezik. Ez átmehet krónikus formába, akár ún. „befagyott váll” szindróma alakulhat ki. Az intraartikuláris kristálylerakódás fiatalabb korban a térdekben, középkorú nőbetegeken a kéz- és csípőízületekben gyakori. Idős nőknél a destruktív arthropathia a vállízületeket érintheti, ez a Milwaukee-váll.

12.3.5. Diagnózis

A klinikai tünetek mellett a radiológiai kép segíthet a diagnózisban, de az sem teljesen specifikus. Meszes képletek láthatóak jellegzetesen a rotátorköpenyben, ízületi destrukció, eróziók, illetve a váll sublúxiója is kialakulhat. Biztos diagnózist csak a kristályanalízis adhat.

12.3.6. Differenciáldiagnosztika

Infektív arthritistől, traumás sérüléstől, synoviális tumortól kell elkülöníteni.

12.3.7. Kezelés

Specifikus terápia nincsen, a synoviális folyadék aspirációja, az ízület nyugalomba helyezése, majd óvatos kimozgatása, kortikoszteroid-injekciók adása lehet hatékony. Orális analgetikumok, NSAID-k, colchicin is alkalmazható. A krónikus formában fizioterápia, terápiás röntgenbesugárzás, chondroprotektív szerek adása jön szóba. Milwaukee-váll esetén arthroscopos műtét, endoprotézis beültetés válhat szükségessé.

Irodalom

1. Pálinkás M., Poór Gy.: Kristályarthritisek. In *Reumatológia* (Szekanecz Z., Nagy Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 551–576.
2. Poór Gy.: Kristályarthropathiák. In *A reumatológia tankönyve* (Poór Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2008; 253–268.
3. Soós B.: Újdonságok köszvényben: pathogenezis, társbetegségek, diagnosztika és terápia. *Orvosi Hetilap*, 2018; 159: 1625-1636.
4. Szekanecz Z.: Köszvény – újabb nemzetközi ajánlások. *Magyar Reumatológia*, 2016; 57: 197–205.

13. Szisztémás autoimmun reumatológiai kórképek

SZÚCS GABRIELLA

13.1. Bevezetés

A szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek (más névvel kötőszöveti betegségek) olyan betegségek csoportját jelentik, ahol a patológiás immunreakció egy általános sejtalkotó ellen irányul, és ezáltal bármelyik szervben kialakulhat károsodás. Valamennyi kórkép multifaktoriális eredetű, kialakulásukban genetikai, környezeti (fertőzések, kémiai hatások stb.) és hormonális tényezők (női dominancia) egyaránt szerepet játszanak. A különböző kóroki tényezők együttes hatására az immunreguláció zavara alakul ki, amely az autotolerancia megszüntéséhez vezet, az autoreaktív sejtek, autoantitestek által vezetett folyamatok pedig a szervek károsodását eredményezik. Az alaphasonlóságok mellett a kórképek igen változatosak, egyedi sajátosságokkal rendelkeznek a patomechanizmus és a klinikai tünetek tekintetében is. A szisztémás autoimmun kórképek kialakulási folyamatának előfázisában immunológiai eltérések már észlelhetőek klinikai tünetek nélkül. Fontos, hogy a klinikai tünet nélküli immunszerológiai eltérés nem tekinthető betegségnek, kezelést nem, csak követést igényel. A kórkép kialakulásának következő fázisa a nem differenciált autoimmun betegség, majd végül a definitív szisztémás autoimmun kórkép jellegzetes immunológiai eltérésekkel és sajátos klinikai tünetekkel.

13.2. Nem differenciált collagenosis

13.2.1. Definíció

Nem differenciált collagenosisról (NDC; undifferentiated connective tissue disease – UCTD) akkor beszélünk, ha a betegnél jelentkezik a szisztémás autoimmun betegségekre jellemző tünetek egy része, és immunszerológiai eltérései is vannak, de ezek nem merítik ki egy definitív szisztémás autoimmun betegség diagnosztikai kritériumait. A betegség kialakulása lehet hosszan tartó folyamat, ahol a tünetek megjelenését akár évekkel is megelőzhetik az immunológiai eltérések.

13.2.2. Klinikai kép, diagnózis, lefolyás, kezelés

A betegség gyakran általános tünetekkel kezdődik: hőemelkedés, visszatérő láz, fogyás, általános gyengeség, fáradékonyság észlelhető. Gyakori alaptünet az arthralgia, arthritis, általában szimmetrikusan érintve a kezek MCP és PIP ízületeit, csuklókat, bokákat, térdeket. Igen jellemző az autoimmun kórképekre a Raynaud-jelenség, aminek hátterében az ujjak kisereinek vasospasmus áll, ami az ujjak elszíneződését okozhatja: kezdeti elfehéredés után lividitás, majd a vasoconstrictio megszűnése után hyperaemia jelentkezik (3 fázisú Raynaud-jelenség). Ugyancsak korán alakulhatnak ki sicca tünetek a betegekben, de jelentkezhetnek bőrtünetek, ismétlődő serositisek, myositis, interstitialis tüdőbetegségekre jellemző eltérések, idegrendszeri tünetek (pl. neuropathia). Laboratóriumi vizsgálatokkal többnyire gyulladásra utaló gyorsult We értéket és magasabb C-reaktív proteint (CRP) találunk. A vizeletben észlelhető proteinuria, haematuria, antifoszfolipid-szindrómára (APS) jellemző tünetek (pl. habituális vetélés, trombózisok) ugyancsak autoimmun kórkép fennállásának lehetőségét vethetik fel. Immunszerológiai vizsgálatokkal antinukleáris antitest (ANA) pozitívítást, sejtmag és citoplazma-komponensek ellen termelődött autoantitesteket találunk. Az NDC diagnózisa akkor állítható fel, ha legalább 2 jellemző klinikai tünet és egy nem szervspecifikus antitest van jelen.

Az NDC *kimenetele* többféle lehet: a betegek kb. 10–15%-ában a tünetek regrediálnak, végleg megszűnnek, 30–35% NDC stádiumban marad és 50–60%-ban a tünetek kiegészülnek, és a betegség definitív szisztémás autoimmun kórképbe megy át.

Az NDC *kezelése* nagyrészt tüneti. A klinikai tünetekhez, szervi érintettségekhez adaptált terápia választása a célszerű. Gyulladásgátló kezelésként választhatunk nem szteroid gyulladásgátlókat, súlyosabb, makacsabb tünetek esetén átmeneti kortikoszteroid-kezelést is, ízületi aktivitás esetén antimaláriás szereket. Bizonyos szervi manifesztációk esetén kiegészítő immunszuppresszív kezelés is szóba jön (pl. interstitialis tüdőbetegség stb.), amely terápiás választás már megfelel az egyes definitív kórképeknél alkalmazott terápiáknak.

13.3. Szisztémás lupus erythematosus

13.3.1. Definíció, epidemiológia

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) a szisztémás autoimmun betegségek prototípusa, több szervet érintő betegség, változatos klinikai és laboratóriumi eltérésekkel. Elsősorban reprodukzív korban levő fiatal nőknél jelentkezik,

16–40 éves korban (nő:férfi arány: 7:1–15:1). Előfordulását földrajzi, etnikai, demográfiai és szociális tényezők határozzák meg. A prevalenciája 20–150/100 000, az incidencia 1–25/100 000. Gyakoribb fekete amerikai és ázsiai populációkban. A klinikai kép változatos, lefolyása hullámzó, exacerbációk, remissziók váltakozása jellemző. A betegségen belül alcsoportokat különböztetünk meg, amelyeknek lefolyása, prognózisa eltérő. A prognózis függ a nemtől, életkortól, a szervi tünetek lokalizációjától, a gyulladás aktivitásától, az irreverzibilis szervi károsodások kialakulásától és a társbetegségek, szövődmények megjelenésétől.

13.3.2. Etiopatogenezis

A betegség multifaktoriális, kialakulását a genetikai fogékonyság mellett hormonális és környezeti tényezők provokáló hatása is befolyásolja. A *genetikai fogékonyság* háttérében részben MHC, részben nem MHC gének állnak, szerepüket SLE-s állatmodellekben, humán megfigyelésekben igazolták. Ismert, hogy SLE-s beteg családjában a kórkép és más autoimmun betegségek frekvenciája is magasabb, illetve egyetűjű ikrekben a konkordancia 24–50%. A hajlamosító gének között szerepelnek a lymphocyták jelátviteli mechanizmusait, apoptosist, az apoptotikus sejtek eltakarítását szabályozó molekulákat kódoló gének. Valószínű fogékonysági tényezők a genetikai komplementdefektusok.

A *hormonális tényezők* szerepét támasztja alá a női dominancia. Pubertás előtt ritkán jelentkezik, terhesség alatt vagy a post partum időszakban gyakori a relapszus. A genetikai és hormonális tényezők mellett a betegség kialakulásához bizonyos környezeti tényezők provokáló hatása is szükséges (napfény, UV-sugárzás, gyógyszerek, infekciók stb.).

A betegség *patogenezisére* az immunreguláció komplex zavara jellemző. Alapfolyamatként az autotolerancia „áttörése” az elsődleges, aktiválódnak és perzisztálnak az autoreaktív T- és B-sejtek. A fokozott apoptózis, az apoptotikus törmelék és patológiás immunkomplexeket eltakarító mechanizmusok zavara, a DNS-repair károsodása, nem megfelelő epigenetikai változások, például a DNS-metiláció zavara révén megnő és folyamatos az autoantigén-kínálat. Az aktivált autoreaktív B-sejtek patogén autoantitesteket termelnek. Ezek többsége klasszikus immunkomplex mechanizmussal, komplementet aktiválva fejt ki hatását, de szerepe van az antitest-dependens citotoxikus folyamatoknak is (pl. SLE-hez társuló immuncitopéniák). Ettől eltérően hatnak direkt módon az antifoszfolipid antitestek. A fokozott B-sejt-aktivitás döntően T-sejt-függő jelenség, befolyásolja a fokozott CD4+ T-helper hatás és a csökkent regulatorikus CD4+/CD25+ T-sejt-aktivitás. Az adaptív immunválasz kóros volta mellett az innate immunválasz is érintett: kóros a makrofágok és a dendritikus sejtek aktivációja, a neutrophil

granulocytákra jellemző apoptózis, a NETosis (neutrophil extracellularis trap) folyamata is fokozott, tartós autoantigén kínálatot fenntartva. Összegezve végül, a patogenezisre leginkább jellemző immunkomplex (IC) folyamat során a patológiás IC-k lerakódnak a különböző szövetekben, ahol humorális és celluláris tényezőket aktiválnak, aminek következtében gyulladáshoz mediátorok szabadulnak fel, majd komplementaktiváció, fibrindepozíció, mononukleáris sejtek odavonzása és aktiválódása jön létre, ami szövetkárosodáshoz vezet. A folyamatban a vezető citokinek a B-lymphocytá aktiváló faktor (BAFF) és interferon- α , amelyek terápiás célpontok is egyúttal.

13.3.3. Klinikai tünetek

A klinikai kép igen változatos, többnyire remissziók, exacerbációk váltakozása jellemzi. A klinikai tünetek kezdetben leggyakrabban *általános / konstitucionális tünetek*: láz, fogyás, gyengeség, fáradékonyság, hajhullás. Ritkán kezdődik hiperakut formában a tünetek teljes spektrumával, inkább a látványos tünetek nélkül kezdődő forma jellemző.

Bőrtünetek a betegek nagy részében jelentkeznek. A bőrtünetek egy része ún. lupus specifikus: pillangósárny-erythema az arcon (vespertilio, ami az orrhátat is involválja), fotoszenzitivitás, akut malar erythema folt vagy plakk formájában, krónikus discoid léziók. Nem lupus specifikus bőrtünetként előfordulhat panniculitis, körülírt vagy diffúz alopecia, urticaria, különböző vasculitises bőrtünetek, livedo reticularis, Raynaud-jelenség. A felszíni bőrtünetek mellett a szájnyalvákahártya eltérések, ulcerációk, nazális szeptális eróziók jellegzetesek.

A mozgásszervi tünetek gyakoriak, a betegek kb. 90%-ában jelentkeznek. Jellemző az arthralgia, a szimmetrikus, nem erozív, nem deformáló polyarthrit. Az esetek kb. 5%-ában deformáló polyarthrit is előfordulhat (Jaccoud-arthropathia) az ujjak ulnaris deviációjával. A myalgia, izomgyengeség inkább általános tünetként, illetve a kortikoszteroid-kezelés mellékhatásaként fordul elő, ritka a valódi myositis. Ugyancsak a szteroidterápia mellékhatásaként alakulhat ki aseptikus csontnecrosis és osteoporosis.

Pulmonális tünetek közül sokszor jelentkezik pleuritis pericarditisszel vagy anélkül. Ritkább az intersitialis tüdőbetegség kialakulása restriktív ventilációs zavarral. Előfordulhat bronchiolitis obliterans, alveolitis. A haemorrhagiás alveolitis az SLE igen ritka manifesztációja, súlyos, életet veszélyeztető állapot. Ugyancsak ritka, súlyos tünet a pulmonális hypertensio. Az SLE-hez társuló szekunder antifoszfolipid-szindróma következtében pulmonális embólia jelentkezhet.

Szív- és érrendszeri tünetek a betegek 50–60%-ában jellemzőek. Gyakori a pericarditis, a betegek felében myocarditis alakul ki, de előfordul ingerképzesi,

ingerületvezetési zavar, valvulopathia is. Jellegetes SLE-ben a nem infektív, verrucosus Libman–Sacks-endocarditis. A betegség hosszabb fennállása során számolnunk kell a betegségre jellemző akcelerált arteriosclerosissal és annak szövődményeként koszorúér-betegséggel.

A *veseérintettség* a betegek várható túlélése szempontjából meghatározó, negatív prognosztikai tényező. Klinikailag bármely veseszindróma képében fel léphet: lehet minimális proteinuria és haematuria, nephrosis-szindróma, progresszív vesebetegség hipertóniával, beszűkült vesefunkcióval, végül veseelégtelenséggel. Ha a klinikai tünetek és a vizeletvizsgálat alapján veseérintettség felmerül, vesebiopszia elvégzése szükséges. A biopsziás mintából a folyamat lokalizációja, aktivitása és krónikus volta adható meg az ISN / RPS szerinti klaszifikáció alapján (13.1. táblázat). A kezelés megtervezése is ehhez illeszhető.

Neuropszichiátriai (NP) tünetek megjelenése a veseérintettség mellett a másik rossz prognosztikai tényező. Érintheti a központi, a perifériás és a vegetatív idegrendszert is. A tünetek változatosak, általában nem specifikusak SLE-re, más betegség is okozhat hasonló tüneteket. A lupus NP-tüneteinek besorolását az American College of Rheumatology (ACR) alapján a 13.2. táblázat tartalmazza.

Egyéb szervi tünetként hepatosplenomegalia, lymphadenomegalia (generalizált, reaktív), sicca tünetek, elsősorban keratoconjunctivitis sicca, szemtünetek (retina vasculopathia, chorioretinitis, opticus neuritis) alakulhatnak ki. Gasztrointesztinális tünetek jelentkezése nem jellemző SLE-ben, inkább a tartós gyógyszeresedés mellékhatásaiként alakulnak ki, ritkán a visceralis ereket érintő vasculitis vagy trombotikus folyamat állhat a háttérben.

13.1. táblázat. A lupus nephritis ISN / RPS klaszifikációja hisztopatológiai jelek alapján

Osz-tály	Típus	Jellemzők
I.	Minimális mesangialis nephritis	Negatív fénymikroszkópos kép, de elektronmikroszkóppal vagy immun-fluoreszcenciával mesangialis depozitumok láthatók
II.	Mesangialis proliferatív lupus nephritis	Mesangialis hypercellularitás vagy a mesangialis matrix kiszélesedése immundepozitumokkal
III.	Fokális lupus nephritis (a glomerulusok <50%-át involválja)	a) Aktív léziók: fokális proliferatív GN b) Aktív és krónikus léziók: fokális proliferatív és szklerotizáló GN c) Krónikus inaktív léziók glomerularis hegesedéssel: fokális szklerotizáló GN

Osz-tály	Típus	Jellemzők
IV.	Diffúz lupus nephritis (a glomerulusok >50%-át involválja)	Aktív vagy inaktív, szegmentális vagy globális endo- vagy exokapilláris GN, sub-endothelialis immundepozitumokkal és a mesangium érintettségével vagy anélkül. Ez a csoport tovább osztható diffúz szegmentális (IV-S) típusra, amikor az involvált glomerulusok állományának csak egy része érintett, és a diffúz globális (IV-G), amelyben a glomerulusok egésze involvált. Mindegyik lehet aktív és krónikus is.
V.	Membranosus lupus nephritis	Globális vagy szegmentális subepithelialis immundepozitumok fény-, elektron- vagy immunfluoreszcens mikroszkóppal, amit mesangialis eltérések vagy kísérnek, vagy nem. Együtt jelentkezhet Class III vagy IV típusú eltérésekkel
VI.	Szklerotizáló glomerulonephritis	A glomerulusok legalább vagy több mint 90%-ában szklerózis, hegesedés észlelhető aktív szöveti gyulladási jelek nélkül

13.2. táblázat. Az SLE neuropszichiátriai tüneteinek besorolása (ACR)

Központi idegrendszeri tünetek	Perifériás idegrendszeri tünetek
Asepticus meningitis Cerebrovascularis lézió Demyelinisációs szindróma Fejfájás (migrén is) Chorea Myelopathia Epilepsia Psychosis Akut confusus állapot Cognitív dysfunctio Viselkedészavarok Anxietás	Guillain–Barre-szindróma Autonóm idegrendszer zavarai Mononeuritis simplex / multiplex Myasthenia gravisszerű Cranialis neuropathia Polyneuropathia Plexopathia

Hematológiai eltérések: normocyter anaemia, autoimmun hemolitikus anaemia (direkt Coombs-pozitivitással), leukopenia, ezen belül is lymphopenia, thrombocytopenia kísérhetik a betegséget. Az SLE társulhat szekunder anti-foszfolipid-szindrómával (APS), ahol az SLE változatos tüneteinek mellé az anti-foszfolipid-szindróma jellegzetes vascularis tüneteinek csatlakoznak.

Immunológiai eltérések: A kórképre jellemző a sokféle autoantitest jelenléte, a napi diagnosztikában is alkalmazott ezek közül az ANA, ezen belül az anti-dsDNS (duplaszálú dezoxiribonukleinsav elleni antitest), anti-Sm (Smith-antigén), anti-SS-A, anti-SS-B, valamint az antifoszfolipid antitestek, mint az anti-CL (kardiolipin), anti- β 2-glycoprotein (B2GP) és LA (lupus anticoagulans). Nukleoszóma elleni antitest, anti-C1q jellemző lupus nephritisben. Az immunkomplex mechanizmus komplement felhasználódása következtében alacsony komplement összaktivitást (CH50), csökkent C3- és C4-szintet találunk. A magas B-sejt aktivitás általában magas, polyconalis immunglobulin szintet eredményez. Aktív betegségben kimutathatók a gyulladás általános jelei, pl. a gyorsult We érték. Fontos, hogy a C-reaktív protein (CRP) emelkedés nem jellemző az SLE aktivitásra, inkább infekcióra gondolhatunk magas érték esetén.

13.3.4. *Diagnózis*

Legfontosabb az autoimmun rendszerbetegség felismerése és más szisztémás tüneteket okozó betegségek (malignus betegségek, infekció, egyéb gyulladásos reumatológiai-immunológiai kórképek) kizárása. A diagnózis felállítását segíti a 2019-es EULAR / ACR klasszifikációs kritériumrendszere (13.3. táblázat). A kezelési terv felállításához mindenképpen szükséges az SLE aktivitásának a tisztázása, a szervi manifesztációk, károsodások felmérése a megfelelő diagnosztikus vizsgálatokkal.

13.3.5. *SLE alcsoportok*

A betegségen belül alcsoportokat különböztetünk meg, melyeknek lefolyása, prognózisa eltérő.

Subacut cutan lupus erythematosus (SCLE): dominálónan bőrtünetekkel jellemezhető, jó prognózisú kórkép, szimmetrikus, nem fixált, nem heges exacerbáló-remittáló subacut cutan léziókkal az arcon, nyakon, a törzs felső részén. A bőrtünetek lehetnek maculosquamosus, psoriasiform vagy anularis tünetek. Kísérheti polyarthrit, kifejezett fényérzékenység. Jellemző az anti-SSA-pozitivitás.

Gyógyszerindukált lupus: elsősorban idősekben, az ún. lassú acetilálók között alakul ki, HLA-DR4 asszociációt mutat, a két nemet szinte egyformán érinti. Rendszerint hidrazin-, amino- és szulhidrilcsoportot tartalmazó gyógyszerek (hydralazin, procainamid, penicillamin, captopril, hidantoin származékok, chinidin stb.) váltják ki. Légzőszervi eltérések, vese és központi idegrendszeri manifesztációk jelentkezhetnek, anti-hisztin antitest pozitívitás gyakori. Általában reverzibilis betegség, a gyógyszerbehatás megszűnése után a tünetek elmúlnak.

13.3. táblázat. A SLE klasszifikációs kritériumai (EULAR/ACR, 2019)

Belépési kritérium: ANA \geq 1:80 (HEP-2 sejten vagy ekvivalens teszttel)			
Klinikai domének és kritériumok	Pont	Immunológiai domének és kritériumok	Pont
Konstitucionális		Antifoszfolipid antitestek	
Láz	2	Anti-cardiolipin vagy Anti- β 2GP1 vagy Lupus anticoagulans	2
Hematológiai		Komplement fehérjék	
Leukopenia	3	Alacsony C3 vagy alacsony C4	3
Thrombocytopenia	4	Alacsony C3 és alacsony C4	4
Autoimmun hemolysis	4		
Neuropszichiátriai		SLE-specifikus antitestek	
Delírium	2	Anti-dsDNA vagy Anti-Smith	6
Pszichózis	3		
Convulsio	5		
Mucocutan			
Nem hegesedő alopecia	2		
Orális fekélyek	2		
Subacut cutan vagy discoid lupus	4		
Acut cutan lupus	6		
Serositis		<i>Szükséges: a belépési kritérium + \geq10 pont</i>	
Pleuralis vagy pericardialis folyadék	5		
Acut pericarditis	6		
Musculoskeletális			
Ízületi érintettség	6		
Renális			
Proteinuria $>0,5$ g/24 h	4		
Vesebiopszia:	8		
Class II vagy V lupus nephritis	10		
Vesebiopszia:			
Class III vagy IV lupus nephritis			

Neonatalis lupus ritkán, az anti-SS-A-, kevésbé anti-SS-B-pozitív SLE-s terhesek újszülöttjeiben alakul ki, mivel az autoantitestek átjutnak a placentán. Az újszülöttre jellemzőek a diffúz maculopapulosus bőrkiütések a születéskor, amelyek hetek vagy hónapok alatt eltűnnek, ahogy az anyai ellenanyagok kiürülnek. Észlelhető még hepatosplenomegalia, hemolitikus anaemia, thrombocytopenia. Az anyai anti-SS-A pozitivitás legfontosabb, de ritka szövődménye a magzatban kialakuló congenitalis szívblokk, ami a terhesség 18–28. hete között jelentkezik. Ezeknél a terheseknél fokozott, gyakori magzati ultrahangkontroll szükséges.

Időskori lupus kialakulása általában 60 éves kor fölött jellemző, elsődlegesen mozgásszervi tünetek dominálnak. Benignus kórkép, enyhébb kórlefordulás jellemzi serositisekkel, bőrtünetekkel, pulmonalis fibrosissal, sicca tünetekkel.

13.3.6. Kezelés

Az SLE kezelése multidiszciplináris feladat, célja a betegség inaktív stádiumba hozása és annak fenntartása, a betegek hosszú távú túlélésének biztosítása, az irreverzibilis szervkárosodások megelőzése, megfelelő minőségi élet biztosítása. Az optimális terápiás kombináció megválasztása függ az aktuális szervi manifesztációktól, a betegség aktivitásától és a már irreverzibilisnek tekinthető szervi eltérések fennállásától. A terápiás döntés során el kell különítenünk az enyhe, major szervi manifesztációval nem járó betegséget és a közepesen súlyos / súlyos, major szervi érintettséggel járó betegséget.

Általános szabályként elfogadott, hogy minden SLE-s betegnek ajánlott az antimaláriás szerrel (elsősorban hydroxychloroquine, esetleg chloroquine) történő kezelése, amennyiben az nem kontraindikált, megfelelő szemészeti kontroll mellett. Emellett a betegek D₃-vitamin szubsztitúciója elengedhetetlen.

Enyhe SLE kezelésében elsődleges a beteg oktatása, felvilágosítása és a megfelelő fényvédelem, UV-sugárzás kerülése, felszíni fényvédők alkalmazása, életmódi tanácsok. A mozgásszervi tünetek kezelésére alkalmazhatunk fájdalomcsillapítókat, nem szteroid gyulladásgátlókat. A bőrtünetek és ízületi tünetek kezelésére megfelelőek az antimaláriás szerek. Sokszor az enyhe betegség esetében is szükség lehet kis dózísú kortikoszteroid- (CS) kezelésre (<15 mg prednisolon vagy ekvivalens), ami inaktív stádiumban bizonyos esetekben el is hagyható.

Közepesen súlyos / súlyos SLE kezelésének az alapja az intenzív immunuszuppresszív kezelés. A súlyos betegek kezelése a gyakorlatban két fázisból áll: az indukciós kezelés célja a szervi károsodások megelőzése, megállítása, a szervi funkciók lehetőség szerinti helyreállítása. Ezt követi a kevésbé intenzív fenntartó terápia, aminek célja a remisszió fenntartása, a relapszusok megelőzése. A CS-kezelés dózisa, az alkalmazás módja a folyamat jellegétől és súlyosságától függ – lehet kis-, közepes-, nagy dózísú és pulzus szteroid kezelés. Kiegészítő immunuszuppresszív szer is szükséges akkor, ha a folyamat nem reagál az elsődleges kezelésre, a szteroid dózís nem csökkenthető a megfelelő fenntartó dózísra, lupus nephritisben (Class III, IV és V), valamint súlyos thrombocytopenia, súlyos hemolitikus vagy aplaszticus anaemia, szteroidra nem reagáló immunneutropenia, haemorrhagiás alveolitis, abdominalis vasculitis és súlyos idegrendszeri érintettség esetén. Indukciós terápiában ciklofoszfamid (CYC), fenntartó terápiaként azathioprin (AZA) javasolt. Mikofenolát-mofetil (MMF) hatékony lupus nephritisben, methotrexát (MTX) kezelés polyarthritís fennállásakor jön

szóba. Cyclosporin A (CSA) elsősorban membranosis glomerulonephritisben ajánlott, de adható hematológiai eltéréseknél, például thrombocytopeniában, aplasticus anaemiában is. Multitarget kezelés, MMF + calcineurin inhibitor együttes adása megfelelő lehet súlyos nephrosis szindróma, inkomplett renális válasz esetén. A fenntartó CS-kezelés dózisa optimálisan <7,5 mg/nap prednisolon ekvivalens, majd tartós remisszió esetén törekedni kell a teljes CS elhagyására. Amennyiben a beteg nem reagál megfelelően a standard kezelésre, akkor célzott biológiai terápia jön szóba, például B-sejt elleni kezelés (anti-BAFF – belimumab, anti-CD20 – rituximab).

Egyéb lehetőségek: nagy dózisú intravénás immunglobulin (IVIG) refrakter thrombocytopenia, autoimmun hemolitikus anémia esetén javasolt. Plazmaferezis kezelés indokolt lehet cytopenia, társuló cryoglobulinaemia, súlyos központi idegrendszeri manifesztáció, thromboticus thrombocytopenias purpura esetén. Végstádiumú vesebetegségben krónikus dialízis kezelés szükséges, illetve szóba jön vesetranszplantáció is. Végül súlyos, terápiarefrakter SLE-s betegeknek szigorú kritériumrendszer alapján autológ őssejt-transzplantáció javasolható.

SLE-ben az alapbetegség kezelése mellett fontos a társbetegségek kezelése is. Szükséges az antifoszfolipid antitestek szűrése, magas thrombotikus rizikó esetén thrombocyt-aggregáció gátló terápia indítása. Az osteoporosis megelőzése és kezelése, a cardiovascularis betegségek szűrése és megelőzése a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően javasolt. Az alapbetegség és immunszuppresszív kezelés miatt fokozott a betegekben az infekciók rizikója, ezért minden betegnek a megfelelő kritériumok figyelembevételével javasolt meghatározott védőoltások megadása (elsősorban influenza és Pneumococcus elleni vakcina).

13.3.7. SLE és terhesség

SLE-ben a terhesség kimenetele kedvezőtlenebb a normál populációhoz képest, magasabb a vetélés, koraszülés kockázata, a terhesség során fellobbanhat az alapbetegség, magasabb a trombólízis kockázata, az újszülöttnél neonatális lupus jelentkezhet. Ezek miatt a terhességvállalás időpontjának megválasztása alapvető. Általában 6–12 hónapos tartós remisszió, stabil vesefunkció esetén legjobbak a terhesség kimenetelének az eredményei. Aktív lupus nephritis és neuropszichiátriai tünetek mellett terhességvállalás nem javasolható.

Az SLE-s terhesség idején a betegek kezelésében alkalmazhatunk kortikoszteroidot, azathioprint, hydroxychloroquint, kis dózisú aszpirint és szükség esetén LMWH-t (low-molecular-weight heparin – kis molekulatömegű heparin) vagy IVIG-t. Az eddigi bizonyítékok alapján nem adható CYC, MTX és MMF. A terhesség megelőzésére orális ösztrogén antikonceptívumok használata olyan

betegeknek javasolt, akik inaktív vagy csak enyhe aktivitású stádiumban vannak. Nem ajánlott közepes / súlyos betegség esetében, illetve akkor, ha a betegnek antifoszfolipid antitest-pozitivitása van, ami a fogamzásgátlók szedésével együtt növelheti az APS kialakulásának kockázatát.

13.3.8. Prognózis

A korai diagnosztika és differenciált terápia mellett az SLE túlélése javult az utóbbi évtizedekben. A leggyakoribb halálok az első 5 évben a vese vagy központi idegrendszeri manifesztáció, a késői szakban pedig a cardiovascularis és cerebrovascularis megbetegedések, thromboembóliás szövődmények, daganatok, illetve mindkét szakban az infekciók. A társbetegségek szűrése mellett a tartósan szedett gyógyszerek mellékhatásainak követése is indokolt.

13.4. Antifoszfolipid-szindróma

13.4.1. Definíció, epidemiológia

Az antifoszfolipid-szindróma (APS) antifoszfolipid autoantitestek által indukált, klinikailag trombotikus folyamatok kialakulásával (artériás vagy vénás trombozisz és / vagy terhességi morbiditás) járó szisztémás autoimmun kórkép. Primer formája önálló kórkép, háttérbetegség nélkül, szekunder formája valamilyen egyéb betegséghez társulva jelentkezik (pl. szisztémás autoimmun betegségek, elsősorban SLE, malignus betegségek, fertőzések, hematológiai kórképek, gyógyszerindukált forma, krónikus veseelégtelenség, dialízis). Gyakorisága nem ismert. Az átlagpopuláció 2%-ban kimutatható antifoszfolipid antitest.

13.4.2. Etiopathogenezis

A betegség kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert. A háttérben levő genetikai tényezők befolyásolják, és emellett ismert környezeti tényezők, például fertőzések provokáló szerepe. Az antifoszfolipid antitestek (APA) elnevezése gyűjtőfogalom, IgG, IgA vagy IgM típusú immunglobulinok, amelyek semleges vagy negatív töltésű foszfolipid struktúrákkal (kardiolipin, foszfatidil-inozitol, foszfatidil-szerin, foszfatidil-etanolamin, foszfatidil-kolin stb.) és / vagy glikoprotein antigénekkal (β 2-glikoprotein 1, annexin V, protrombin, protein C és S, heparán-szulfát) reagálnak. A patomechanizmus komplex, az antitestek pro-trombotikus, proatherogén hatásúak, gátolják az endogén antikoaguláns anyagokat (aktivált protein C, antitrombin III stb.), az endothelhez kötődve aktivál-

ják az endothelsejteket, közvetlenül is aktiválják a lymphocytákat. Ezek együttesen vezetnek az erekben trombózis kialakulásához.

13.4.3. Klinikai tünetek, diagnózis

Az APS vezető tünetei közé a különböző szervekben kialakult trombózisok (vénás és artériás), illetve a terhességi morbiditás (ismétlődő vetélések, késői magzati halálozás, koraszülések, placentaleválás, magzati intrauterin retardáció stb.) tartoznak. Leggyakrabban perifériás artériás vagy vénás trombózis fordul elő (alsó végtagi mélyvénás trombózis tüdőembóliával vagy anélkül, alsó végtagi artériás, vena subclavia vagy vena jugularis trombózis), de érintheti a központi idegrendszert, a tüdőereket vagy a hasi szerveket (vese, lép, máj, gyomor-bél rendszer, szív). A kórképben gyakoriak a bőrtünetek (livedo reticularis, ujjgangraena, fekélyek), illetve mozgásszervi tünetek is (arthralgia, arthritis, avascularis csontnecrosis).

Hematológiai eltérésként elsősorban thrombocytopenia, haemolyticus anaemia jelentkezik. Összességében a klinikai képet mindig az érintett szerv károsodásának a tünetei befolyásolják. Katasztrofális APS (catastrophic APS – CAPS) az APS súlyos, legalább 3 létfontosságú szervet egyidejűleg érintő formája (leggyakrabban az agy, tüdő, vesse, gasztrointesztinális traktus), ahol az esetek fele fatális kimenetelű.

13.4. táblázat. Az antifoszfolipid-szindróma klasszifikációs kritériumai (2006-ban revideált, ún. Sydney-kritériumok)

Klinikai kritériumok	Laboratóriumi kritériumok
<p>1. <i>Vascularis thrombosis</i> Egy vagy több artériát, vénát vagy kiseret érintő trombózis bármely szervben, szövetben (képalkotó vagy szövettani vizsgálattal igazolni kell)</p> <p>2. <i>Terhességi patológia</i></p> <p>a) Ismétlődő spontán vetélés: ≥ 3, 10. terhességi hét előtt</p> <p>b) Koraszülés: 34. héten vagy előtte, morfológiailag normális magzat, placentaelégtelenség, súlyos praeclampsia, eclampsia tüneteivel</p> <p>c) Halvaszülés: morfológiailag ép magzat, a 10. terhességi héten vagy azon túl</p> <p>d) Egyéb szövődmény: eclampsia, abruptio placentae, intrauterin magzati retardatio</p>	<p>1. Lupus anticoagulans (LA) 1 v. 2 alkalommal, legalább 12 hét különbséggel</p> <p>2. Anticardiolipin IgG vagy IgM antitest közepes vagy magas titerben legalább 2 alkalommal 12 hét különbséggel</p> <p>3. Anti-$\beta 2$-glikoprotein 1 IgG vagy IgM antitest több mint $1 \times$ legalább 12 hét különbséggel</p>

Az APS diagnózisának felállításához egy trombotikus klinikai tünet mellé szükséges az anti-kardiolipin (CL) vagy anti- β 2-glikoprotein (B2GP) vagy lupus antikoaguláns (LA) ismételt pozitivitása közepes vagy magas titerben, legalább 2 alkalommal, 3 hónap különbséggel (13.4. táblázat).

13.4.4. Kezelés

Primer APS-ben alapvető a thromboembóliás folyamat kezelése, míg szekunder APS-ben emellett szükséges az alapbetegség adekvát kezelése is. Aszimptomatikus APA-pozitivitás esetén terápia nem szükséges, a primer trombózis profilaxisra vonatkozó eredmények kétségesek. (Megfontolandó viszont a kisdózisú acetilszalicilsav kezelés 3 APA tartós együttes jelenléte esetében a magasabb kockázat miatt.) Vénás thromboembólia jelentkezésekor kezdetben heparin adása javasolt, majd per os antikoaguláns terápia beállítása (cél INR: 2-3). A warfarin / cumarin kezelés általában élethosszig ajánlott primer APS-ben. Ismétlődő vénás trombózisok esetén az INR 3-4 közé állítandó. Artériás trombózisok elsősorban az agyi érrendszert érintik, és ekkor a kezelésben a warfarin vagy kis dózisú aszpirinkezelés egyenrangúan ajánlott az „Antiphospholipid Antibody in Stroke Study” alapján. Megfelelően antikoagulált betegnél ismételten kialakult artériás trombózis eseteiben több választási lehetőség van: warfarin / cumarin terápia magasabb INR értékre állítása (INR: 3-4), LMWH terápiára való átállás vagy warfarin / cumarin mellé még thrombocyta aggregáció gátló (aszpirin, ticlopidin) adása. A kortikoszteroid-kezelésnek önmagában az APS-ben nincs igazolt hatékonysága, de mindenképpen szükséges szekunder APS esetén az alapbetegség befolyásolására annak aktivitásakor. Az új típusú direkt oralis anticoagulánsok terápiás hatékonyságára vonatkozóan nem egyértelműek az eddigi eredmények, ezért ezek primer APS szekunder trombózis prevenciójában jelenleg nem ajánlottak, illetve SLE-APS esetében sem. Nehezen kezelhető APS, rekurrens trombózisok esetén immunmoduláns terápiaként szóba jöhet még hydroxychloroquin, statin, IVIG vagy plazmaferézis, illetve rituximab is, amiknek célja a trombotikus rizikó csökkentése.

Az APS kezelése terhességben meghatározott szempontok alapján történik. Az APA-pozitív terhéseknek, akiknek nem volt trombózisuk, de egy vagy több 10. terhességi hét utáni vetélés szerepel az anamnézisében, profilaktikus LMWH és kis dózisú aszpirinkezelés javasolt. Az aszpirin elkezdése már a fogantatás idején is ajánlott, az LMWH a terhesség igazolásától elegendő. Azoknak a terhes nőknek, akiknek az APS-hez társulva már volt terhesség alatti trombózisuk, az aszpirin mellett teljes dózisú, terápiás LMWH kezelés szükséges. A post partum időszak fokozott trombózis rizikója miatt a kezelés folytatása a post

partum 8–12. hétig javasolt, elhagyása a dózis fokozatos csökkentésével. Ha a terhes beteg már a terhesség előtt is warfarin / cumarin terápián volt, illetve a terhesség alatt jelentkezett trombózis, akkor a post partum időszakban a p. o. antikoaguláns terápia visszaállítása indokolt.

CAPS esetén kritikus a korai diagnózis felállítása és az adekvát kezelés mihamarabbi elindítása, aminek része a kiváltó ok (pl. infekció) megszüntetése, az antikoaguláns kezelés, CS-terápia plazmaferézissel és / vagy IVIG-gel kiegészítve. Rezisztens CAPS esetén pedig szóba jön ugyancsak rituximab vagy anti-C5 monoklonális antitest, eculizumab terápia is.

13.5. Szisztémás sclerosis (scleroderma)

13.5.1. Definíció, epidemiológia

A szisztémás sclerosis (SSc) kötőszöveti proliferációval, fibrosissal jellemezhető szisztémás autoimmun kórkép, amely érinti a bőrt, a perifériás és visceralis ereket, belső szerveket. A kórkép elsősorban nőkben jelentkezik, általában 45–65 éves kor között. Ritka betegség, prevalenciája 4–126/1 000 000, incidenciája 1,2–19,1/1 000 000/év körüli.

13.5.2. Etiopatogenezis

A betegség kialakulásában felmerül genetikai eltérések szerepe (HLA és non-HLA gének egyaránt). A csokta (choctaw) indiánok között, ahol gyakoribb a scleroderma, igazolt a fibrillin gén mutációja. Egyértelmű az összefüggés a scleroderma-specifikus autoantitestek és egyes HLA-haplotípusok között. Igazolt a környezeti tényezők provokáló szerepe, például hosszabb ideig ható vegyszer, szerves oldószer expozíció vagy fizikai ok (pl. vibrációs ártalom), vírusfertőzések, bizonyos gyógyszerek szerepe. Emellett feltételezhető a perzisztáló microchimerismus (a terhesség során az anyai keringésbe jutott foetalis sejtek perzisztálása) szerepe is a betegség kialakulásában.

A patogenezist három tényező jellemzi párhuzamosan: 1. a microvasculatura, microcirculatio abnormalitásai endothelkárosodással; 2. immunpatológiai változások; 3. kifejezett kollagén és extracelluláris mátrix akkumuláció a bőrben és a belső szervekben.

Elsődleges a vasculatura károsodása, ahol a microcirculatio zavarának hátterében az endothelsejtek kóros aktivációja, endothel-degeneráció, basalmembrán sérülés, emellett a kiserek fokozott vasoconstrictív hajlama áll, amik együtt érlezáródáshoz, obliteratív vasculopathiához, a kapillárisok számának csökkenéséhez, a megmaradt kapillárisok kitágulásához (óriáskapillárisok) vezetnek, ami

az adott szerv hipoperfúzióját, nutritív zavarát eredményezi. A fokozott vasoconstrictióért leginkább felelős citokin az endotelin-1. A vascularis lézió a fibroblast aktivációban is döntő fontosságú.

A kóros fibrosis folyamatában az aktivált fibroblastok, myofibroblastok proliferációs készsége megnő, fokozódik az extracelluláris mátrix és kollagén-termelésük, és ezzel párhuzamosan csökken az ezek lebontásában szerepet játszó enzimek, metalloproteinázok aktivitása. A fibrosis kialakulásában döntő szerepe a TGF- β molekulának van, de a patomechanizmus során több citokin és növekedési faktor termelődése tér el a normálhoz képest (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , PDGF stb.).

A humorális immunitás megváltozására jellemző az ANA, anti-Scl70 (DNS topoizomeráz 1 elleni antitest), anti-centromer (ACA), anti-RNS polimeráz I és III, anti-fibrillarín antitestek megjelenése. A celluláris immunfolyamatok is megváltoznak a betegségben. A bőrben elsősorban a CD4-pozitív, azon belül is a Th2-sejtek, míg a tüdőben a CD8-pozitív sejtek nagyobb aránya figyelhető meg.

13.5.3. Klinikai tünetek

Az SSc krónikus betegség, ami látványos remissziók-exacerbációk nélkül progresszív. A klinikai tünetek időbeli jelentkezése és súlyossága eltér a scleroderma két alapvető csoportjában. Diffúz cutan szisztémás sclerosisban (dcSSc) a Raynaud-szindróma kialakulását követően egy éven belül megjelennek a belső szervek manifesztációi, melyek súlyosabbak is a limitált kórfórmában észleltekhöz képest. A bőrtünetek a törzs bőrért is involválják. A limitált cutan szisztémás sclerosisban (lcSSc) a Raynaud-jelenség évekkel megelőzi a sclerodermára jellemző egyéb tünetek kialakulását. A betegekben csak ritkán figyelhető meg súlyos tüdő, szív vagy vesebetegség, ugyanakkor gyakoribb a pulmonális artériás hipertónia (PAH) előfordulása. A bőrtünetek az acralis területeket érintik. A CREST (calcinosis, Raynaud-jelenség, nyelőcső dysmotilitas, sclerodactylia, teleangiectasia) szindróma a limitált forma jellegzetes tünetegyüttesrel járó variánsa, amit 80%-ban ACA-pozitivitás kísér. Ritka formaként kialakulhat a belső szervek sclerodermára jellemző fibrosisa bőrtünetek nélkül – scleroderma sine scleroderma, és az SSc tárulhat más szisztémás autoimmun betegséggel, SSc-overlap formájában is.

Bőrtünetek: a betegek szinte 100%-ában jelentkezik a Raynaud-jelenség. Jellegzetes az ujjak bőrének megvastagodása, feszessé válása (sclerodactylia), a perioralis sclerosis, szájapertúra csökkenés. Proximális sclerodermáról beszélünk, ha a sclerodermás bőrtünet a metacarpo-phalangeális ízületektől proximálisabb bőrterületeket is érinti. Jelentkezhet még hypo- és hyperpigmentáció, teleangiectasia, subcutan calcinosis, ujjbegyulcusok, csillaghegek az ujjvégeken.

Mozgásszervi tünetek: gyakori kezdeti tünet a polyarthralgia, myalgia, izomgyengeség, majd a későbbi stádiumban izomatrophia alakul ki. Bizonyos esetekben előfordul scleroderma-polymyositis overlap fennállása. Az ujjakon acralis osteolysis, a végpercek és környező lágyrészek felszívódása figyelhető meg a keringésszavar miatt.

Pulmonalis tünetek jelenléte sclerodermában gyakori. A pulmonalis fibrosis rendszerint súlyosabb formájú dcSSc-ben, főleg az anti-Scl70 antitest-pozitív esetekben, míg a pulmonalis vascularis betegség és a következményes PAH a limitált formában jelentkezik gyakrabban. Légzésfunkciós tesztek a betegek közel 80%-ában restriktív ventilációs zavart jeleznek, és csökken a diffúziós kapacitás (DLCO) mértéke is. A pulmonalis fibrosis kialakulását rendszerint megelőzi a fibrotizáló alveolitis, aminek igazolására high resolution CT alkalmas.

Kardiális érintettség szintén gyakori, a háttérben a myocardium microcirculatio zavara és fibrosisa áll. Pericarditis, congestiv szívelégtelenség, ingerképzeési és ingervezetési zavarok formájában jelentkezik. Elsősorban bal kamrai diastoles funkciózavar észlelhető, majd csak később következik be a systoles funkció csökkenése cardialis decompensatio tüneteivel.

Veseérintettség: klinikailag rossz prognózisú vesemanifestáció a dcSSc első éveiben jellemző. Legfontosabb tünete az akcelerált hypertonia és rapid progresszív veseelégtelenség kialakulása, az ún. scleroderma renális krízis, aminek hátterében a vesében zajló obliteratív vasculopathia áll. Ritkábban a renális krízis normotensiv formában is előfordulhat.

Gasztrointesztinális tünetek: A gasztrointesztinális traktus problémái a betegek 80–90%-át érintik. Leggyakoribb az oesophagus diszfunkció (elsődlegesen a nyelőcső alsó harmadában), dysphagiával, dyspepsiával, gastrooesophagealis reflux tüneteivel. A motilitászavar érintheti a gyomrot, vékony- és vastagbeleket is, ami klinikailag hányinger, hányás, obstipatio, malnutritio formájában manifesztálódik. Ritkán fordul elő gasztrointesztinális vérzés, elsősorban erosiókból, még ritkábban az antrumból, a kialakult vascularis ectasia következtében (görögdinnye-gyomor). A vastagbélben széles alapú diverticulumok jellegzetesek. A fibrosis miatt kialakulhat anorectalis működési zavar széklet incontinentiával.

Egyéb tünetekként gyakori a sicca tünetcsoport (nyál- és könnymirigy fibrotikus folyamata miatt), kialakulhat perifériás neuropathia, alagút-szindróma, trigeminus neuralgia. Sclerodermás betegekben gyakoribb a fertilitási zavar, a spontán abortusz, a koraszülés vagy kis súlyú újszülött a placenta microcirculatio zavara miatt.

Szerológiai tünetek: az ACA-pozitivitás az enyhébb esetekben gyakoribb, ugyanakkor súlyosabb pulmonalis hypertonia, digitalis amputatio és biliaris

cirrhosis alakulhat ki. Az anti-Scl70 és az anti-RNS polimeráz IIIa dcSSc-re jellemző súlyosabb szív- és veseérintettséggel, ezen kívül az utóbbi antitest magasabb malignitás rizikóval is jár. Anti-PM-Scl és anti-Ku antitest a scleroderma-polymyositis overlap szindrómákat jellemzi.

13.5.4. Diagnózis

Az SSc korai kezeléséhez elengedhetetlen a diagnózis minél korábban történő felállítása. A nagyon korai SSc akkor merül fel, ha a betegnél együttesen észlelhető a Raynaud-szindróma, a duzzadt ujjak (ún. „puffy fingers”) és a kóros körömágy kapilláris mintázat kapillármikroszkópos vizsgálattal, amelyek mellé legalább egy scleroderma specifikus antitest (ACA, anti-Scl70 vagy anti-RNS polimeráz III) pozitív. Az SSc betegek identifikálását segítik a 2013-ban felállított ACR/EULAR klasszifikációs kritériumok (13.5. táblázat).

13.5. táblázat. A szisztémás sclerosis 2013-as ACR / EULAR klasszifikációs kritériumai*

Kritérium	AI-kritérium	Pontszám**
A bőr megvastagodása az ujjakon, kezen, kiterjedve mindkét oldalon a metacarpophalangealis ízületektől proximálisan is	-	9
A bőr megvastagodása az ujjakon (csak a magasabb pontszám számolandó)	Duzzadt ujjak (puffy fingers) Sclerodactylia	2 4
Ujjbegy laesio (csak a magasabb pontszám számolandó)	Ujjbegyfekély Ujjbegy „pitting scars”	2 3
Teleangiectasia	-	2
Kóros körömágy kapilláris mintázat	-	2
Pulmonalis artériás hypertonia és / vagy interstitialis tüdőbetegség (maximum score 2)	Pulmonalis artériás hypertonia Interstitialis tüdőbetegség	2 2
Raynaud-phenomen	-	3
SSc-függő autoantitest (anticentromer, anti-topoisomerase I- Scl70, anti-RNA polymerase III (maximum score 3)	Anticentromer, Anti-topoisomerase I, Anti-RNA polymerase III	3

* Ezek a kritériumok alkalmazhatók SSc programba történő beteg beválasztáshoz. Nem alkalmazhatók olyan betegek számára, akiknek egyéb megbetegedés jobban magyarázza a tüneteit (pl. scleromyxoedema, scleredema diabeticorum, eosinophil fasciitis, generalizált morphea, porphyria, lichen sclerosis, nephrogén szisztémás fibrosis stb.)

** Az összpontszámot az egyes kategóriák pontjainak összege adja. Definitív SSc klasszifikálható, ha a beteg pontszáma ≥ 9 .

Differenciáldiagnosztikai szempontból minden sclerodermaszerű tüneteket adó kórképtől kell eldifferenciálni a betegséget: pl. amyloidosis, scleroedema / scleromyxoedema, eosinophil fascitis, hypothyreosis, krónikus graft versus host betegség, porphyria cutanea tarda, phenylketonuria, progeria, carcinoid-szindróma, lokalizált lipoatrophia stb.

13.5.5. Kezelés

A terápiás terv elkészítéséhez szükséges az SSc diagnózisának megfelelő felállítása, fennállási idejének meghatározása, az al csoport-besorolás, az egyes szervi manifesztációk súlyosságának meghatározása, a betegségprogresszió rizikójának felmérése, a betegek képzése, pszichés vezetése.

A gyógyszeres kezelés célja a beteg tüneteinek enyhítése, a lehetséges szövődmények kialakulásának megakadályozása vagy a már kialakult eltérések progressziójának lassítása. Valódi, a betegséget módosító, ún. disease-modifying terápia nem ismert. A terápia három támadáspontja az immunmoduláció / immunszuppresszió, a vascularis ischaemia csökkentése és a fibrosis folyamatának lassítása.

Immunmoduláció / immunszuppresszió: A ciklofoszfamid hatékonysága igazolt pulmonalis fibrosis, fibrotizáló alveolitis vagy gyors progressziójú diffúz bőrtünetek esetén. Methotrexát kezelés azokban a korai diffúz bőrtünetekkel járó SSc betegek esetében jön szóba, ahol nincs szükség más immunszuppresszív terápiára (pl. CYC) az egyéb belső szervi manifesztációk alapján, overlap myositis, polyarthrit, RA társulása esetén. *Azathioprin* pulmonalis manifesztáció, fibrosis vagy alveolitis esetén a CYC terápia utáni fenntartó kezelésként jön szóba. A CYC-dal megegyező hatékonyságú a *mikofenolát mofetil* a pulmonalis fibrosis kezelésében. *Kortikoszteroidok* általi immunszuppresszív kezelésre a scleroderma bizonyos tüneteinek az esetében van szükség – pl. fibrotizáló alveolitis, polyarthrit, pericarditis, társuló myositis. Ezekben az esetekben is csak kis dózisu, rövid ideig alkalmazott szteroid kezelés ajánlott, mivel nagyobb dózisu (>20 mg/nap prednisolon), hosszabb ideig alkalmazott CS scleroderma renális krízist (SRC) provokálhat. Ezek alapján amennyiben szteroidkezelést alkalmazunk sclerodermás betegnél, mindenképpen javasolt a vérnyomás és a vesefunkció szoros monitorizálása.

Egyéb immunszuppresszív / immunmoduláns kezelés: korai, dcSSc-ben, ahol a betegség progressziójának a rizikója kifejezetten magas és ez alapján rossz a beteg életkilátása autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció ajánlható szigorú kritériumok alapján. Egyre több adat van egyes biológiai terápiák alkalmazásával kapcsolatban, pl. tüdőmanifesztációban az anti-IL6R tocilizumab vagy az anti-CD20 rituximab kezelés hatékony lehet. Vannak eredmények fotoferezis, plazmaferézis, IVIG terápiával kapcsolatban is, de ezek nem elterjedt eljárások.

Vascularis terápia: a kezelés célja a microvascularis eltérések okozta keringési zavar (bőrben és belső szervekben) és a Raynaud-szindrómának a kezelése, a tünetek javítása. A vascularis terápia nem farmakológiai része a dohányzás abbahagyása, a hidegtől való óvakodás és védelem, a kezek melegen tartása. Alkalmazhatunk *kalcium-csatorna-blokkolókat* első vonalbeli kezelésként (dihidropiridin-típusú szereket), amik a perifériás ischaemiás tünetek mellett a pulmonalis hypertonia kezelésének is a bázisai. Választhatunk *angiotenzin konvertáló enzim (ACE)-gátlókat* és *angiotenzin II receptor blokkolókat (ARB)*. Egyértelmű az ACE-inhibitorok kedvező hatása SRC esetén. Egyéb vasodilatator kezelés is szóba jön: alfa-blokkolók, nitrogén-oxid donorok (isosorbid mononitrát, gliceril-trinitrát), nitroglicerín. *Prostanoidok, prostacyclin analógok választhatók* súlyos Raynaud-jelenség, digitalis fekélyek és III–IV. NYHA stádiumú PAH esetén, SSc-PAH-ban ajánlott kezelés a foszfodiészteráz-gátlók (pl. sildenafil, tadalafil) és endothelin-1 receptor antagonisták (pl. bosentan, macitentan, ambrisentan). Az idiopathiás PAH kezelésében már alkalmazott egyéb gyógyszerek (pl. riociguat, proztaciklin receptor agonista) bevezetésre kerülhet SSc-ben is. A vascularis tüneteket javító egyéb kezelések lehetnek a vörösvértestek flexibilitását fokozó pentoxifyllin, ki lehet használni a sztatinok pleiotrop hatását az endothel diszfunkciót javító hatásuk révén.

Fibrosis gátló kezelésként 2019-ben az FDA törzskönyvezte SSc-asszociált interstitialis tüdőbetegségben (SSc-ILD) a tirozin kináz gátló nintedanibot.

A belső szervi tünetek kezelésére protonpumpagátlók, H₂-receptor-blokkolók, motilitást fokozó készítmények adhatók. Malabsorptióban megfelelő energia-, fehérje- és vitaminpótlás szükséges. Vékony- és vastagbél hypomotilitás, bakteriális túlnövés, pseudoobstructio tünetei esetén megfelelő antibiotikumkezelés ajánlott.

Szupportív terápia: hidegtől való óvakodás, megfelelő fizioterápia, masszázs a bőr puhítása céljából és a kontraktúrák kivédésére. Ujjfekélyek esetén az említett gyógyszeres kezelés mellett szükséges a fekélyek lokális ellátása, infekciók kezelése.

13.5.6. Prognózis

A betegek túlélését elsősorban a belső szervi manifesztációk súlyossága, a károsodás mértéke határozza meg, ezen belül is a tüdő, a vese és a szív érintettsége. Rosszabb prognózt jelent a diffúz forma, a betegség késői életkorban való jelentkezése és a férfi nem. A túlélés javítható a betegség belső szervi tüneteinek a minél korábbi felismerésével és korai kezelésével, ami egyértelműen feltételezi a betegek szoros követését és rendszeres kontrollvizsgálatok elvégzését.

13.6. Gyulladásos izombetegségek (idiopathiás inflammatorikus myopathiák; myositisek)

13.6.1. Definíció, epidemiológia

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) heterogén autoimmun betegségcsoport, amelyek közös jellemzője a harántcsíktolt izmok krónikus, immunmediált gyulladása, ami progresszív izomgyengesség kialakulásához vezet. A ritka betegségek közé tartoznak, incidenciájuk 0,1–1/100 000/év, prevalenciájuk 1–6/100 000. A férfi:nő arány 1:2. Az IIM-nek több klinikai alcsoportja van, amelyeknek eltérő a gyakorisága, szövettani képe, klinikai tünetcsoportja, lefolyása, prognózisa (13.6. táblázat).

13.6. táblázat. A gyulladásos izombetegségek klinikopatológiai csoportosítása

Csoport	Típus
I.	Felnőttkori polymyositis (PM)
II.	Felnőttkori dermatomyositis (DM)
III.	Juvenilis PM / DM
IV.	PM / DM más autoimmun betegséggel társulva (overlap – OM)
V.	Zárványtestes myositis (IBM – inclusion body myositis)
VI.	Nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM) <ul style="list-style-type: none"> • Tumorasszociált myositis (CAM – cancer-associated myositis) • Statin-indukálta myopathia • Infekció indukálta myopathia

13.6.2. Etiopathogenezis

A betegség kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Az immunológiai folyamatok eltérőek polymyositis (PM) és dermatomyositis (DM) esetében. PM-ben elsősorban sejtmediálta folyamatok játszanak szerepet, kezdetben az izomrostok fokozott MHC-1 expressziója jelentkezik, majd az izomban endomysziálisan alakul ki makrofág és CD8+ citotoxikus T-sejt-infiltráció. Ez utóbbiak felelősek az izomkárosodás kialakulásáért. DM-ben a humorális immunválasz dominál a CD4+ T-sejtek és B-sejtek részvételével. Az immunfolyamat során az izmokban perivaszkulárisan észlelhető gyulladásos infiltráció, az endothelkárosodás során a kapillárisok falában IgG, IgM depozíció jelentkezik, ami komplementaktiváció révén a kapillárisok pusztulásához vezet. IBM-ben az izomrostok degenerációja, változó mértékű gyulladásos infiltráció, míg NAM-ben az izomrostok nekrozisa a vezető patológiai eltérés.

13.6.3. Klinikai tünetek

Az akut szakban előfordulhatnak általános tünetek, láz, fogyás, gyengeség. A már myositisre gyanús klinikai tüneteket elsősorban a proximális végtagizom-gyengeség és fájdalom vezeti, a karok emelési nehezítettségével, felállási, lépcsőn járási nehézséggel. Garat- és légzőizom-érintettség esetén a beszéd, légzés is nehezítetté válik. DM-ben az izomtünetek mellett jellegzetes bőrtüneteket is látunk. Patognomikus tünet a Gottron-papula (az MCP és PIP ízületek fölötti vörhenyes papulák) és Gottron-jel (lilásvörös macula az ízületek feszítő felszínén vasculitis miatt, pl. térd), karakterisztikus tünet a heliotrop rash (szemhéjak lilásvörös elszíneződése), nyaki erythema (sál-tünet). Kialakulhat calcinosis a bőrben, de érintheti az izmokat is myositis ossificans formájában. Egyéb szervi manifesztációként jelentkezhet arthritis, myocarditis ritmuszavarokkal, pulmonalis fibrosis, fibrotizáló alveolitis nehézlégzéses tünetekkel, száraz köhögéssel, gasztrointesztinális tünetek, elsősorban nyelési zavar a nyelésben részt vevő izmok érintettsége miatt, aminek félrenyelés miatt aspirációs pneumonia is lehet a következménye. Inclusion body myositisben a tünetek elsősorban férfiakban, 50 év fölött jelentkeznek és a proximális izmok mellett a disztálisakat is érintik.

13.6.4. Diagnózis

A kórkép diagnosztizálásának alapja a jellegzetes klinikai tünetek felismerése. Laboratóriumi vizsgálatok közül a szérum kreatinin-kináz (CK) és laktát dehidrogenáz (LDH) szintjének emelkedése jellemző. (Megjegyezzük, hogy myositisben a GOT és a GPT is emelkedhet, ezért izomfájdalom és -gyengeség esetén mellőzhetjük a májbetegség kivizsgálását.) A diagnózis alátámasztható a jellegzetes elektromyographiás (EMG) eltérésekkel és az izombiopszia szövettani eredményével. A DM / PM diagnosztikájában a Bohan–Peter-kritériumrendszert alkalmazzuk. A kritériumrendszer alapján biztos, valószínű és lehetséges diagnózist állíthatunk fel. Mivel az EMG és az izombiopszia eredményét a szteroidkezelés megváltoztatja, ezért myositis gyanújakor a kezelés elkezdése előtt szükséges a vizsgálatok elvégzése annak figyelembevételével, hogy a kezelés elkezdése is minél előbb indokolt.

A gyulladásos izombetegségek (DM / PM) Bohan–Peter-féle diagnosztikai kritériumai:

1. a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége;
2. pozitív izombiopszia (mononukleáris infiltráció, nekrozis, izomrostok degenerációja, regenerációja);
3. az izoenzimek emelkedése (CK, LDH, aldolázok);

4. EMG-n jellegzetes triász: kis amplitúdójú, polifázisos hullámok, magas frekvenciájú tüskék, spontán fibrilláció és meredek hullámok;
5. jellegzetes bőrtünetek: Gottron-jel / Gottron-papula, heliotrop rash, sálerythema.

Definitív PM: 1–4. tünetek közül legalább 2 jelen van. Definitív DM: 1–4. tünetek közül 3 fennáll és az 5. pontból valamelyik bőrtünet

A betegségben előforduló autoantitestek lehetnek myositis-asszociált (MAA) és myositis-specifikus antitestek (MSA). A specificitás alapján a betegségben több alcsoport is megkülönböztethető, amiknek más a kezelési stratégiája. Ezek közül legfontosabb az anti-Jo1 antitest (felnőtt betegek 20–30%-a), ami a kedvezőtlenebb prognózisú anti-szintetáz szindróma (láz, Raynaud-jelenség, polyarthrititis, interstitialis tüdőbetegség) fennállását jelzi. Az anti-SRP (signal-recognition particulum) szindróma ritka (<5%), súlyos myositissel, cardialis tünetekkel, rossz prognózissal jár. Az anti-Mi2-szindróma DM-hez társul jellemzően, jó prognózissal.

13.6.5. Kezelés

Igazolt myositis kezelése során a kezelési stratégia függ attól, hogy milyen súlyos az izomgyengeség (fenyeget-e légzési elégtelenség, fennáll-e nyelési nehézség, félrenyelés), vannak-e belső szervi manifesztációra jellemző tünetek, nem áll-e a háttérben malignus betegség. Kulcsfontosságú kérdés a korai terápia, amivel a végleges izomkárosodás megelőzhető, lassítható, mértéke csökkenthető.

Az immunszuppresszív kezelés során az alapterápia a *kortikoszteroid*-kezelés, amire a betegek $\frac{2}{3}$ -a jól reagál. Optimális esetben az első tüneteket követő 3 hónapon belül kell elkezdenünk, a tünetek aktivitásától függően 0,5–3 mg/ttkg/nap dózisban. A dózis fokozatos csökkentése 3-4 hét után indulhat, kb. 10-12 hét alatt elérve a fenntartó kezelést. A nem megfelelően javuló vagy kezdettől CS-refrakter esetekben, vagy szisztémás tünetek esetén a kezelés kiegészítése indokolt második vonalbeli immunszuppresszív szerrel. Ilyen a *methotrexat*, *azathioprin*, *ciklofoszfamid* (iv. vagy p. o.), *ciklosporin A*. Súlyos állapotokban alkalmazhatunk kiegészítő kezelésként IVIG-t, illetve plazmaferezist is (főleg DM). Antimaláriás szerek (hydroxychloroquin) elsősorban a DM kezdeti szakaszában hatékonyak, a kezelés mellett a bőrtünetek javulása következik be elsősorban. Rezisztens betegség esetén nagy dózisú IVIG, rituximab, mycophenolate mofetil, tacrolimus is szóba jön és hatékony lehet. A gyógyszeres kezelés mellett igen fontos kiegészítő nem gyógyszeres kezelés a fizioterápia. Az aktív szakaszban aktív mozgítás nem ajánlott, de ekkor is szükséges az ízületek mozgásterjedelmének megtartása

passzív mozgatással, illetve légzőtorna végzése a légzőizmok működésének megtartása céljából. A tartósan inaktív szakban izotóniás gyakorlatok végzése javasolt az izomatrófia, kontraktúrák megelőzésére és csökkentésére, valamint az izomerő javítására.

13.7. Sjögren-szindróma

13.7.1. Definíció, epidemiológia

A Sjögren-szindróma (SS) lassan progrediáló szisztémás autoimmun kórkép, amire elsősorban az exocrin mirigyek működésének károsodása jellemző. A kórképre jellegzetesek az SS-A (Ro) és SS-B (La) autoantigének elleni antitestek. Az exocrin mirigyek érintettségén kívül számos extraglanduláris tünettől járhat. Az egyik leggyakoribb szisztémás autoimmun kórkép, prevalenciája 0,5–3%. Jellemző a női dominancia, a nő:férfi arány 9:1. Elsősorban a 40–50 éves korosztályban jelentkezik. Primer formája önálló autoimmun betegség jellegzetes kritériumtünetekkel, míg szekunder formában más autoimmun betegséghez társulhat.

13.7.2. Etiopathogenezis

A betegség genetikailag fogékony egyedekben (HLA-B8 és -DR3 antigénekkal mutat szoros asszociációt) környezeti triggerek hatására alakul ki. Ezek lehetnek vírusok, gyógyszerek, UV-sugárzás. A vírusok közül az EBV, CMV, HSV, HIV, HTLV-1 szerepe feltételezhető: a nyálmirigyek epithelsejtjeiben perzisztálnak, és azok fokozott HLA-DR expressziójához vezetnek. Ennek következményeként az epithelsejteknek antigénprezentáló-képessége lesz, ami gyulladós folyamatot indít el autoreaktív CD4+ T-sejt és poliklonális B-sejt-aktivációval. A nyálmirigyekben lymphocytá fókuszok alakulnak ki, és ez a mirigyek károsodásához vezet (epithelitis zajlik). Emellett megfigyelhető a nyálmirigyek epithelsejtjeinek fokozott apoptózisa is, aminek során a folyamatosan felszabaduló autoantigének további tartós autoantigén stimulust jelentenek a lymphocyták számára. Jellemző a tartós poliklonális B-sejt aktiváció, ami az esetek bizonyos részében lymphoma kialakulásához is vezethet.

13.7.3. Klinikai tünetek

A SS vezető tünetei a glanduláris szemészeti és sztomatológiai tünetek: csökkent a könnytermelés, keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia alakul ki, ami súlyos esetben corneafekélyhez, scleromalacia perforanshoz vezethet. Jellemző a száj-

száradás, xerostomia, ezek miatt a fogak gyors romlása és orális candidiasis alakulhat ki. Jelentkezhet a nyálmirigyek duzzanata, egyéb szervek sicca tünetei is (pl. bronchitis sicca, hüvelyi szárazság, pancreasműködési zavar). A glanduláris tünetek mellett extraglanduláris tünetek is kísérik a kórképet, ennek két csoportja a periepithelialis és extraepithelialis szervérzékenység. Az előbbihez tartozóan találunk interstitialis nephritisszel, hepatitiszsel, bronchiolitisszel az epithelsejtek lymphocytás infiltrációja következtében. Az utóbbiban bőrvasculitis (tapintható purpura), glomerulonephritis, polyarthrit (nem erózió), interstitialis tüdőbetegség (leggyakrabban lymphocytás interstitialis pneumonitis) jelentkeznek. Nem besorolhatóan a fenti csoportokba kialakulhatnak neuromusculáris tünetek, szenzoros neuropathiák, vasculitis talaján motoros neuropathiák. Az SS gyakran társul egyéb szisztémás (pl. SLE, RA, SSc, PM, MCTD) vagy szervspecifikus autoimmun kórképpel (pl. Hashimoto-thyreoiditis, autoimmun májbetegségek). Az SS gondozása során külön figyelni kell a lymphoma kialakulásának magasabb kockázatára. Fokozott rizikót jelent a tartós parotis duzzanat, lymphadenopathia, splenomegalia, cryoglobulinaemia, neuropathia és a vasculitis (pl. purpura) is.

13.7.4. Diagnózis

A diagnózis felállítása a klinikai tünetek, nyálmirigy-biopszia és autoantitest-pozitivitás eredményein alapszik. Ehhez a megfelelő szemészeti és fogászati vizsgálat, illetve nyálmirigy-biopszia szükségesek. A Sjögren-szindróma legújabb klasszifikációs kritériumai az ACR / EULAR 2016-os kritériumok (13.7. táblázat).

13.7. táblázat. A Sjögren-szindróma ACR / EULAR klasszifikációs kritériumai (2016)

Kritérium	Pontszám
Kisnyálmirigy biopszia során fokális lymphocitás sialoadenitis, ≥ 1 fókus/4 mm ²	3
Anti-SSA/Ro pozitivitás	3
Festődési pontszám ≥ 5 legalább egyik szemén	1
Schirmer-teszt ≤ 5 mm/5 min legalább egy szemén	1
Nem stimulált nyáleválasztás $\leq 0,1$ mL/min	1

Primer SS-nek klasszifikálható az a beteg, aki megfelel a beválasztási kritériumoknak, nincs zárási kritérium és a score ≥ 4 az 5 kritérium alapján.

Beválasztási kritériumok: Legalább egy az ocularis vagy orális sicca tünetek közül: (1) Naponta jelentkező, állandó szemszárazság-érzés több mint 3 hónapja;

(2) Visszatérő idegentest-érzés a szemben; (3) Műkönyv használata naponta több mint 3 alkalommal; (4) Naponta jelentkező szájszárazság-érzés több mint 3 hónapja; (5) Gyakori folyadékfogyasztás száraz ételek esetén.

Kizárási kritériumok: korábbi fej-nyaki régiót ért besugárzás; aktív hepatitis C infekció (pozitív HCV-PCR); AIDS; Sarcoidosis; Amyloidosis; Graft-versus-host disease; IgG4-asszociált betegség.

13.7.5. Kezelés

Az SS kezelésének három alappillére van. Az első az exocrinopathiás tünetek kezelése a megfelelő szubsztitúcióval. A második a szekréció lehetőség szerinti fokozása, amiben effektív terápia eddig a xerostomia csökkentésére van. A harmadik rész a szisztémás tünetek kezelése a szervi manifesztációknak megfelelően.

A xerophthalmia kezelésére műkönyvet használunk, ami lehet retinol palmitate, polyetilén-, polypropilén-glikol, dextran, hypromellose tartalmú vagy konzerválószer-mentes műkönyv, illetve alkalmazható saját szérum szemcsepp. Lágyszövetes kontaktlencsékkel védhetjük a cornea felszínét, de esetenként lokális infekcióra hajlamosíthatnak. Súlyos esetekben a könnypontok elzárása hozhat javulást. Szekunder infekcióban lokális antibiotikum szükséges. Cornea perforáció előfordulásakor szaruhártya-átültetés a megoldás. A szekréció fokozására alkalmazott pilocarpin, cevimezin és lokális cyclosporin A hatékonyságára vannak adatok. A xerostomia kezelése nehéz, szubsztitúciós kezeléshez kaphatók műnyálak. Glükózmentes cukorkák, rágógumi használata csökkentheti a szubjektív tüneteket. Fontos a dohányzás elhagyása, candidiasis kezelése, fokozott orális higiéné, száraz, légkondicionált helyiségek, anticholinerg szerek kerülése. N-acetil-cisztein kúraszerű alkalmazása segít a viszkozitás csökkentésében. Súlyos tünetek esetén szóba jönnek a szekréciót serkentő muscarin agonisták, mint a pilocarpin vagy bethanecol. A bőrszárazságra különböző testápolók, hüvelyi szárazságra lokális gélek alkalmazhatók.

Extraglandularis szisztémás tünetek esetén immunmoduláns terápiára lehet szükség. Enyhébb ízületi panaszok jelentkezésekor nem szteroid gyulladásgátlók, valódi polyarthritiben átmeneti *kortikoszteroid* kezelés vagy bázisterápia is szóba jön (*hydroxychloroquin, methotrexat, sulfasalazin, leflunomid*). Ritka, súlyos szisztémás tünetekben (pneumonitis, glomerulonephritis, vasculitis, perifériás neuropathia) magasabb CS-dózis egyéb immunsuppresszív terápiával kiegészítve szükséges (*ciklofoszfamid, azathioprin*). Cryoglobulinaemiás vasculitisben a nem reagáló betegeknél plazmaferézis választható. A biológiai terápiák hatékonyságára vonatkozóan (B-sejt elleni kezelés, anticitokin terápia) már vannak adatok.

13.8. Kevert kötőszöveti betegség

13.8.1. Definíció, epidemiológia

A kevert kötőszöveti betegség (MCTD – mixed connective tissue disease) szisztémás autoimmun kórkép, amelyben több autoimmun kórképre (SLE, PM, SSc, RA) jellemző tünetek együtt jelentkeznek, jellegzetes autoantiteste az anti-U1-RNP. Női dominanciával a harmincas életévekben kezdődik. A nő:férfi arány 9:1.

13.8.2. Etiopathogenezis

Az MCTD háttérében genetikai fogékonyság megfigyelhető, ami mellett endogén és exogén provokáló faktorok is szerepet játszanak a betegség kialakulásában. Patomechanizmusában két alapvető folyamat vesz részt: a kis- és közepes artériákat érintő obliteratív vasculopathia, valamint az immunkomplex-mediált szövetkárosodás. A vascularis folyamatban fokozott endothel aktiváció és a koagulációs kaskád aktiválódása egyaránt megfigyelhető. Immunológiai jellegzetessége az anti-U1-RNP antitest, aminek antigénje az ún. small nuclear (sn) RNP-k közé tartozik. Az U1-RNP három fehérjekomponense közül az antitest a 70 kDa molekulásúlyú proteinhez kötődik.

13.8.3. Klinikai tünetek, diagnózis

A kezdeti tünetek gyakran általánosak: gyengeség, fáradékonyság, az ujjak Raynaud-jelensége, arthralgia, myalgia jelentkezik. A betegek kb. $\frac{2}{3}$ -ában polyarthritiss (MCP, PIP) figyelhető meg. A kézhat- és ujjduzzanat már az MCTD jellegzetes tünete. Gyakoriak a mucocutan tünetek is, malar rash, diszoid bőrtünetek, erythema, buccalis ulcerációk, sicca tünetek, livedo vasculitis, subcutan csomók. A myalgia háttérében sokszor fokális myositis áll emelkedett CK, LDH értékekkel, de esetenként nem találunk valódi myositisre utaló eltérést sem az enzimvizsgálatokkal, sem EMG-vel, valószínűleg a folyamat fokális volta miatt. A többi autoimmun kórképhez hasonlóan MCTD-ben is vannak belső szervi manifesztációk. Leggyakoribb és időnként legsúlyosabb szövődmény a pulmonalis eltérés interstitialis pneumonitis / fibrotizáló alveolitis formájában, vagy előfordul a tüdőerek obliteratív vasculopathiájának következtében PAH is. Ez utóbbi MCTD-ben időnként csak átmeneti, ellentétben a sclerodermával. Cardialis manifesztációk a pericarditis, myocarditis, jobb kamrai nyomásterhelés okozta eltérések. Gyakori gasztrointesztinális tünet a gastro-oesophagealis reflux, oesophagus dysmotilitás. Vesebetegség ritkán és enyhe formában érinti az MCTD-s betegeket. Leginkább membranosis GN-t találunk, nagyon ritkán

proliferatív GN fordul elő. Az MCTD diagnózisának felállításában segítenek az Alarcon–Segovia- vagy Kahn-diagnosztikus kritériumok (13.8. táblázat).

13.8. táblázat. Az MCTD diagnosztikus kritériumai

	Alarcon–Segovia-kritérium	Kahn-kritérium
Szerológiai	Anti-U1-RNP antitest Titer $\geq 1:1600$	Anti-U1-RNP antitest Titer $\geq 1:1200$
Klinikai	1. Kézhatóduzzanat 2. Synovitis 3. Myositis (igazolt) 4. Raynaud-jelenség 5. Acrosclerosis	1. Kézujjúduzzanat 2. Synovitis 3. Myositis 4. Raynaud-jelenség
MCTD igazolt	Szerológiai pozitívitas + 3 vagy több klinikai tünet egyidejűleg (ebből egy myositis vagy synovitis kell hogy legyen)	Szerológiai pozitívitas + Raynaud-jelenség + 2 a három egyéb klinikai tünet közül

13.8.4. Kezelés

MCTD-ben a kezelési stratégia mindig attól függ, hogy melyik autoimmun kórképre jellemző tünetek a vezetőek, és azok kezelési protokolljának az alkalmazása szükséges. Arthralgia, enyhe arthritis esetén NSAID-ok, antimaláriás szerek, esetleg kis dózisú CS javasolt. Tartós polyarthritis esetén választhatjuk az RA-ban alkalmazott bázisterápiát, elsősorban MTX-et. A Raynaud-jelenség kezelése megegyezik a sclerodermában alkalmazott kezelésekkel. Pericarditis, pleuritis, myositis, myocarditis, asepticus meningitis kis vagy közepes dózisú CS-kezelést igényel, súlyosabb esetben jön szóba nagy dózisú CS alkalmazása kiegészítve egyéb immunszuppresszív gyógyszerrel (pl. MTX, AZA). Interstitialis pneumonitis / alveolitisben ciklofoszfamid javasolt. Mivel MCTD-ben a legfőbb halálok a pulmonalis hypertonia, annak észlelése és korai kezelése szükséges a megfelelő javulás eléréséhez. Az MCTD inaktív szakában a CS fokozatosan csökkenthető, esetenként el is hagyható, de a betegek egy részében tartós szteroidkezelésre van szükség. Az alapkezelések mellett figyelmet kell fordítanunk a szövődmények (pl. osteoporosis, cardiomyopathia) kiegészítő kezelésére is.

13.9. Átfedő (overlap) szindrómák

Overlap szindrómáról akkor beszélünk, ha egy betegben két vagy több szisztémás autoimmun kórkép diagnosztikai kritériumai együttesen teljesülnek. Ebben elsősorban a klasszikus kórképek vesznek részt, mint az SLE, SSc, PM / DM,

RA. Speciális helyet foglal el a Sjögren-szindróma, ami társulhat primer formaként is például SLE-hez, de sicca tünetei szekunder formában is jelen lehetnek (pl. RA-ban, SSc-ben stb.). Viszonylag gyakori kombináció az SSc-PM overlap, amire specifikus az anti-PM-Scl antitest. Myositis többször társul még SLE-hez, SS-hez vagy RA-hoz is. Ugyancsak megfigyelhető az SSc-RA együttes előfordulása erozív arthritises folyamattal, illetve SLE-RA kombináció is (RHUPUS). Ezzel szemben igen ritka az SLE-SSc társulás, aminek igen komoly terápiás nehézségei lehetnek, tekintettel arra, hogy az SLE-ben alapterápiaként szolgáló szteroid SSc-ben fokozza a scleroderma renális krízis (SRC) előfordulásának rizikóját.

A klinikai kép igen változatos, a tünetek együttesen jelen vannak, de befolyásolják is egymás kialakulását, súlyosságát. A diagnózisban az egyes kórképeknél használt diagnosztikus kritériumokat kell alkalmazni.

Az overlap szindrómák kezelése aszerint történik, hogy mi a fennálló legsúlyosabb betegség, szervi manifesztáció. Ezek alapján a kezelés mindig egyéni, a terápiás terv felállításánál a különböző betegségekben alkalmazott kezelések közös pontjait kell választani, elkerülve azokat a gyógyszereket, amik a társbetegséget ronthatják.

13.10. Szisztémás vasculitisek

13.10.1. Definíció, felosztás

A vasculitis a szervezet különböző méretű és lokalizációjú ereinek immunológiai reakciók által kiváltott gyulladása, ami érintheti az artériákat, arteriolákat, kapillárisokat, venulákat, vénákat. A folyamat lehet szegmentális, egy adott szervet érintő vasculitis, vagy kiterjedt, generalizált, több szervet is érintő szisztémás vasculitis. A szisztémás vasculitiseket heterogén klinikai kórképek alkotják. A betegség lehet önálló, egyéb háttérbetegség nélküli primer vasculitis, vagy másodlagosan egyéb alapbetegséghez, például szisztémás autoimmun betegségekhez, infekciókhoz, malignus betegségekhez, transzplantációhoz társuló szekunder vasculitis. A primer szisztémás vasculitisek klasszifikációjára a Chapel Hill-i konferencián megfogalmazott ajánlást alkalmazzuk. A felosztás a klinikai és hisztológiai jellegzetességek, az érintett erek mérete, szerológiai és egyéb immunológiai paraméterek jelenléte, valamint az érintett szövetek immun-hisztokémiai jellegzetességei alapján történt (13.9. táblázat).

13.9. táblázat. A vasculitisek nomenklatúrája
(International Chapel Hill Consensus Conference, 2012)

Nagyerek vasculitise	Takayasu-arteritis Óriássejtes arteritis
Közepes méretű erek vasculitise	Polyarteritis nodosa Kawasaki-kór
Kiserek vasculitise	ANCA-asszociált vasculitisek <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatosis polyangiitissel • Mikroszkópos polyangiitis • Eosinophil granulomatosis polyangiitissel Immunkomplex kisérvasculitis <ul style="list-style-type: none"> • Anti-glomerularis basal membran betegség • Cryoglobulinaemiás vasculitis • IgA vasculitis (Henoch–Schönlein) • Hypokomplementaemiás uriticariform vasculitis (anti-C1q vasculitis)
Változó méretű erek vasculitise	Behçet-szindróma Cogan szindróma
Egy szervet érintő vasculitis (Single organ vasculitis)	Cutan leukocytoclasticus angiitis Cutan arteritis Primer központi idegrendszeri vasculitis Izolált aortitis
Szisztémás betegségekkel asszociált vasculitis	Lupus vasculitis Rheumatoid vasculitis Sarcoidosis vasculitis Egyéb
Feltételezett etiológiával asszociált vasculitisek	Hepatitis C vírus asszociált cryoglobulinaemiás vasculitis Hepatitis B vírus asszociált vasculitis Syphilis-asszociált aortitis Gyógyszer-asszociált immunkomplex vasculitis Gyógyszer-asszociált NCA-vasculitis Tumor-asszociált vasculitis Egyéb

13.10.2. Etiopathogenezis

A szisztémás vasculitisek multikauzális betegségek, megfelelő genetikai háttér mellett külső tényezők trigger (elsősorban infekciók) szerepe feltételezhető. A vasculitisek patomechanizmusában az antitestfüggő celluláris citotoxicitás (II. típusú immunreakció), az immunkomplex mechanizmus (III. típusú immunreakció) és a késői típusú, T-sejt mediált granulomaképződéssel járó (IV. típusú) immunreakció vesznek részt.

13.10.3. Klinikai tünetek, diagnózis

A klinikai tünetek részben általános tünetek (láz, testsúlycsökkenés, anorexia, gyengeség, fáradékonyság), részben az egyes betegségekre, az adott szervek érintettségére jellemző tünetek. A vasculitisek diagnosztikája a klinikai, szerológiai, szövettani és képalkotó vizsgálatok leleteinek kombinációján alapszik.

A továbbiakban az egyes idetartozó kórképeket külön-külön is bemutatjuk.

13.10.4. Óriássejtes arteritis és polymyalgia rheumatica

Az óriássejtes arteritis (GCA – giant cell arteritis) a nagyereket érintő vasculitisek csoportjába tartozik, leggyakrabban a temporális artériát érinti (arteritis temporalis). A GCA és a polymyalgia rheumatica (PMR) tárgyalása együtt történik, mivel a két betegség gyakran társul egymással. A GCA elsősorban 50 év fölött fordul elő, fő jellemzője az új keletű fejfájás, mandibularis claudicatio, látászavar és legsúlyosabb tünetként irreverzibilis vakság alakulhat ki. Ritkák a cerebrovascularis tünetek. A gyakori PMR elsősorban nőkben jelentkezik ugyancsak 50 év fölött. Szimmetrikus váll- és medenceövi fájdalommal, merevséggel, gyorsult véréjszüllyedéssel, esetenként szimmetrikus arthritisszel jellemezhető kórkép, ami kb. 22–55%-ban társul GCA-val (13.10. táblázat). A PMR tünetei hasonlóak lehetnek az időskori RA tüneteivel, ilyenkor nehezebb az elkülönítés, illetve a két betegség együtt is előfordulhat.

13.10. táblázat. A polymyalgia rheumatica klasszifikációs kritériumai (ACR / EULAR, 2012)

	Ultrahang nélküli pontszám (0–6)	Pontszám ultrahanggal (0–8)
Reggeli merevség >45 perc	2	2
Csípőtáji fájdalom, csökkent ROM	1	1
RF- vagy ACPA-hiány	2	2
Egyéb ízületi érintettség hiánya	1	1
Legalább egy vállízületben subdeltoidalis bursitis és/vagy biceps tenosynovitis és/vagy glenohumeralis synovitis (akár posterior, akár axillaris) és legalább egy csípő synovitis és / vagy trochanter bursitis	–	1
Kétoldali váll subdeltoidalis bursitis, biceps tenosynovitis vagy glenohumeralis synovitis	–	1

Pontszám ≥ 4 (ultrahangvizsgálat nélkül), illetve ≥ 5 (ultrahangvizsgálattal)

Az óriássejtes arteritis klasszifikációs kritériumai (Diagnózis: 3 vagy több kritérium jelenléte esetén) (ACR, 1990):

- 50 év fölötti életkor,
- új keletű fejfájás,
- temporális fájdalom vagy gyengült pulzus,
- We 50 mm/h fölött,
- A. temporalis biopsziával vasculitis jelenléte óriássejtekkel, mononuclearis sejtekkel, granulomákkal.

A PMR diagnosztikájában a klinikai tüneteken kívül döntő az ízületi ultrahang (váll és / vagy csípő bursitis igazolása). A GCA diagnosztikájában alapvető az artéria temporalis ultrahanggal igazolt gyulladása, döntő, de csak az esetek kb. 50%-ában pozitív az artéria temporalis biopszia. Leginkább elfogadott vizsgálatok a lokalizációtól függően a CT- vagy MR-angiográfia, illetve PET / CT.

A PMR és GCA kezelése hasonló terápián alapul. A GCA-ban a látásvesztés veszélye miatt mielőbb el kell kezdeni az immunszuppresszív kezelést CS-sel (általában 1 mg/ttkg/nap). Amennyiben CS refrakter esettel állunk szemben vagy a CS dózisa nem csökkenthető le optimálisan, akkor MTX vagy AZA a választandó kiegészítő terápia. Látásromlás esetén iv. lökés szteroidra van szükség. Nem megfelelően reagáló GCA esetén anti-IL-6 receptor blokkoló célzott biológiai terápia (tocilizumab) választható. A PMR általában kisebb CS-dózist igényel, ami a klinikai tünetek gyors javulása mellett a vérszékelyedés gyors csökkenését is jelenti. A terápia fenntartására gyakran 1-2 évig is szükség van, mivel a CS elhagyásakor gyakori a relapszus.

13.10.5. Takayasu-arteritis

A Takayasu-arteritis az aorta és az aorta ágait érintő vasculitis, az ún. pulzus nélküli betegség. A nagyerek falában zajló óriássejtes granulomatosus gyulladás okozza az erek szűkületét, elzáródását ischaemiás következményekkel. A betegség leggyakrabban 40 év alatt kezdődik, klinikai tüneteit az érintett terület ischaemiás tünetei adják (felső és alsó végtagi claudicatio, cerebralis tünetek, mozgásszervi tünetek, izomfájdalom, arthralgia), amit gyorsult vérszékelyedés és általános tünetek kísérnek. A diagnózis felállítása a tünetek és megfelelő képalkotó vizsgálatok (angiographia, MR-angio, CT-angio, PET / CT) alapján történik. A betegség kezelése függ a fennállás idejétől és a stádiumától. A korai, aktív gyulladós fázis kezelésében, ahol még nincs teljes nagyér elzáródás, CS-terápia javasolt (átlag 1 mg/ttkg/nap dózisban fokozatos csökkentéssel). Relapszusban vagy súlyos esetekben a CS mellé más immunszuppresszív szer is

szükséges (MTX, AZA, CYC, MMF). Úgy tűnik, a betegségben hatékony lehet a TNF- α -gátló és az IL6-gátló kezelés az esetriportok alapján. Végleges artéria stenosis vagy occlusio esetén szükség lehet érsebészeti beavatkozásra is, mivel a gyógyszeres kezelés nem szünteti meg a már kialakult szűkületeket vagy elzáródást.

A Takayasu-arteritis klasszifikációs kritériumai (Diagnózis: 3 vagy több kritérium jelenléte esetén) (ACR, 1990):

- betegségkezdet 40 éves kor alatt,
- végtag-claudicatio,
- csökkent brachialis artéria pulzáció,
- a vérnyomáskülönbség a felső végtagokon több mint 10 Hgmm,
- zörej az a. subclavia vagy az aorta fölött,
- arteriográfián stenosis, occlusio.

13.10.6. Polyarteritis nodosa

A polyarteritis nodosa (PAN) a közepes méretű ereket szegmentálisan érintő nekrotizáló vasculitis. Az immunkomplex mechanizmus mellett cytotoxicus T-sejt-reakció is szerepet játszik a patomechanizmusban. Jellegzetessége a gyakori hepatitis B vírus asszociáció. A betegség leginkább bőrtünetekkel (purpura, bőrnekrotizáló vasculitis), mononeuritis multiplexszel, mesenterialis ischaemia tüneteivel és vesemanifestációval jelentkezik. Jellemző, hogy a szövettani mintában nem észlelhetők immundepozitumok, rendszerint ANCA-negatív.

Klinikailag különböző formákban jelentkezhet, az enyhe, közép súlyos és a gyors, fatális kimenetelű folyamat bármelyike előfordulhat. Mivel a vasculitises folyamat érintheti a szervezet valamennyi területét, bármely szerv vagy szervrendszer betegségének tünetei állhatnak az előtérben. Gyakran a direkt szervi tüneteket általános tünetek is kísérik (hőemelkedés, láz, fogyás, arthralgia stb.).

A polyarteritis nodosa klasszifikációs kritériumai (diagnózis: 3 vagy több kritérium jelenléte esetén) (ACR, 1990):

- testsúlycsökkenés >4 kg,
- livedo reticularis,
- testicularis fájdalom vagy nyomásérzékenység,
- myalgia, gyengeség,
- mono- vagy polyneuropathia,
- aiasztolás vérnyomás >90 Hgmm,
- emelkedett karbamid-nitrogén- vagy kreatininszint,
- Hepatitis B vírus pozitivitás,
- arteriográfiás eltérések: szegmentális eltérések, szűkületek, elzáródások, aneurysmák,

- hisztológiai eltérések: kis- vagy közepes artériák granulocytás, mononuclearis infiltrációja.

A PAN kezelésében elsődleges a CS adása. Enyhe betegségben ez elegendő lehet, közepesen súlyos vagy súlyos betegség esetén agresszív immunszuppresszív terápia szükséges kortikoszteroid és ciklofoszfamid együttes adásával. Alternatív kezelésként szóba jön az azathioprin, methotrexát, mycophenolate mofetil is, igen súlyos esetben plazmaferezis és a biológiai terápiák közül a rituximab kezelés. Hepatitis B fertőzéssel társult PAN esetén az infekciót párhuzamosan kezelni kell.

13.10.7. Kawasaki-kór

A Kawasaki-kór a közepes méretű artériák gyulladása, ami elsősorban gyermekekben jelentkezik. A betegségre jellemzőek a láz, nyálkahártya- és bőrtünetek, lymphadenomegalia, szem és ízületi panaszok, myocarditis és a típusos coronaria vasculitis miatt myocardialis károsodás. A betegség kezelésének két fő lépése van: 1. aszpirin adása, kezdetben antiinflammatorikus dózisban (100 mg/ttkg/nap), majd thrombocita aggregáció gátló dózisban (5 mg/ttkg/nap); 2. IVIG kezelés: általában egyszeri 1–2 g/ttkg dózis elegendő, ha a betegség első 10 napjában történik. A CS többnyire kontraindikált, mivel fokozza a coronaria aneurizma kialakulásának valószínűségét. Alkalmazható viszont akkor, ha a betegség recidivál, ha súlyos myocarditis is igazolható vagy az IVIG-re refrakter a folyamat. Akut coronariatrombózisban trombolitikus terápia lehet indokolt. Több adat van az infliximab hatékonyságára vonatkozóan is Kawasaki-kórban.

13.10.8. ANCA-asszociált vasculitisek

Az ANCA-asszociált vasculitisek (AAV) a kiserek gyulladásával és nekrozisával járó betegségek egy csoportja, aminek hátterében az antineutrophil citoplazmatikus antitestnek (ANCA) patogenetikai szerepe áll. Külső trigger (infekció) hatására a neutrophil granulocyták aktiválódnak, a felszínükön megjelennek az egyébként citoplazmatikus elhelyezkedésű antigének (pl. proteináz 3, myeloperoxidáz, elasztáz stb. enzimek). Ezekhez kötődik specifikusan az ANCA, aktiválva a krónikus gyulladós folyamatot. Az AAV csoportjába tartozik a granulomatosis polyangiitisszel (GPA, korábban Wegener-granulomatózis), a mikroszkópos polyangiitis (MPA) és az eosinophil granulomatosis polyangiitisszel (EGPA, korábban Churg–Strauss-szindróma).

Granulomatosis polyangiitissel: a GPA a felső és alsó respiratorikus traktust, valamint a vesét érintő nekrotizáló, granulomás kísért vasculitis. Jellemzője, hogy itt a legszorosabb az asszociáció az ANCA-val, azon belül is a citoplazmatikus,

c-ANCA pozitivitással (proteináz 3-, PR3-ANCA). Az általános tünetek mellett rhinitis, sinusitis, tracheobronchitis, a tüdőben infiltrációk, üregképződés, nodulusok jelentkeznek. A légutak mellett még a veseérintettség a leggyakoribb rapid glomerulonephritis formájában. Ritkábban lehetnek szemtünetek (scleritis, episcleritis, uveitis, retina vasculitis stb.), bőrtünetek, cardialis és neurológiai tünetek is. A granulomatosis polyangiitissel klasszifikációs kritériumai (diagnózis: 2 vagy több kritérium jelenléte esetén) (ACR, 1990):

- nasalis vagy oralis gyulladás (ulceratio, gennyes, véres váladék),
- mellkasröntgen-eltérések (fix infiltrátumok, nodulusok, cavitatio),
- microhaematuria (látóterenként >5 vörösvértest vagy vörösvérsejt-cilinder),
- jellegzetes szövettan: granulomás gyulladás az artériafalban vagy perivascularisan.

Mikroszkópos polyangitis: a MPA a kisereket érintő nekrotizáló vasculitis, a gyulladás helyén kevés vagy hiányzó immundepozítummal (pauci-immun vasculitis). 50 év fölött, elsősorban a férfiakat érinti. Gyakran tüdő-vese szindróma képében jelentkezik pulmonális capillaritisszel, életet veszélyeztető alveoláris vérzéssel és glomerulonephritisszel, de lehet csak a vesére korlátozódó, valamint szisztémás formája is (légutak, vese, tüdő, bőr, idegrendszer, gyomorbél traktus, izom, szem manifesztációkkal). Elsősorban p-ANCA, anti-myeloperoxidase (anti-MPO) pozitivitás jellemzi.

Eosinophil granulomatosis polyangiitisszel: az EGPA elsősorban szintén a légzőrendszert érinti, a folyamatban jellemző a korábban fennálló asztma vagy allergiás rhinitis, eosinophilia, amihez társulnak a szisztémás vasculitis egyéb manifesztációi. Az ANCA kb. a betegek 50%-ban pozitív, főleg p-ANCA, anti-MPO. Az eosinophil granulomatosis polyangiitissel klasszifikációs kritériumai (diagnózis: legalább 4 kritérium jelenléte esetén) (ACR, 1990):

- asthma bronchiale a beteg anamnézisében,
- a perifériás vérben >10% eosinophilia,
- mono- vagy polyneuropathia,
- tüdőben infiltrátumok,
- paranasalis sinus eltérések,
- jellegzetes szövettan: granulomás gyulladás az artériafalban vagy perivascularisan eosinophil sejtekkel.

ANCA-asszociált vasculitisek kezelése: az AAV-hez tartozó kórképek hasonló lefolyása, prognosztikai tényezői miatt a terápiás protokoll együtt veszi figyelembe az AAV csoportot. A kezelés megkezdéséhez biztos diagnózis szükséges. A kezelésnek két alapvető fázisa van: az indukciós kezelés, aminek a célja a be-

tegség remisszióba hozása, majd ezt követően a fenntartó terápia a remisszió megőrzésének, a relapsuszok kivédésének céljából. A kezelési stratégia kialakításában fontos a betegség súlyosságának, kiterjedésének a megítélése.

Generalizált, kifejezett szervi érintettséggel járó AVV esetén az indukciós kezelés kortikoszteroid és ciklofoszfamid kombináció. Fenntartó kezelésként a CS mellé azathioprin, methotrexát vagy mycophenolate mofetil választandó, és legalább 2 évig folytatandó. A fenntartó terápia kiegészítéseként alkalmazunk még trimetoprim / sulphometoxasolt (heti 2×2 tbl. Sumetrolim), elsősorban infekció megelőzésére.

Lokalizált vagy korai szisztémás betegségben ugyancsak a CS és CYC kombináció a választandó, de általában hamarabb elérhető a remisszió és elkezdhető a fenntartó kezelés. A lokalizált, limitált formáknál indukciós kezelésre is választhatunk CYC helyett MTX-et a CS mellé.

Súlyos, életveszélyes állapot kezelése során nagy dóziszú CS javasolt CYC-val, szükség esetén a terápia kiegészítése IVIG-gel, plazmaferezissel.

Súlyos betegség esetén a CYC kezeléssel azonos hatású indukciós kezelésként az anti-CD20 (rituximab) és relapszus vagy refrakter betegségben egyértelműen hatékonyabb a rituximab a CYC-hez képest.

13.10.9. Anti-glomerularis basal membrán betegség

Az anti-glomerularis basal membrán betegség (Goodpasture-szindróma) patogenezisében az glomerulusok basal membránja ellen termelődött antitest (anti-GBM) játszik szerepet. A basal membránhoz kötődve elsősorban a glomerulusokban és alveolusokban indukál gyulladósos választ. Klinikailag általában tüdő-vese szindróma képében jelentkezik rapid progresszív glomerulonephritis és / vagy alveolaris haemorrhagia formájában. Általában akut életveszélyes állapot, ami agresszív immunszuppresszív kezelés igényel CS és CYC adásával, kiegészítve intenzív plazmaferezissel. Nem reagáló beteg vagy CYC kontra-indikáció esetén választható rituximab kezelés. Fenntartó kezelésként pedig a CS dózis csökkentése mellett AZA, MTX vagy MMF adható.

13.10.10. Cryoglobulinaemiás vasculitis

A cryoglobulinaemiás vasculitis a hidegben kicsapódó krioglobulinok okozta tünetegyüttes. A krioglobulinokat összetételük alapján 3 csoportba osztjuk:

- I. típus: monoklonális IgM-ből (ritkábban IgG) álló. Myeloproliferatív kórképekben (myeloma multiplex, Waldenström-macroglobulinaemia) fordul elő.
- II. típus: monoklonális RF-aktivitású IgM és poliklonális IgG-ből álló (kevert II).
- III. típus: poliklonális IgM-ből és IgG-ből álló (kevert III).

Vasculitis leggyakrabban a III. típusú kevert formában alakul ki. Immunkomplex patomechanizmusú kórkép, gyakran hepatitis C vírushoz (HCV) aszociálódik. Jellemző klinikai tünetei a tapintható purpura, Raynaud-jelenség, ujjgangraena, alsó végtagi fekélyek, glomerulonephritis. A prognózist elsősorban a vesebetegség határozza meg. Kezelésében alapvető, hogy igazolt HCV-asszociáció esetén az aktív fertőzés terápiája az elsődleges. Súlyos manifesztációk (vesebetegség, gangraenák) esetén immunszuppresszív kezelés szükséges kortikoszteroidokkal, citosztatikumokkal és esetenként plazmaferezissel, refrakter betegségben pedig rituximab választható.

13.10.11. Henoch–Schönlein-purpura

A Henoch–Schönlein-purpura (HSP) a leggyakoribb vasculitis szindróma a gyermekkorban. Általában jóindulatú folyamat, ami gyakran interkurrens betegség után jelentkezik (főleg felső légúti infekciót követően). Vezető tünetei a bőrön megjelenő purpurák, arthritis, hasi fájdalom okkult vérzéssel a székletben, mikroszkópos haematuria. Igen ritkán figyelhető meg szisztémás érintettség, életveszélyes állapot kialakulása. Kisérvasculitis jellemzi, az érfalban IgA-t tartalmazó immunkomplexek lerakódása és komplementaktiváció figyelhető meg.

A HSP diagnózisa elsődlegesen a klinikai tüneteken alapszik, felállításához a 2010-ben módosított diagnosztikus kritériumok alkalmazhatók (13.11. táblázat).

A HSP kezelése elsősorban tüneti, az esetek többségében spontán gyógyul. NSAID-k adhatók arthritisben, CS használható kifejezett oedema, ízületi és hasi fájdalmak esetén. A ritka, akut, súlyos veseelégtelenség kezelésében hatékony immunszuppresszív kezelés ajánlott, intravénás pulzus szteroid adása önállóan vagy kombinálva más immunszuppresszív szerrel (cyclophosphamid, azathioprin). Nehezen vagy nem megfelelően reagáló esetekben javasolt lehet plazmaferezis, IVIG is.

13.11. táblázat. A Henoch–Schönlein-purpura diagnosztikus kritériumai (EULAR / PRINTO / PRES, 2010)

Kritérium	Leírás
Kötelező kritérium Minimum 1 a 4-ből	Tapintható purpura vagy petechia alsó végtagi dominanciával Akut diffúz hasi fájdalom Szövettannal igazolt leukocytoclasticus vasculitis vagy proliferatív glomerulonephritis dominánsan IgA depozitumokkal Akut arthritis / arthralgia Renalis érintettség proteinuriával vagy haematuriával

13.10.12. Egyéb vasculitisek

Cutan leukocytoclastic vasculitis: A cutan leukocytoclastic vasculitis korábbi nomenklatura alapján hypersensitiv vasculitisnek tekinthető, amiben a III. típusú immunreakció játszik szerepet. A diagnózis felállításához ki kell zárni a bőrön kívül egyéb szerveket is érintő vasculitiseket. A háttérben elsősorban gyógyszer-expozíció áll, de kialakulhat bizonyos fertőzések után is. Leggyakrabban alsó végtagi purpura formájában manifesztálódik. Kezelésében sokszor a kiváltók ok eliminálása elegendő, időnként szükség lehet kortikoszteroid adására.

A *központi idegrendszer izolált vasculitise* a kis- és közepes méretű ereket érintő gyulladáshoz vezető folyamat. Típusos tünet az 1–3 hónapos fejfájást követően kialakult transitoricus ischaemiás attack (TIA), majd göctünetek jelentkezése. Egyes betegeknek zavartság és progresszív dementia is kialakulhat. A diagnózis felállításában legérzékenyebb a cerebralis angiographia. A kezelés a PAN kezeléséhez hasonló, CS és CYC kombináció szükséges.

A *Behçet-szindróma* orogenitalis aphthákkal, arthritisszel, szemészeti, idegrendszeri, cardiopulmonalis és renalis manifesztációkkal jellemezhető immunvasculitis. Diagnosztikus kritériuma is a klinikai tüneteken alapszik. Kezelése függ attól, hogy milyen tünetek állnak fenn. Enyhébb mucocutan tüneteknél elegendő lehet lokális szteroid készítmény vagy lokális tacrolimus. Alkalmazható colchicin, dimethylsulfon (Dapson), súlyos mucocutan tüneteknél thalidomid. Választható még MTX, kis dózisu CS. Súlyos, szisztémás betegség esetén kombinált immunszuppresszív kezelés indokolt.

A Behçet-szindróma diagnosztikai kritériumai (Diagnózis: A + 2 B tünet; egyéb kórképek kizárása mellett) (ISG, 1990):

A tünet: rekurráló (>3/év) aphthák a szájban;

B tünetek:

- rekurráló genitális fekélyek,
- szemtünetek (uveitis, retina vasculitis),
- bőrtünetek (erythema nodosum, pseudofolliculitis, papulopustularis léziók, acneiform nodulák),
- pozitív patergiás teszt (tűszúrás követő popularis / pustularis reakció).

A *Cogan-szindróma* igen ritka, interstitialis keratitisszel és vestibuloauditóricus diszfunkcióval (tinnitus, vertigo, nagyothallás) járó vasculitis, melyet bővebben a 16.4. alfejezetben tárgyalunk.

A *Buerger-kór* vagy thrombangitis obliterans nincs besorolva a vasculitisek legújabb nomenklaturájába, de az erek gyulladáshoz vezető folyamata miatt említünk kell. Elsősorban fiatal dohányos férfiakban kialakuló betegség, aminek vezető

tünete a mindkét oldali alsó végtagi, közepes méretű ereket érintő obliteratív vasculitis és recidiváló felületes thrombophlebitisek. A diagnózis az anamnézisen és a jellegzetes angiographiás képen alapszik. A kezelésében elsődleges a dohányzás elhagyása, vasodilatator kezelés és thrombocytaaggregáció gátló kezelés. Az immunszuppresszív kezelés hatékonysága nem igazolt.

Irodalom

1. Alarcon-Segovia, D., Cardiel, M. H.: Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease: study of 593 patients. *J Rheumatol*, 1989; 16: 328–334.
2. Bertsias G. et al.: EULAR recommendation for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ES-CISIT). *Ann Rheum Dis*, 2006; 65(Suppl II), 194.
3. Bohan, A. J., Peter J. B.: Polymyositis and dermatomyositis. *N. Eng. J. Med.*, 1975; 22: 344.
4. Cervera, R., Abarca-Costalago, M., Abramovic, z D. et al.: European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the „Euro-Lupus Project”. *Autoimmun Rev.*, 2006 Mar; 5(3): 180–186. Epub 2005 Jul 26. Review
5. Czirják L. (szerk.): *Klinikai immunológia*. Medicina, Budapest, 2006
6. Fanouriakis A. et al.: 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2019; 0:1–10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
7. Firestein, G. S., Budd, R. C., Harris, E. D. Jr. et al.: *Kelley’s Textbook of Rheumatology*, 2008
8. Aringer, M. et al.: 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2019; 78: 1151–1159.
9. Kiss, E., Bhattoa, H. P., Bettembuk, P. et al.: Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2002; 101: 129–134.
10. Kiss E., Dankó K., Sütő G., Zeher M.: A szisztémás autoimmun betegségek közös és eltérő sajátosságai. *Orv. Hetilap*, 2007; 148: 44–51.
11. Lapraik, C. et al.: BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*, 2007; 46: 1615–1616.

12. LeRoy, E. C. et al.: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 1988; 15: 202–205.
13. Lundberg, I., Churg, Y.: Treatment and investigations of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology*, 2000; 39: 7–17.
14. Miyakis S et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*, 2006; 4: 295–306.
15. Ozen, S. et al.: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 798–806.
16. Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S. et al.: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2677.
17. Szekanecz Z.: *Reumatológiai gyógyszeres terápia*. Medicina, Budapest, 2009
18. Szűcs G., Szekanecz Z.: *Autoimmun betegségek*. SpringMed Kiadó, Budapest, 2010
19. van den Hoogen, F. et al.: Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.*, 2013; 65: 2737–2747.
20. Vitali, C. et al.: European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus Group. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61: 554–558.
21. Walker, U. A. et al.: Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 6754–6763.
22. Yates, M., Watts, R. A., Bajema, I. M. et al.: EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2016; 75: 1583.

14. Gyermekreumatológia

KÁPOSZTA RITA

14.1. Bevezetés

A gyermekkori reumatológiai kórképekre a hullámzó lefolyás jellemző. Specifikus diagnosztikus tesztek hiányában néha csak a betegség követésével válik egyértelművé a diagnózis. Legtöbbjük izomgyengeség, ízületi kontraktúra kialakulásával és következményes funkciózavarral (pl. növekedésbeni elmaradás, végtaghosszkülönbség) jár, mely a gyermek pszichoszociális fejlődésére, iskolai teljesítményére és az egész család életére kihat. A leggyakoribb gyermekreumatológiai kórképet, a juvenilis idiopathias arthritist (JIA) a beteg életkora alapján definiálják (16 éves kor), holott nem ismert olyan életkor, amikor a betegség tünetei hirtelen megváltoznak. Bizonyos reumatológiai kórképek kisgyermekekben gyakoribbak (pl. uveitisszel társult oligoarthritis, Kawasaki-kór), míg mások csaknem kizárólag felnőttekben fordulnak elő (pl. köszvény, osteoarthritis). Néhány betegség (pl. a vasculitisek) hasonló klinikai tünetekkel és laboratóriumi eltérésekkel járnak minden életkorban. Az alábbi tényezők felelhetnek az eltérő életkori sajátosságokért:

- a genetikailag meghatározott rendellenességek többnyire gyermekkorbán megjelennek (pl. öröklött csontdysplasiák, anyagcsere zavarok, hemophilia, periodikus láz szindrómák),
- az immunrendszer érése,
- a növekedés, csont-izom rendszer fejlődése,
- az endokrin rendszer érése, involúciója, hormontermelés változása,
- a környezeti ártalmak expozíciós ideje,
- az életmód: fizikai aktivitás, sérülések, táplálkozás.

14.2. A mozgásszervek fizikális vizsgálata gyermekkorban

A beteg gyermek fizikális vizsgálata időigényes, és az egyes életszakaszokra jellemző normál variánsokat is ismerni kell a patológiás eltérésektől való elkülönítéshez. A gyermeket levetkőztetve, minden testtájékat alaposan át kell vizsgálnunk. Szűrőtesztként az ún. pGALS (pediatric gait, arms, legs, spine) használható

(www.arthritisresearchuk.org), eltérés esetén pedig az érintett és a szomszédos ízületek részletesebb vizsgálata szükséges.

14.2.1. Mozgásszervek regionális vizsgálata

- Inspekció: fájdalom tüneteinek keresése, bőrtünetek, végtaghossz és izomtömeg, deformitás, duzzanat, aszimmetria megfigyelése.
- Tapintás: nyomásérzékenység, melegség, duzzanat észlelése.
- Mozgás vizsgálata: aktív és passzív mozgás során mozgásterjedelem, szimmetria és a fájdalmat kiváltó mozdulat megfigyelése.
- Funkció vizsgálata: járás, ökölképzés.

14.3. A normál anatómia variációi

Az alábbi eltérések gyakoriak és kezelés nélkül rendeződnek, viszont ha súlyosak, progresszívek, fájdalommal, funkciózavarral vagy aszimmetriával járnak, kórosnak tekintendők.

1. *Genu varum (O-láb)*: a kisdetek járása széles alapú, a láb elülső részét befelé fordítják, térdeiket egymástól távolabb tartva. Egymás mellé zárt bokákkal való állás esetén figyelhető meg leginkább.
2. *Genu valgum (X-láb)*: zárt térdekekkel való állás esetén a bokák egymástól távol vannak, az intermalleolaris távolság normál esetben nem haladja meg a 8 cm-t.
3. *Pes planus (lúdtalp)*: a járni tanuló kisdetek talpa lapos, a később eltűnő zsírpárna jelenléte és a mediális hosszanti ív elsimultsága miatt. Lábujjhegyre álláskor vagy az I. ujj passzív extenziója esetén figyelhető meg leginkább. A hypermobilitás kifejezett lúdtalphez vezet, nagyobb gyerekekben az Achilles-ín kontraktúráját, vagy gyulladáshoz vezető ízületi bántalmat jelezhet.
4. *Befelé forduló láb*: járáskor, futáskor a láb befelé fordul. Három variációja ismert.
 - A láb befelé fordulása (metatarsus varus): általában újszülöttekben előforduló, a fokozottan mobilis előláb adductiós deformitása, mely 5 éves korra spontán korrigálódik.
 - A lábszár befelé fordulása: a tibia a femurhoz viszonyítva a normálnál kevésbé kirotált állású. Kisdetekben gyakori, és általában genu varummal társul, 5 éves korra normalizálódik.
 - A csípő befelé fordulása: a femurnyak a normálnál nagyobb mértékben befelé rotált. Társulhat az ízületek hypermobilitásával, és általában 8 éves korra spontán rendeződik.

5. *Lábujjhegyen járás:* kisgyermekekben gyakori és állandósulhat, ha megszokják. A habituális lábujjhegyen járást el kell különíteni az enyhe agyi bénulás, az Achilles-ín-rövidülés vagy a láb ízületi gyulladás okozta problémától. Idősebb fiúkban a Duchenne-féle izomdystrophiát ki kell zárni.

14.4. Mozgásszervi tünetek szerinti csoportosítás

A gyermekreumatológust leggyakrabban alsó végtagi vagy gerincpanaszokkal, járászavar miatt keresik fel, ezért ismernie kell a gyulladásos kórképekhez hasonló tünetekkel jelentkező ortopédiai, hematológiai és onkológiai eltéréseket is.

14.4.1. Alsó végtagi és háti fájdalom okai

1. Növekedési fájdalom: 3–12 éves gyermekekben éjszaka jelentkező generalizált vagy szimmetrikus alsó végtagi fájdalom, mely gyakran felébreszti a gyermeket álmából, de napközben sohasem fordul elő. Fizikális vizsgálattal legfeljebb az ízületek hypermobilitása észlelhető néhány esetben.
2. Hypermobilitás: enyhe fokú hypermobilitás fiatal lányokban gyakori és tünetmentes. Hajlékonyságukat sokan ki is használják táncosként, tornászként, de a fokozott terhelés ízületi és izomfájdalmakat okozhat. Hypermobilitás lehet tünete néhány kromoszóma-rendellenességnek (pl. Down-szindróma) és veleszületett kollagén defektusnak (pl. Marfan- és Ehlers–Danlos-szindróma).
3. Akut kezdetű alsó végtagi fájdalmat leggyakrabban trauma okoz, de a ritkábban előforduló osteomyelitis, malignus betegség, szeptikus arthritis is sürgős kezelést igényel. Acut lymphoblastos leukémia csontfájdalommal, arthritisszel egyaránt jelentkezhet, a fájdalom erős, éjszaka kifejezettebb. Neuroblastoma csípőízületi gyulladás tüneteit utánozhatja, metastasisai nehezen lokalizálható csontfájdalmat okoznak. A malignus csonttumrok (pl. Ewing-szarkóma) ritkák, fájdalommal, duzzanattal, néha patológiás csonttöréssel jelentkeznek. Osteoid osteoma többnyire serdülő fiúkban kialakuló benignus tumor, mely általában a femurt, tibiát és a csigolyákat érinti. A fájdalom éjszaka erősebb, melyet nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) jól csillapítanak.
4. Térdfájdalom: a csípő mindig vizsgálandó térdpanaszok esetén.
 - Osgood–Schlatter-kór: a tuberositas tibiae apophysis osteochondritise, mely térd alatti nyomásérzékeny duzzanattal, esetenként szabad fragmen-

- tum képződésével jár, főként serdülő sportoló (foci, kézilabda) vagy túlsúlyos fiúkban. Jellemző rá a fizikai megterheléskor (futás, ugrás, térdelés, lépcsőzés) jelentkező elülső térdfájdalom, mely pihenésre szűnik.
- Chondromalacia patellae: a patella porcfelszínének elvékonyodása, mely főleg serdülő lányokat érint. A felállás, lépcsőzés fájdalmat okoz, mert ilyenkor a patella szorosan érintkezik a femoralis condylusszal. Pihentetés, gyógytorna segíthet, de súlyosabb esetben arthroscopos beavatkozás szükséges.
 - Osteochondritis dissecans (a csont subchondralis segmentalis avascularis necrosisa): kialakulásában lokális vérkeringési zavar, valamint trauma szerepe valószínű. Leggyakoribb a femur condylusokon. Hirtelen jelentkező fájdalom, duzzanat, később ismétlődő elakadások jellemzik. Az ízületi mozgás korlátozottá válik, fájdalmas krepitációval jár, végül az elhalt darab helyéről kimozdulva ízületi szabadtestként véglegesen károsítja az ízületi porcfelszínt.
 - Patella subluxatio és dislocatio: generalizált hypermobilitás esetén gyakori a subluxatio, néha dislocatio is előfordulhat laterál felé, mely hirtelen éles fájdalommal jár. A térd enyhe extenziójával, illetve spontán is rendeződhet.
 - Sérülések: leggyakrabban a kontaktsportok okoznak akut térd sérülést, de a többi sport is okozhat krónikus, illetve kifáradásos sérülést.
5. Hátfájás: oka a felnőttekkel szemben gyakran felismerhető. Minél fiatalabb a gyermek, annál nagyobb valószínűséggel húzódik a háttérben jelentős probléma. A magas láz infekcióra utalhat, az állandó éjszakai álomból felébresztő fájdalom háttérben osteoid osteoma vagy malignus csonttumor állhat, a focalis neurológiai tünetek pedig gyöki / gerincvelői kompresszióra utalnak. A fogyás, általános gyengeség, fáradékonyság malignitásra utaló tünetek.
- Mechanikai okok: tünetei általában izomspazmus és lágyszöveti fájdalom, mely leggyakrabban sportsérülések, tartászavar vagy fokozott terhelés (pl. nehéz iskolatáska hordása) következményei.
 - Tumorok: osteoid osteoma gyakran alakul ki csigolyákban, de egyéb primer tumor vagy metastasis is előfordulhat.
 - Gerinc osteomyelitis vagy discitis: jellemzője a lokalizált nyomásérzékenység, a gerinc hajlításakor jelentkező fájdalom, járás és cipekedés kerülése, melyhez láz és rossz közérzet társul.
 - Gerincvelői vagy ideggyök kompresszió: tumor vagy porckorong prolapsusa okozhatja, melyet trauma vagy nehéz tárgy felemelése válthat ki.
 - Scheuermann-kór: a csigolyatest osteochondrosisa, mely a thoracalis gerinc kyphosisához vezet, általában háti fájdalommal jár.

- Spondylolysis / spondylolisthesis: a spondylolysis lehet egyoldali, veleszületett. A csigolyaív bilaterális stressz fraktúrája is okozhatja. Utóbbi spondylolisthesist, azaz a csigolyatest előrecsúszását okozza, ami gyöki vagy gerincvelői kompressziót eredményezhet. Spondylolisthesis lysis nélkül is előfordulhat.
- Komplex regionális fájdalom szindróma: akkor diagnosztizálható, amennyiben fizikális eltérés nincs, pszichés stressz provokálhatja.

14.4.2. Sántítás

1. Átmeneti synovitis (transitoricus coxitis): a 2–12 év közötti gyermekek akut sántításának, csípőfájdalmának leggyakoribb oka. Gyakran társul vírusinfekcióhoz láz nélkül, és a fertőzés tünetei is általában nagyon enyhék. A fájdalom mozgáskor jelentkezik, főleg a csípő befelé rotációjakor, és általában a térdbe sugárzik. El kell különíteni kezdődő szepikus ízületi gyulladástól, Perthes-kórtól.
2. Perthes-kór: a femurfej vérellátásának zavara miatt kialakuló avascularis necrosis, mely 18–36 hónap alatt gyógyul revaszkularizáció és reosszifikáció következtében. 5–10 év közötti fiúkban gyakoribb és 10–20%-ban kétoldali. Prognózisa a 6 évnél fiatalabbakban a legjobb, különösen, ha az elhalás az epiphysis kevesebb mint felét érintette. A következményes femurfej deformitás a későbbiekben osteoarthritishez vezethet.
3. Epiphyseolysis capitis femoris juvenilis (serdülőkori femurfej elcsúszás): a femurfej epiphysise a combnyakon hátra és lefelé fordul és csúszik fokozatosan vagy hirtelen. Kiváltó okok között legfontosabb a növekedési hormon túlsúlya a nemi hormonokkal szemben. A növekedési hormon a növekedési porcot kiszélesíti, és az itt érvényesülő nyíróerő hatására az epiphysis a nyakon elfordul. Praepubertásban, a leggyorsabb növekedés idején fordul elő, fiúknál 10–15, lányoknál 11–13 év között. A gyermek comb, térd, csípőfájdalomról panaszkodik, az akut formánál elesik, nem tud lábra állni, az alsó végtag kifelé fordul. Az érintett gyerekek rendszerint túlsúlyosak, hypothyreosis, hypogonadismus társulhat hozzá, fiúkban kétszer gyakoribb. Epiphyseolysis gyanúja esetén a betegség fennállásának igazolása és az elcsúszás fokának megítélése céljából összehasonlító röntgenfelvételt szükséges a-p és Lauenstein-helyzetben. Kezelése: sebészi.

14.5. Ízületi gyulladások

Az akut arthritis tünetei a fájdalom, duzzanat, pír, melegség és mozgáskorlátozottság. A polyarthritisek felosztását a 14.1. táblázat mutatja.

14.1. táblázat. Polyarthritisek etiológiai felosztása

Bakteriális fertőzés	Mycoplasma, Chlamydia, Campylobacter, Yersinia, Salmonella, Shigella, Borrelia
Vírusinfekció	rubeola, mumpsz, herpesz, hepatitisz, adenovírus, coxsackie B, parvovírus
Gyulladásos bélbetegség	Crohn-betegség, colitis ulcerosa
Vaszkulitisz	Schönlein–Henoch-purpura, Kawasaki-kór
Szisztémás autoimmun betegség	juvenilis idiopathias arthritis, szisztémás lupus erythematosus (SLE), juvenilis dermatomyositis (JDM), polyarteritis nodosa, kevert kötőszöveti betegség (MCTD)
Hematológiai rendellenesség	haemophilia, sarlósejtes anaemia
Malignus betegségek	leukémia, neuroblastoma
Egyéb	cysticus fibrosis

14.5.1. Reaktív arthritis

A reaktív arthritis a gyermekekben leggyakrabban előforduló, főleg csípőre, térdre, bokára lokalizálódó átmeneti synovitis, mely spontán vagy NSAID kezeléssel néhány nap alatt maradvány nélkül gyógyul. Lehet vírusinfekció tünete, de kialakulhat extraartikuláris bakteriális (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*) infekciót követően. Post-streptococcalis reaktív arthritis és reumás láz a fejlett országokban a megfelelő antibiotikum-használat miatt manapság már alig fordul elő.

14.5.2. Szeptikus arthritis

Szeptikus ízületi gyulladás 2 évesnél fiatalabbakban gyakoribb, hematogén szórással, vagy közvetlen ráterjedéssel alakul ki fertőzött bőrlézióból, osteomyelitisből kiindulva. Általában a csípő érintett, leggyakoribb kórokozója a *Staphylococcus aureus*. Újszülöttekben a vaskos subcutan zsírszövet miatt nehéz felismerni a csípőízület szeptikus ízületi gyulladását, gondolni kell rá, ha lázas csecsemő az alsó végtagját nem mozgatja, az intraartikuláris nyomás csökkentése érdekében flektált, abdukált, kirotált helyzetben tartja, és a végtag mozgásakor sír. A gyulladáshoz laborparaméterek emelkedettek, a röntgenfelvétel kezdetben

legfeljebb csak tágabb ízületi rést és lágyrész ödémát jelez. Csípő ultrahangvizsgálata segít a folyadékszaporulat igazolásában. Hemokultúra szükséges, mely alapján a destrukció megelőzése érdekében a haladéktalanul megkezdett empirikus antibiotikum terápia célzottá szűkítése lehetséges a későbbiekben.

14.5.3. *Juvenilis idiopathiás arthritis*

14.5.3.1. Definíció és epidemiológia

A juvenilis idiopathias arthritis (JIA) a leggyakoribb krónikus ízületi gyulladás és a mozgásszervi fogyatékoság vezető oka gyermekkorban. Definíció szerint a JIA egyéb okkal nem magyarázható, 16 éves kor előtt jelentkező, legalább 6 hete tartó ízületi duzzanat. Prevalenciája kb. 1:1000 gyermek (hasonló pl. az epilepsziáéhoz). A felnőttkori rheumatoid arthritistől gyakran jelentősen eltérő klinikai képpel jelentkezik.

14.5.3.2. A JIA klasszifikációja

A klasszifikáció a klinikai tünetek alapján történik. A betegség első hat hónapjában érintett ízületek számát veszi figyelembe, hat altípusa van.

- Az esetek feléért *oligoarthritis* felel, mely főleg 6 éves kor előtt jelentkezik és lányokban 5x gyakoribb. Általában a térd-, boka- és csuklóízületek érintettek, extendáló oligoarthritisben 6 hónap után 4-nél több ízületre terjed a folyamat, míg perzisztens formában legfeljebb 4 ízület gyulladt.
- A JIA 25-30%-át *polyarthritis* teszi ki, mely legalább 5 ízületet érint. A rheumatoid faktor (RF) negatív forma 6 évnél fiatalabb lányokban gyakoribb, általában a nagy- és kisízületeket szimmetrikusan, továbbá a nyaki gerincet és a temporomandibularis ízületet érinti. RF pozitív polyarthritis a betegek kb. 5%-át érinti, főleg serdülő lányokat és a gyulladás általában gyorsabb progressziójú, destruktívabb.
- Az *arthritis psoriatica* aszimmetrikusan érinti a nagy és kisízületeket, és évekkel megelőzheti a jellegzetes bőrtünetek kialakulását. A betegség felismerését segíti a körömtünetek és a dactylitis (kolbászujj) jelenléte, valamint első fokú rokon psoriasis.
- *Enthesopathiás arthritis* a 6 évesnél idősebb, HLA-B27 pozitív gyermekeket érinti, fiúkban 4x gyakoribb. Alsó végtagi ízületi gyulladással kezdődik, melyhez a plantaris fascia és az Achilles-ín enthesitise (az izmot csonthoz rögzítő ín vagy szalag lokális gyulladása) gyakran társul. Későbbiekben a sacroiliacális ízület és a lumbális gerincszakasz gyulladása is kialakulhat, mely spondylitis ankylopoetica juvenilis formájának felel meg.

- *Szisztémás JIA* (Still-kór) kisdedekben gyakoribb, dominálnak az extraartikuláris tünetek: fáradékonyság, lymphadenopathia, naponta jelentkező magas láz, halvány kiütések, ízületi és izomfájdalom. Kezdetben az ízületi gyulladás tünetei nem szembetűnőek, később oligo- vagy polyarthrititis egyaránt kialakulhat.
- A *nem differenciált arthritis* vagy egyik altípusba sem sorolható be, vagy egyszerre legalább 2 altípusba is beleillik.

14.5.3.3. Klinikum és diagnosztika

Specifikus diagnosztikus teszt hiányában a JIA-t a klinikai tünetekre hagyatkozva ismerhetjük fel. A pihenés után jelentkező ízületi merevség, mely mozgás vagy meleg hatására mérséklődik, a fájdalomra utaló időszakos sántítás, vagy a korábban kedvező aktivitás kerülése figyelemfelhívó jelek, hiszen a kisdéd még nem tudja meghatározni a panaszait. A kezdet többnyire lassú, jellegtelen, a laborvizsgálatok nem mutatnak lényeges eltérést a szisztémás forma kivételével, ahol anaemia, emelkedett gyulladásos paraméterek figyelhetők meg. Antinukleáris antitest (ANA) pozitivitás egészséges gyermekekben, illetve infekcióban szintén megfigyelhető. Szisztémás tünetek jelenléte esetén szepszis és malignitás kizárható.

14.5.3.4. A JIA szövődményei

- *Krónikus anterior uveitis* a betegek 10-20%-ában alakul ki, sokáig tünetmentes, de 30-40%-ban súlyos látásvesztést okoz katarakta és glaukóma kialakulása révén. Réslámpával végzett rendszeres szemészeti szűrővizsgálattal ismerhető fel korai stádiumban, ANA pozitív oligoarthritisen nagyobb a rizikója.
- *Flexiós kontraktúra* alakul ki, ha a beteg az intraartikuláris nyomást minimalizáló pozícióban tartósan pihenteti az ízületet. Hosszú távon súlyos destrukcióhoz, ankylosishoz vezethet.
- *Növekedési elmaradást* okozhat a szisztémás kortikoszteroid kezelés, a krónikus betegségből adódó anorexia. Lokális növekedési zavart okozhat az elhúzódó gyulladás, térdízület esetén végtaghossz különbséghez vezető túlnövekedést, temporomandibularis ízületnél az epiphysis korai fúziója miatt micrognathiát.
- *Osteoporosis* kialakulhat kalcium- és D-vitamin-hiányos táplálkozás, szisztémás kortikoszteroid kezelés, csökkent fizikai aktivitás, késői serdülés következményeként.
- *Amyloidosis* nagyon ritka, magas mortalitású betegség, kezdeti tünete a proteinuria, későbbiekben veseelégtelenséghez vezet.

14.5.3.5. A JIA terápiája

A cél a remisszió minél hamarabbi elérése komplex kezeléssel, melyben a gyógyszer mellett kitüntetett szerepet kap a fizioterápia, valamint szemész, ortopédsebész, szájszész, pszichológus bevonása is gyakran válik szükségessé. A beteg és a család együttműködését felvilágosítással, támogatással tudjuk erősíteni. A prognózis jelentős javulása ellenére a betegek kb. egyharmada felnőttkorában is igényli a kezelés folytatását a remisszió fenntartása érdekében.

Gyógyszeres kezelés:

- NSAID és fájdalomcsillapítók nem befolyásolják a betegség lefolyását, de a tünetek fellángolása esetén csökkentik a panaszokat.
- Intraartikuláris szteroid oligoarticularis JIA-ban alkalmazható, polyarticularis formában többszörös injekció a methotrexate hatás kialakulásáig áthidaló kezelésként adható.
- Methotrexat a polyarticularis JIA kb. 70%-ában hatásos, májfunkció és vérékép rendszeres ellenőrzése mellett adható.
- A szisztémás kortikoszteroid használatát minimalizálni kell a növekedési retardáció és az osteoporosis elkerülése érdekében. Nagy dózisu intravénás methylprednisolon életmentő lehet súlyos szisztémás arthritisben.
- Citokin modulátorok (biológiai terápia) és egyéb immunszuppresszív szerek a súlyos methotrexatra refrakter folyamatokban hatásosak lehetnek. Jelenleg anti-TNF alpha, anti-IL-1, anti-CTLA-4 és anti-IL-6 receptor biologikumok megfelelő kritériumok teljesülése mellett adhatóak JIA-ban. T-sejt deplécióval kombinált autológ csontvelő transzplantáció refrakter betegségben kuratív lehet.

14.6. Autoimmun betegségek gyermekkorban

14.6.1. Schönlein–Henoch-purpura

Ez a leggyakoribb vasculitis gyermekkorban. Fiúkban kétszer gyakoribb, és főleg a 3–10 év közöttieket érinti. A téli hónapokban halmozódik és felső légúti infekciós tünetek gyakran megelőzik. Ízületi fájdalom és periarticularis ödéma a betegek kétharmadában, főleg a térdben és bokában jelentkezik, szövődmény nélkül gyógyul. Az alsó végtagok extensor felszínén jelentkező jellegzetes bevérzések alapján lehet felismerni, hasfájás gyakran társul hozzá, ha glomerulonephritis is kialakul, tartós immunszuppresszív kezelés válik szükségessé.

14.6.2. Juvenilis dermatomyositis

Általában alattomosan kezdődik, fáradékonysággal, a váll- és medenceöv izmainak gyengeségével. Az arcon jellegzetes kiütés jelenik meg, mely az orrnyereg-re is ráterjed, a szemhéjak livid elszíneződésével és periorbitalis ödémával. A kiütés az ízületek extensor felszínén is megjelenik (Gottron-jel), a betegség előrehaladtával subcutan calcinosis is kialakulhat. Izomfájdalom gyakori, ízületi gyulladás az esetek 30%-ában jelentkezik.

14.6.3. Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

Gyermekkorban ritka, de serdülő lányokban jelentkezhet fáradékonysággal, ízületi fájdalommal, fényérzékenységgel, pillangó erythaemával. A vese, központi idegrendszer és tüdő érintettségével járó betegség súlyos lefolyású.

Irodalom

1. Biljsma, J. W. J.: *Textbook on rheumatic diseases*. BMJ Group, London, 2015
2. Cassidy, J. T., Petty, R.E.: *Textbook of pediatric rheumatology*. (5th edition) W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2005
3. Lissauer, T., Carroll, W.: *Illustrated testbook of Paediatrics*. (5th edition) Elsevier, Europe, 2018
4. Poór Gy.: *A reumatológia tankönyve*. Medicina könyvkiadó Zrt., Budapest, 2008
5. Constantin T.: Gyermekreumatológia. In Szekanecz Z., Nagy Gy. (szerk.): *Reumatológia*. Medicina, Budapest, 2019, 763–786.

15. Osteoarthritis (artrózis), gerincfájdalom

BODNÁR NÓRA

15.1. Osteoarthritis (artrózis)

15.1.1. Bevezetés: definíció és epidemiológia

Az osteoarthritis (OA; artrózis) a leggyakoribb, degeneratív ízületi megbetegedés, melynek során jellemző az ízületi porc, majd a subchondralis csont károsodása. Mint látni fogjuk, kialakulásában gyulladásos folyamatok is szerepet játszanak, ezért ma már az osteoarthritis elnevezés javasolt. Az érintett egyének számára fájdalmat és súlyos esetben mozgáskorlátozottságot, a társadalomra pedig jelentős anyagi terhet ró. A kórkép gyakorisága az életkor előrehaladtával, valamint az elhízás gyakoribbá válása miatt nő, a 65 év feletti korosztály harmadának-negyedének okoz panaszt.

A leggyakoribb térd OA incidenciája 240/100 ezer betegév. A kéz és a csípő OA esetében ez az érték sorrendben 100, illetve 88/100 ezer betegév. Mindhárom OA típus gyakoribbá válik a korrallal, és 50 év felett összességében több nő, mint férfi érintett. Azonban a térd- és kéz-kisízületi OA inkább nőkben, a csípő OA férfiakban gyakoribb.

15.1.2. Etiológia, rizikófaktorok

A betegség elsősorban az alsó végtag teherviselő ízületeit, a térdeket és a csípőket, valamint a kéz kisízületeit, ezen belül döntően a distalis interphalangealis ízületeket (DIP), emellett az I. carpometacarpalis (CMC) és a metacarpophalangealis (MCP) ízületeket érinti. Az OA legfontosabb etiológiai faktora az életkor, általában az 50–60-as éveik során alakul ki, a betegség lefolyása progresszív. A betegség degeneratív jellegű, de másodlagosan gyulladásos folyamatok is jelentkezhetnek szövődményként, ilyenkor a fájdalom fokozódik, és az ízületi deformitáshoz gyulladásos duzzanat is társulhat. Az életkorral együtt járó morfológiai változások – mint az ízületi porc elvékonyodása, felpuhulása – háttérben a porcsejtek csökkent regenerálóképessége következtében kialakuló porc struktúrfehérje (elsősorban a proteoglikánok) károsodások állnak.

Számos rizikófaktor van, melyek fokozhatják az ízületek degenerációját. Ezek lehetnek „befolyásolható” (pl. obesitas, táplálkozás, munkahelyi ártalmak, repe-

titív terhelés) és „nem befolyásolható” (pl. genetika, nem, kor, korábbi trauma) tényezők.

A predisponáló anatómiai eltérések (pl. csípő dysplasia, genu varum) normál terhelés mellett is fokozzák a hajlamot, de pl. elhízás esetén a rizikó még nagyobb. A testsúly egyrészt direkt fizikai hatással bír az ízületre, másrészt fokozza a csonttömeget, amely a subchondralis csont merevségéhez és a porcpusztulás serkentéséhez vezet. A *kor* egyértelmű rizikótényező, melyet még a korrallal szintén összefüggő tényezők (pl. elhízás, ízületi lazaság) is tovább ronthatnak. A *nemeket* illetően a nőkben a kéz, térd és generalizált OA gyakoribb. Ez a különbség csípő OA-ban nem jelentkezik. A *nemi hormonok* szerepére utal az is, hogy az OA gyakoribb nőkben, ez a chondrocyták ösztrogén receptoraival állhat kapcsolatban. Az *etnikum* vonatkozásában, az USA-ban az OA gyakoribb, az ázsiai populációban pedig ritkább, mint a kaukázusi etnikumban. A *fizikai túlterhelés* is hajmosíthat, a térdeléssel járó munkák esetén (pl. parkettázás) a térd OA gyakorisága nő. A csípő OA tartós állással, súlyemeléssel is összefügg. A kezeket érintő tartós repetitív túlhasználat károsodáshoz vezet, ismert I. CMC OA („háziasszonykéz”) a hüvelykujj repetitív túlhasználata során. Korábbi csípő- vagy térdtraumák az OA független rizikótényezői. A hatás kettős: a sérülés mellett a megváltozott biomechanika is rizikófaktor.

A betegség genetikai hátterére utal az OA családi halmozódása, de az öröklődés nem annyira egyértelmű, mint más reumatológiai kórképekben (pl. SPA). Eddig csaknem 40 gént, illetve génpolimorfizmust hoztak összefüggésbe az OA-val, ezek többsége a gyulladással, mátrix anyagcserével kapcsolatos fehérjéket kódoló géneket érinti. A teljesség igénye nélkül pár példát említve: a kollagének, az IL-1 és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) termelődéséért felelős gének mutációja volt kimutatható OA-ra való nagyobb fogékonyság esetén.

Számos egyéb kórkép következtében, szekunder módon is kialakulhat OA (15.1. táblázat).

15.1.3. Patológia

Az OA-t döntően degeneratív, az életkor előrehaladtával, fizikai tényezők következtében kialakuló kopásos betegségnek tartották. Ma már ismeretes, hogy kialakulásában a mechanikai tényezők mellett gyulladással, sőt immuno-inflammatorikus jelenségeknek is szerepük van.

Az OA patológiájára jellemző az ízületi porc károsodása, következményes ízületi rés beszűkülés, az ízületi széleken osteophyták kialakulása, subchondralis csont sclerosis és cysták kialakulása, valamint a synovialis membrán és az ízületi tok megvastagodása.

15.1. táblázat. A szekunder osteoarthritis főbb okai

Trauma	Ízületbe hatoló törések, ficamok Ízülettől távoli traumák Mikrotraumák (vibráció, túleröltetés)
Anyagcsere-betegségek	Ochronosis Haemochromatosis Tárolási betegségek
Endokrin kórképek	Diabetes mellitus Hypothyreosis Obesitas Acromegalia
Kristályarthropathiák	Krónikus köszvény CPPD, BCP arthropathiák
Malformációk, statikus eltérések	Csípőízületi dysplasia Coxa valga, coxa vara, genu valgum, genu varum Perthes-kór Hypermobilitas-szindróma
Egyéb	Arthritisek után másodlagosan Osteochondritis dissecans Osteonecrosis Paget-kór Chondromatosis Haemophilia Neurogén arthropathia (Charcot-ízület)

Normál esetben a porc szövet folyadékú, és egy puha burkolatot képez a csonton, mely a mozgásokat, csúszást lehetővé teszi. Idővel ez károsodik, a porc felszínén berepedések, eróziók jelentkeznek, amely egészen a csontfelszín szabaddá válásáig is progrediálhat. Ezzel párhuzamosan a subchondralis csontban fokozott remodeling, ezen belül sclerosis és megvastagodás következik be.

A porc szövetben a chondrocytákat extracelluláris mátrix (ECM) veszi körül, melynek fő elemei a II. típusú kollagén, ehhez IX. és XI. típusú kollagén csatlakozik. A kollagén kapcsolatban áll a proteoglikánokkal (PG), ezek közül kiemelendő az aggregán, mely központi core proteint és glükózaminoglikán (GAG) oldalláncokat (kondroitin-szulfát és keratán-szulfát) tartalmaz. A GAG oldalláncok kötik a vízmolekulákat. Az aggregánok hialuronsavhoz (HA) kapcsolódnak a kötőfehérje (link protein) révén. Egy HA akár 100 aggregánnal is képezhet komplexumot.

Összességében az OA komplex módon az ízületi porc, csont, synovium, szalagok és izmok betegsége. Az ECM degradációja és a csontképződés mellett a gyulladásnak és általános jelenségeknek (pl. anyagcsere-folyamatok) is komoly szerepük van.

A porcszövet molekuláris változásaira korai OA-ban a víztartalom növekedése és következményes oedema jellemző, melyet a II. típusú kollagén szintézis csökkenése, az I. típusú kollagén relatív felszaporodása kísér. A PG-tartalom szintén csökken, és rövid láncú GAG molekulák jelennek meg. Ezek a változások, melyek egyébként a korrallal is jelentkeznek, később az ECM vízkötő kapacitásának csökkenését és kóros biomechanikai eltéréseket eredményeznek.

Számos ECM-bontó enzim, pl. mátrix metalloproteinázok (MMP-k) és az aggregációk ismertek. Az OA kezdetén, az egyre nagyobb mértékben leváló porcszecskek gyulladást indukálnak, a gyulladt synovium pedig proinflammatorikus mediátorokat (citokinek, pl. TNF- α , IL-1, proteázok) termel, mindezek mátrixbontó enzimek termelődését serkentik (pl. MMP-k, aggregáció), tehát a porcmátrix degradációját fokozzák, mintegy ördögi kört alkotva.

A zsírszövet (elhízás szerepe) számos mediátort termel, melyek közül az adipokinek szerepe elsődleges összefüggést mutat az OA kialakulásával.

15.1.4. Az osteoarthritis klinikai képe

Az OA legfontosabb tünete a *fájdalom*, mely kezdetben csak időközönként jelentkezik, majd tartóssá válik. A fájdalom mozgásra, terhelésre fokozódik, pihentetésre csökken, de fokozott fizikai aktivitást követően órákon keresztül is fennállhat. Az éjszakai fájdalom nem jellemző, de súlyos, előrehaladott esetekben, illetve ha másodlagos gyulladás társul hozzá, előfordulhat.

Az *ízületi merevség* reggel, vagy hosszabb nyugalmi periódust követően jelentkezhet. A reggeli ízületi merevség, ellentétben a gyulladással megbetegedésekkel, már 15 percen belül oldódhat. Jellemző az indítási fájdalom és merevség, mely néhány perc, 'bejáratódás' után szűnik. A fájdalom nem mindig csak az érintett ízület környékén jelentkezhet, kisugározhat más területre is (pl. a csípő OA-ja gyakran jelentkezik térdfájdalomként).

A kifejezett OA már mozgásszervi funkció beszűküléséhez vezet, már kisebb fizikai aktivitás, de akár csak a mindennapi tevékenységek (zokni, harisnyafelhúzás), pár száz méter megtétele, hosszabb állás, lépcsőzés, térdelés (csípő, illetve térd OA), kezek igénybevétele, pl. főzés, nagytakarítás (Heberden OA a kéz DIP ízületeiben) is nehézségbe ütközik, és fájdalommal jár. A krónikus fájdalom akár depresszióhoz és alvászavarhoz is vezethet.

Összegezve tehát az OA típusosan fájdalommal és mozgáskorlátozottsággal jár, mely jelentősen befolyásolja az életminőséget.

15.1.5. Az osteoarthritis diagnosztikája

Az anamnézisérvétel során a szekunder OA-hoz vezető okokat tisztázni kell. Fizikális vizsgálattal az érintett felületes ízületekben (térd- vagy kéz kisízületek)

deformitás észlelhető, az ízületi kontúrok elmosottak. Ez rendszerint csontos eredetű, tapintással jól elkülöníthető az esetleges másodlagos gyulladás okozta synovitisstől. Az érintett ízület mozgásakor fájdalom jelentkezik. A mozgásbeszűkülés passzív mozgáskor az OA egyik első fizikális jele lehet. A porckárosodás következtében kialakult egyenetlen ízületi felszínnek elmozdulásakor észlelhető 'ropogás', a krepitáció fizikális vizsgálattal rendszerint tapintható, ritkábban hallható. Az ízületi vizsgálatnak magában kell foglalni az érintett teherviselő ízületek vizsgálatát terhelés során is. A térdek varus vagy valgus állása a lateralis, illetve medialis ízfelszínnek fokozott terhelését okozza. Az ízületek lazasága szintén hajlamosít gyors lefolyású OA-ra. Az ízületek környéki izomzata és egyéb lágyrészek (pl. bursák) vizsgálata a másodlagos izomatropiára, illetve a társuló gyulladásos eltérésekre (bursitis, synovitis) enged következtetni.

A képalkotó eljárások közül a röntgenvizsgálat használható leginkább OA-ban. Magához a diagnózishoz általában nincs szükség röntgenfelvételre, de a lefolyás követésére, illetve műtéti indikáció felállításához hasznos lehet. A teherviselő ízületekről (csípők, térdek) összehasonlító felvétel készüljön, ami álló helyzetben történjen. A vizsgálat a betegség progressziójának mértékét is mutatja, és egyéb, hasonló panaszokat okozó kórképek (pl. algoneurodystrophia, Paget-kór) kizárására is alkalmas. A leggyakoribb radiológiai jelek a porcpusztulás következtében kialakult ízületi rés beszűkülés, a csontújdonszövet képződés eredményeképpen kialakult osteophyta-képződés és a subchondralis sclerosis. Kiemelendő azonban, hogy a röntgeneltérések és a beteg által jelzett panaszok nem mindig korrelálnak egymással. Egyéb képalkotó eljárások (MRI, UH) legfeljebb felmerülő differenciáldiagnosztikai kérdések esetén alkalmazandók.

A rutin vérvizsgálatok többsége nem mutat eltérést, ezért nem indokolt OA-ban. Az akut fázis reakció (vérsejtsüllyedés, CRP) a kornak megfelelő normál értéket mutatja. Laborvizsgálatokat inkább más kórképektől való elkülönítés végett végzünk (pl. köszvény, haemochromatosis, arthritisek).

A csípő, térd és kéz OA diagnózisának felállításában az ACR klasszifikációs kritériumai segítenek (15.2. táblázat). Ennek ellenére, mivel a radiológiai eltérések gyakoribbak, az ACR említett kritériumainak használatával az OA előfordulását alulértékelhetjük a képalkotó kritériumokkal szemben.

A térd és kéz OA esetében az EULAR által felállított diagnosztikus kritériumok alapján a diagnózis felállítása a rizikófaktorokon, a klinikai tüneteken és a fizikális jeleken alapul. A hagyományos röntgenfelvétel nem feltétel, inkább kiegészítő jelentőségű. Ennélfogva mindössze három klinikai tünet (fájdalom, rövid távú reggeli ízületi merevség és funkcionális korlátozottság), valamint három fizikai jel (krepitáció, csontos deformitás és mozgásbeszűkülés) alapján a

diagnózis nagy biztonsággal felállítható. Így ez a módszer az alapellátásban könnyen alkalmazható.

15.2. táblázat. A csípő és térd OA diagnosztikus kritériumai (ACR)

Csípő osteoarthritis	Térd osteoarthritis
<p>A) Csípőfájdalom + legalább két tünet az alábbiak közül:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We <20 mm/h • femur- vagy acetabulum-arthrophyta a röntgenfelvételen • szűkebb ízületi rés röntgenfelvételen <p>vagy</p> <p>B) Csípőfájdalom + egy az alábbiak közül:</p> <ul style="list-style-type: none"> • femur- vagy acetabulum-arthrophyta a röntgenfelvételen • szűkebb ízületi rés + We <20 mm/h 	<p>A) Térdfájdalom + arthrophyta a röntgenfelvételen + legalább még egy az alábbiak közül:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kor >50 év • reggeli ízületi merevség <30 perc • mozgásvizsgálat során krepitáció <p>vagy</p> <p>B) Térdfájdalom + egy az alábbiak közül:</p> <ul style="list-style-type: none"> • arthrophyta a röntgenfelvételen • életkor >40 év + reggeli ízületi merevség <30 perc + krepitáció

15.1.6. Az osteoarthritis kezelése

Minden OA beteg kezelésekor elengedhetetlen a beteg felvilágosítása, tájékoztatása, figyelemfelhívása az egészséges táplálkozás és testsúlykontroll jelentős szerepére, fontos az ízületvédelem és a terhelés csökkentése, rendszeres gyógytorna és fizikai aktivitás, szükség esetén fájdalomcsillapítás, segédeszközök igénybevétele.

Mindenképp komplex terápiás megközelítés az optimális, mely megfelelő arányban alkalmaz gyógyszeres és nem gyógyszeres eljárásokat.

A nem gyógyszeres kezelés első lépéseként hangsúlyozni kell, hogy a betegség maga nagyon gyakori, ugyanakkor az esetek többségében csak átmeneti panaszt okoz, jól kezelhető nem gyógyszeres eljárásokkal, és általában nem vezet súlyos funkcionális károsodáshoz. A testsúly csökkentése önmagában jelentősen csökkenti a térd-, kéz- és csípőízületi OA-s betegek panaszait. A hőkezelést gyakran használják meleg vizes borogatás, meleg pakolás, paraffin formájában nyugalmi, míg a hideg pakolásokat vagy jegelést az inflammált szakban. Több ajánlásban kiegészítő, biztonságos fájdalomcsökkentő kezelésként van feltüntetve. Az elektroterápián belül a TENS akár otthoni körülmények között is alkalmazható, hatékony és biztonságos fájdalomcsillapítást biztosít. Korábbi európai ajánlásokban az ultrahangot meleg kezeléssel kombinálva ajánlották kéz OA-ban. A gyógytorna szerepe kiemelten fontos. Kétféle mozgás ajánlható: aerob torna és az érintett ízület körüli izomzat erősítése (pl. quadriceps izomzat térdízületi OA esetén), mely szintén csillapítja a fájdalmat és növeli az ízületi stabilitást, lassítva ezzel a betegség progresszióját.

A gyógyfürdőkben alkalmazott komplex kezelések során a fentiek kombinációját kaphatják a betegek (elektromos kezelések, iszappakolás, teherviselő nagyzületek kopása esetén víz alatti gyógytorna).

A *gyógyszeres kezelési eljárások* közül a helyileg alkalmazható NSAID vagy kapszaicin tartalmú tapaszok, gélek, krémek vény nélkül kaphatók. Alkalmazásuk inkább csak felületes ízületek OA-ja (pl. térd) esetén jön szóba.

A *szisztémásan* alkalmazható gyógyszeres kezelések közül egyszerű fájdalomcsillapítóként a paracetamoltartalmúak jelentik az elsőként választandó terápiát. Naponta javasolt dózissuk 1,5–3 gramm, 3 részre elosztva. Tartós alkalmazásuk esetén máj- és vesetoxikusak lehetnek. A paracetamol hatástalansága esetén, illetve ha az OA-t másodlagos gyulladás kíséri, NSAID-ok alkalmazása jön szóba. Fontos figyelembe venni a betegek társuló betegségeit, mivel a COX-1-gátlók dominálónan a gasztrointesztinális, a COX-2-gátlók pedig a kardio- és cerebrovaszkuláris mellékhatások veszélyét növelik. A készítmények csak néhány napig, kúraszerűen szedhetők. Tekintettel a vény nélkül is kapható gyógyszer-arszenálra, a betegek figyelmét fel kell hívni a többféle NSAID együttes alkalmazásának veszélyére, mivel ez esetben a hatás nem, csak a mellékhatások veszélye nő. Különböző formátumban kaphatók: tablettá, granulátum, csepp, kúp. A fájdalomcsillapítás következő lépcsőjeként az enyhébb opioidok, pl. tramadol használható. Dózisa napi 300–400 mg-ig emelhető, mellékhatásként hányinger, hányás jelentkezhet, ez esetben a dózis lassan emelendő. Amennyiben a fájdalom így sem uralható, erősebb opiátok, transzdermális fentanyl alkalmazására is szükség lehet. Időskorban a mellékhatások (hányinger, obstipatio, szédülés, zavartság, viszketés) korlátozhatják alkalmazásukat, illetve függőség is kialakulhat.

Az OA *helyi gyógyszeres kezelésében* intraartikulárisan kortikoszteroid- és hialuronsav-származékok alkalmazhatók. A kortikoszteroidok (bár jelentősen csökkentik a beteg panaszait és javítják az érintett ízület mozgását) hatása átmeneti, csak néhány hétig tart, és hosszú távon inkább károsíthatják a porc felszínt, ezért csak akut gyulladással társuló esetekben évente legfeljebb 3-4 alkalommal javasolt használatuk. A hialuronsav-származékokat készítménytől függően hetente-havonta javasolt alkalmazni az érintett ízületbe 3-5 alkalommal. Újabban az egyszeri nagyobb dózis is elterjedt. A nagy molekulású fehérje az ízületi mozgást javító, „olajozó” funkciója mellett mérsékelt fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatással is bír.

A glükózamin és kondroitin-szulfát fiziológias porcalkotók, szájon át alkalmazva is bevihetők a szervezetbe. A készítmények részben vény nélkül is kaphatók, kombinált formában is elérhetők. Napi 1500 mg glükózamin vagy napi 1200 mg kondroitin-szulfát alkalmazása fájdalomcsökkenést és funkciójavulást hozhat. Bár a készítmények „porcépítő” hatása is feltételezhető, ez a klinikai vizsgálá-

latok alapján nem egyértelmű. Folyamatos vizsgálatok tárgyát képezi, hogy létezik-e betegségmódosító (struktúramegőrző) terápia OA-ban, hasonlóan egyéb arthritisekhez. Többféle vizsgálat történt különböző a mátrix korábban részletesen leírt komponenseivel: hialuronsav, proteoglikánok, valamint doxycyclin, rizedronát, stroncium ranelát, trombocitadús (platelet-rich) plazma (PRP), D-vitamin, hydroxychloroquin, methotrexat, nerve growth factor (NGF) elleni antitest (tanezumab), anti-IL-1 terápia, TNF-gátló, nitrogén-oxid, proteáz inhibitorok és intracelluláris citokin szignál molekula gátlók vannak vizsgálatok alatt, de ezek általában kis, rövid időtartamú vizsgálatok, és átütő siker még nem született. Jelenleg tehát elmondható, hogy az OA betegségmódosító terápiája nem megoldott.

Súlyos, előrehaladott térd-, illetve csípő OA esetén a *sebészeti beavatkozások* jönnek szóba. Műtéti indikáció a konzervatív kezelések ellenére is fennálló fájdalom, tartós ízületi merevség, mozgáskorlátozottság. Kevés bizonyíték szól a gyakran alkalmazott arthroscopos lavage és debridement mellett, ezek inkább korábbi sérülésből adódóan keletkező vagy ismert szerkezeti eltérés kapcsán jönnek szóba. Osteotomiák, melyek az ízületi tengelyeltérések korrekcióját vagy a károsodott felszín tehermentesítésével a protézisműtét késleltetését szolgálják. A protézis beültetése csökkenti a fájdalmat, javítja a mozgásterjedelmet és az életminőséget, de nem hanyagolandó el a műtét utáni rehabilitáció, ez biztosítja a lehető legteljesebb mozgásszervi funkciót.

A gyógyászati segédeszközök segíthetnek az anatómiai korrekcióban, a biomechanikai állapot javításában, a terhelés csökkentésében. A járóbotok és más járást segítő eszközök, járókeret, rollátor térd és csípő OA-ban csökkentik az ízület terhelését és a fájdalmat. Fontos felhívni a beteg figyelmét arra, hogy az alkalmazott támbotot az ellenoldali kézben kell használni. A napi tevékenységeket megkönnyítő segédeszközök (csípő- és térdízületi OA-nál pl. WC-magasító, kád helyett zuhanyfülke, illetve kapaszkodó, konzerves üveg nyitására alkalmazott segédeszköz kézkisízületi OA-nál) javíthatják a betegek életminőségét.

15.2. Derékfájdalom

15.2.1. Bevezetés: epidemiológia és kórformák

A derékfájás egyike a leggyakoribb mozgásszervi panaszoknak, az emberek 84%-a szenved élete során derékfájástól, leginkább 45 és 65 év között. A heveny derékfájás 90%-a 4–12 héten belül kezelés nélkül is gyógyul, ám egy éven belül a betegek 73%-a ismét derékfájást panaszol.

A gerinc degeneratív betegségei magukban foglalják a porckorongok, csigolyatestek, a szalagok és az ízületi nyúlványok kopásos eltéréseit, valamint a következményes funkcionális károsodásokat.

A derékfájáshoz vezető eltérések lehetnek veleszületett tényezők (mint például a lumbosacralis átmenetben megfigyelhető LV csigolya szakralizáció, illetve SI csigolya lumbalizáció), scoliosis, canalis spinalis stenosis, discopathia, Schmorl hernia, szalagmeszesedés, proc. spinosusok közötti álízület és osteitis condensans ilii, mindezek mellett külső tényezők (mint például nagyfokú, egyoldalú igénybevétel, fizikai munka, elhízás) egyaránt szerepet játszanak.

A kórkép patológiájában az OA-nál megfigyelhető porc károsodások mellett figyelembe kell venni az intervertebralis discusok speciális szerkezetéből következő sajátosságokat is.

15.2.2. A derékfájás klinikuma és diagnosztikája

A derékfájás legtöbbször hirtelen jelentkezik, de különösen idősebb korban gyakori a tartós deréktáji fájdalom, döntően degeneratív eltérések következtében. Az esetek néhány százalékában azonban súlyos betegség állhat a háttérben (tumor, gyulladás vagy csigolyatörés), a derékfájás diagnosztikájában ezeknek a betegeknek a kiszűrése jelenti a legnagyobb kihívást.

Az anamnézis felvételekor célzott kérdésekkel kell választ keresni arra, hogy a háttérben ilyen súlyos betegség állhat-e (pl. tumor, infekció), vagy van-e a panaszok között neurológiai szövődményre utaló (pl. gyöki érintettségre utaló érzés- vagy mozgászavar, lovaglónadrág-szerű érzészavarral, illetve hirtelen jelentkező vizelet- vagy széklettartási problémákkal járó, ún. cauda equina szindróma).

Fizikális vizsgálattal tumorra vagy infekcióra utalhat a gerinc felett egy ponton észlelhető erős nyomásérzékenység, sarokra zökkenéskor vagy a fejre gyakorolt nyomáskor észlelt fájdalom. Gyöki érintettség tisztázásához kétoldali összehasonlító, érzés-, izomerő- és reflexvizsgálatok szükségesek.

A képpalkotók közül a hagyományos röntgenvizsgálat nem javuló vagy fokozódó panaszok esetén 2–4 hét után végzendő. Ultrahangvizsgálat segíthet lágyrészváltozás, bursitis felismerésében. EMG, ENG gyöki és perifériás idegi eredet, illetve alagút-szindróma felismerésében segíthet. CT-, MR-vizsgálat specifikus ok keresése, műtéti indikáció alátámasztása (daganat vagy súlyos discus hernia) miatt jön szóba.

A specifikus és nem specifikus derékfájdalom jellemzői:

Specifikus eredet:

- kóroki diagnózis lehetséges, szükséges
- figyelmeztető jelek (piros zászlók)

- fájdalom éjjel, hajnalban
- reggeli gerincmerevség 30–60 perc
- fájdalom mozgásra enyhül
- stagnáló progresszív lefolyás
- laboratórium, képalkotás szükséges
- oki terápia

Nem specifikus:

- az okot nem ismerjük, csak tüneti diagnózis lehetséges
- figyelmeztető jelek nincsenek
- fájdalom nappal
- mozgás, munka, terhelés váltja ki
- pihenésre, tehermentesítésre enyhül
- reggel gerincmerevség 5–10 perc
- laboratórium, képalkotás nem szükséges
- konzervatív terápiára javulás
- műtét nem szükséges

15.2.3. A derékfájás okai

A *lumbágó* rendszerint hirtelen jelentkezik egy rossz mozdulatot vagy fizikai megterhelést követően. Pontos lokalizációja gyakran nem deríthető ki, a fájdalmat okozó idegi irritáció a terület izmaiból, fasciáiból, a gerinc kisízületeiből vagy szalagjaiból egyaránt származhat. A fájdalom általában nem sugárzik ki, egy- vagy kétoldali is lehet. A fájdalom kifejezett, akár mozgáskorlátozottságot is okozhat, szinte minden mozdulat fokozza a fájdalmat, nehéz kevésbé fájdalmas pozíciót találni. Ágynyugalom, de nem hosszas ágyhoz kötöttség, helyi melegkezelés, fájdalomcsillapítók, NSAID-ok alkalmazása mellett néhány nap alatt oldódik. Kezdetben mivel a fájdalom nagyon erős, elsődleges a fájdalomcsillapítás, majd a panaszok mérséklődésével az azonnal elkezdett gerinctorna csökkenti a panaszok kiújulásának veszélyét.

Discopathia, illetve *discus hernia* esetén az intervertebralis discusok anulus fibrosus átszakad, a nucleus pulposus a gerinccsatornába türemkedik és az ideggyököt komprimálva fájdalmat okozhat. Leggyakrabban 35–45 éves korban alakul ki, és az L IV-V és az L V-S I közötti discus érintett. A fájdalom általában hirtelen jelentkezik, késszúrásszerű. Az érintett gyökörnek megfelelően a fájdalom kisugározhat a comb és a lábszár elülső-oldalsó felszínén a lábhátba és az I-es ujjba (L5 gyöki érintettség) és a comb és lábszár hátsó / oldalsó felszínén keresztül az V-ös ujjba (S1 gyöki irritáció). Köhögés, hasprés a tüneteket fokozza. A gyöki érintettség igazolására fizikális vizsgálat során a Laségue-jel hasz-

nálható. A kinyújtott alsó végtagot emelve a beteg hirtelen erős fájdalmat jelezhet deréktájon, ami az alsó végtagba sugárzik. A fájdalom az érintett oldalon gyakran provokálható az ellenoldali végtag emelésével is. A discus hernia pontos diagnózisa CT- vagy még inkább MRI-vizsgálatot igényel, mivel a hagyományos röntgenvizsgálat diagnosztikus értéke csekély. A képalkotó vizsgálatok sürgősséggel történő végzése csak a műtéti beavatkozást igénylő szövödmények (pl. cauda equina szindróma, paresisek) fizikális vizsgálattal észlelhető jelenléte esetén szükséges, mivel a discus herniák többsége konzervatív kezelés mellett is javul. Tartós, hónapokig fennálló nagyfokú fájdalom szintén szükségessé teszi az elváltozás pontos tisztázását, és szükség esetén a sebészeti beavatkozást. A discus hernia nem sebészi kezelési lehetőségei gyakorlatilag megegyeznek a lumbágóval, ugyanakkor a betegek mobilizációja lassabban, fokozatosabban történjen.

A *canalis spinalis stenosis* inkább a 60 év feletti korosztályt és a férfiakat érintő betegség, melynek során az ágyéki gerinc degeneratív eltérései a gerinccsatorna szűkületét és gyöki kompressziós tüneteket okozhatnak. Leggyakrabban az L IV-V és az L III-IV discusok magasságában alakul ki a szűkület, mely 7 mm alatti gerinccsatorna átmérő esetén tekinthető súlyosnak. A cauda rostok működészavara szakaszos sántítás (vertebrogén claudicatio), járás közben bizonyos távolság megtétele után jelentkezik az alsó végtagi zsibbadás, görcs, fájdalom, erőtlenység. Kiegyenesedés ront, míg rövid pihenő, előrehajlás javít a panaszokon. A fizikális vizsgálati lelet szegényes, az ágyéki gerinc felett észlelhető nyomásérzékenység mellett a Laségue-jel általában negatív. A csontos elváltozás diagnózisára a CT-vizsgálat a legmegfelelőbb. Amennyiben konzervatív kezelés mellett a panaszok nem csökkennek, sebészeti beavatkozás végzése szükséges.

A *gyulladásos eredetű derékfájás* leggyakrabban spondyloarthritisekben (pl. spondylitis ankylopoetica) elsősorban fiatal felnőttkorban jelentkezik. A degeneratív jellegű deréktáji fájdalommal ellentétben a fájdalom hajnalban jelentkezik, a beteget pihenésében zavarja, merevségérzés társul hozzá, mozgás hatására enyhül.

A derékfájás hátterében ritka esetben *daganatos betegség állhat*, csigolyákat érintő metasztázis, vagy ritkábban primer tumor vagy epidurális áttét formájában. A metasztázist okozó folyamatok prosztata, tüdő, emlő, vese, nőgyógyászati vagy lymphoma eredetűek lehetnek. Nagyon fontos ennek mihamarabbi kiszűrése, mivel a késői diagnózis a beteg túlélési esélyeit ronthatja. Fontosak az anamnesztikus adatok, a kórtörténetben szereplő daganatos betegség, a kor, az alattomosan kezdődő fájdalom, mely tartósan fennáll, és ágynyugalomban és fájdalomcsillapítással sem csökken, felveti daganatos eredet lehetőségét.

A daganatos betegségekre általában jellemző panaszok és tünetek, mint étvágytalanság, gyengeség, fogyás szintén segíthetik a diagnózist. Képpalkotó (röntgen, CT, MRI) és ritkábban laboratóriumi (pl. paraprotein kimutatása a szérumból myeloma multiplex gyanúja esetén) vizsgálatok segítségével igazolható az alapbetegség. Gyógyszeres fájdalomcsillapító kezelés kevésbé hatékony, az elsődleges cél az oki kezelés.

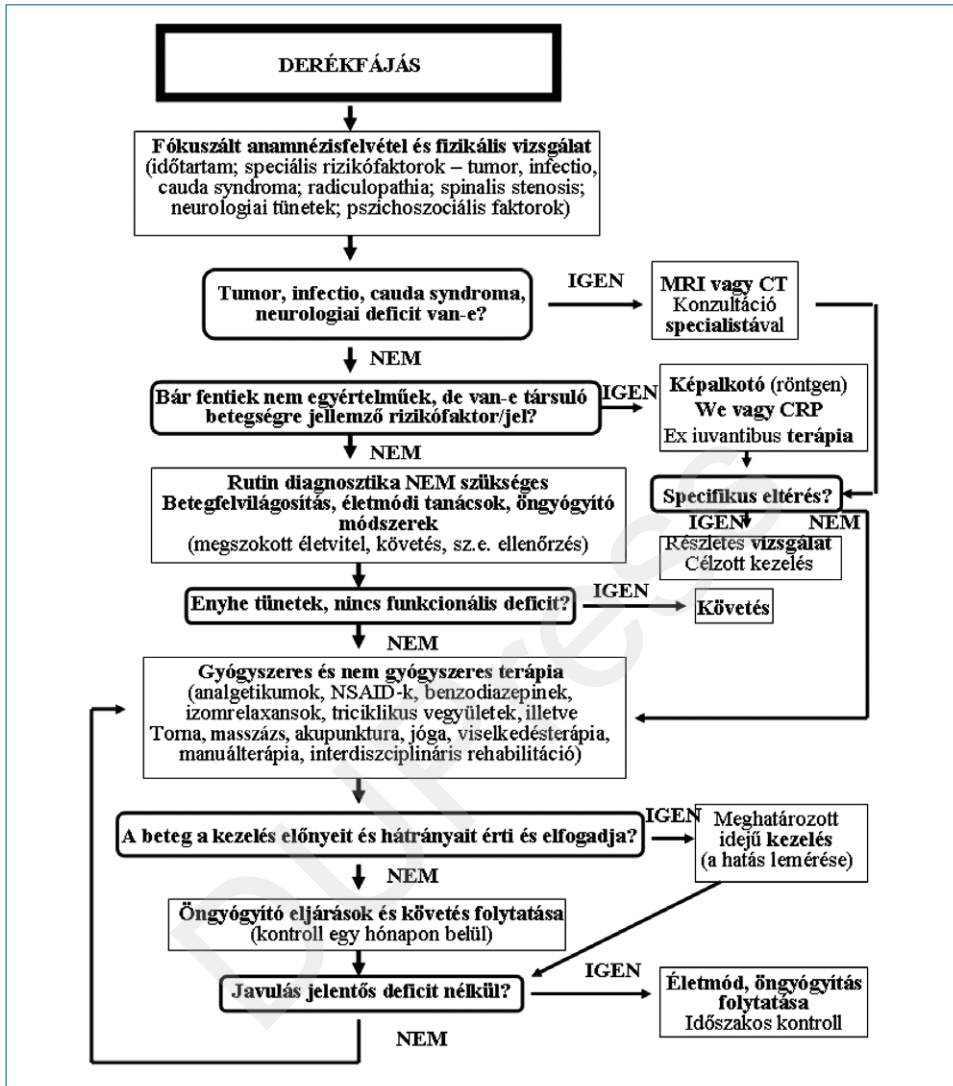
Az *epidurális tályog* ritka, de akár életet is veszélyeztető oka a derékfájásnak. A kórokozó rendszerint hematogén úton terjed, hajlamosító tényező lehet diabetes mellitus, veseelégtelenség, alkoholizmus okozta leromlott állapot, de korábbi sebészeti vagy reumatológiai beavatkozás is. A tűrhetetlen éles deréktáji fájdalmat rendszerint láz, valamint fartájékba, alsó végtagba sugárzó fájdalom kíséri, ehhez mozgászavar társul. Laboratóriumi vizsgálatok közül a jelentősen emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek (We- és CRP-szint), véráramból kitenyészthető baktérium jelenléte utalhat tályogra, melynek pontos lokalizációja MRI-vel mutatható ki. A kórkép jelentős mortalitással, sürgős sebészeti beavatkozás szükséges, valamint tartós intravénás antibiotikus kezelés.

Sürgős belgyógyászati kezelést, olykor sebészi beavatkozást igénylő, kisugárzó fájdalom hátterében állhat heveny szervi megbetegedés, mint például appendicitis, vesekő, bélperforáció, valamint rectumtumor, méhen kívüli terhesség, pancreatitis, aorta aneurizma, illetve induló Herpes zoster fertőzés, vagy lassan progrediáló specifikus ok, például gerinctuberkulózis vagy benignus conus-cauda tumor is.

15.2.4. A derékfájdalom kezelése

Míg a fejlettebb országokban a derékfájás, osteoporosis, tehát általában a degeneratív mozgásszervi betegségek felismerése és ellátása döntően az alapellátásban történik (tehát családorvosi kompetencia) addig hazánkban és a környező országokban a betegek többségét szakorvosok látják el. Optimális esetben tehát a derékfájós betegek többségét a háziorvosnak kell(ene) ellátnia, és csak az említett komplikált, illetve 4–6 hét alatt nem gyógyuló esetekben kérni a megfelelő szakorvos (reumatológus, ortopédsebész, traumatológus, neurológus, idegsebész, rehabilitátor) segítségét.

A kivizsgálási, kezelési és gondozási algoritmusnak kéz a kézben kell együtt járnia. Egy lehetséges ilyen algoritmust mutat be a 15.1. ábra. (Hasonló algoritmus alkalmazható nyak- és hátfájás esetén is.)



15.1. ábra. A derékfájás (gerincfájdalom) kivizsgálásának és kezelésének algoritmusai

Ami a *gyógyszeres kezelést* illeti, a derékfájás első vonalbeli kezelését klasszikusan analgetikumokkal, nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID) és izomrelaxánsokkal kezdjük.

Az esetek többségében azonban vagy nem szükséges gyógyszeres kezelés, vagy valójában az NSAID mellett alkalmazott egyéb eljárások (életmód, pihentetés, torna) segítenek. A paracetamol derékfájásban kevésbé hatékony. A hagyományos

mányos NSAID-ok esetében a gasztrointesztinális károsító hatást, a szelektív COX-2-gátlóknál pedig a fokozott kardiovaszkuláris rizikót, valamint idősebb betegek esetében a többi társbetegséget nagyon fontos figyelembe vennünk. Akut derékfájás kezelésére alkalmazott klasszikus „ischias infúzió” az analgetikum és izomrelaxáns mellett kortikoszteroidot is tartalmazhat a radiculitis és a lokális ödéma megszüntetése céljából. Gyulladásos eredetű gerincfájdalom esetén a diclofenac tartalmú infúzió jó hatású lehet. Súlyosabb esetekben opiát analgetikumok (tramadol, fentanyl) is alkalmazhatók. Ami a lokális kezelést illeti, a kortikoszteroidot paravertebrálisan lokális depot injekcióban, lidocainnal kombinálva, szívesen alkalmazzuk.

Az egyik legnehezebb teendő rávenni a gyakran kifejezett fájdalommal jelentkező beteget a *fizikai aktivitás* folytatására. Szemben az évtizedekkel ezelőtt akut derékfájdalom (lumbágó, lumboischialgia) esetén javasolt többnapos szigorú ágynyugalommal, ma már fokozatos fizikai aktivitás szükséges.

A *gyógytorna* bármely formája segít a mindennapi aktivitás fenntartásában. Ráadásul a torna során termelődő endorfinok fájdalomcsillapító hatása, a mobilitás fenntartása és a pozitív hozzáállás sokat segít a derékfájás leküzdésében. Számos tornaprogram ismert, scoliosis torna, discopathia esetén McKenzie torna, osteoporosis torna. A gyakran torna helyett (!) alkalmazott fizioterápiás módszerek (masszázs, manuálterápia, TENS, egyéb elektroterápia, ultrahang) csak kiegészítő hatásúak, számos fizioterápiás eljárás között a gyógytorna az elsődleges.

Ami a *komplex kezelés* elvét illeti, nagy vizsgálatokban a gyógyszeres kezelés és a fizioterápia együttes alkalmazása hatékonyabbnak bizonyult, mint önmagában a gyógyszeres kezelés. A cél egy tartósabb, komplex, a funkció helyreállítását célzó program. Ez a kezdeti gyógyszeres kezelést ötvözi a fizio-mozgásterápiával.

Derékfájás felléptekor, főleg akut esetben, gyakori probléma a *sebészi indikáció* felállítása. A beteg, családorvos, reumatológus, idegsebész együttes döntése alapján születik meg az elhatározás. Gyakran valóban nehéz azt a határt meghúzni, amelyen túl már feltétlenül operációra van szükség. Számos módszert alkalmaznak az injekcióktól (pl. transzforaminális epidurális szteroid injekció, TFESI) a neuroablatív technikákon át a nyitott műtétekig.

Fontos kiemelni a *rehabilitáció* fontosságát, ami sajnos gyakran részleges vagy el is marad. Az említett komplex mozgás-fizioterápiás tornaprogram műtét után is (ha kell, még intenzívebben) folytatandó, ellenkező esetben gyakran visszatérnek a tünetek (hegesedés a műtét helyén, *failed back szindróma*).

15.3. Nyaki fájdalom

A nyaki fájdalom különböző anatómiai struktúrákból eredhet, így a gerinc melletti lágyrészekből, az intervertebrális discusokból és ízületekből, a gerincvelőből, az abból kilépő gyökökből és idegekből, valamint a nyak magasságában elhelyezkedő belső szervekből. A fájdalom kiváltó okai lehetnek degeneratív és gyulladásos reumatológiai kórképek, trauma, fertőzés vagy tumor, bár a leggyakoribb, néhány nap alatt múlt nyakfájások pontos kiváltó oka és lokalizációja gyakran ismeretlen marad. A fájdalom lokalizálódhat a nyakra magára, vagy gyöki, gerincvelői kompresszió esetén kisugárzó fájdalmat is okozhat, utóbbi elsősorban a négy alsó gyök (C5-8) érintettsége esetén fordul elő, mivel ezek biztosítják a felső végtagok idegellátását.

15.3.1. A nyakra lokalizálódó fájdalom

Általában a nyakon és a tarkótájékon jelentkezik a nyaki gerinc degeneratív eltéréseiből származó fájdalom. A tarkótáji tünetek olyan erősek is lehetnek, hogy a beteg vezető panaszja a fejfájás. Röntgenvizsgálattal igazolhatók a nyaki spondylosisra jellemző eltérések, de itt sincsen szoros összefüggés a beteg panaszai és tünetei, valamint a kimutatható radiológiai jelek között. Mivel magas vérnyomás is okozhat tarkótáji fejfájást, mindig rá kell kérdeznünk a tensio értékekre.

A nyaki *discusok herniája* csak a nyakra lokalizálódó fájdalmat is okozhat a gazdagon beidegzett anulus fibrosus sérülése esetén, ha a hernia sem gyöki, sem myelon kompressziót nem okoz. A nyaki fájdalom myofascialis eredete esetén a trapezius és periscapularis izomzat spaszticitása okozza a fájdalmat. Ezekben az esetekben a fájdalmat hideghatás, huzat, rossz mozdulat vagy éppen stressz provokálhatja. A panaszok tartósak is lehetnek, reflexes kóros izomspazmus fennállhat az izomgörcsöt kiváltó tényező megszűnését követően is.

Rheumatoid arthritishez kapcsolatosan az *atlanto-axiális ízület arthritise* is állhat a nyaki fájdalom hátterében. A fájdalom a nyak rotációjával provokálható, míg az antanto-occipitalis ízület arthritise a nyak flexiójakor és extenziójakor okoz erős fájdalmat. Diagnózisában a funkcionális nyaki röntgenfelvételek használhatók, pontosabb képet az MRI-vizsgálat ad.

Spondylitis ankylopoetica gyulladásos eredetű fájdalmat okozhat a nyaki gerincben ritka, illetve előrehaladott esetben, mely nyugalomban fokozódik, mozgás hatására csökken. Figyelembe véve a betegség felfelé terjedését, a nyaki gerinc fájdalma esetén már észlelhető a lumbalis és a thoracalis gerincszakaszok elmerevedése.

Infekciók és tumorok ritkán okoznak nyaki fájdalmat. A fájdalom forrása ebben az esetben a csigolyatestek destrukciója és a periosteum idegvégződésének irritációja, valamint a discusok és a gerinc kisízületeinek megváltozott biomechanikája. Tumoros vagy infektív alapbetegségekre hívhatja fel a figyelmet a beteg tumoros anamnézise vagy megelőző bacteriaemiája, immunszuprimált állapota, láz, hidegrázás, mással nem magyarázható fogyás vagy gyengeség, és a fájdalom perzisztálása vagy fokozódása az éjszakai órákban is. Nagyon fontos a korai diagnózis és a mihamarabbi kezelés.

15.3.2. A nyaki fájdalom diagnosztikája

A megfelelő anamnéziselevétel és fizikális vizsgálat az esetek túlnyomó többségében elegendő az adekvát kezeléshez a megfelelő diagnózis meghozatalában, kiegészítő és laboratóriumi vizsgálatokra bizonyos figyelmeztető jelek (infektív, tumoros alapbetegségekre utaló adatok, tartós, terápiarezisztens panaszok) fennállása esetén van szükség. Akutan jelentkező nyaki fájdalom hátterében gyakran szerepel a nyak elfekvése, rossz mozdulat vagy számítógép előtt ülőknél jelentkező „komputernyak” szindróma is. Ekkor a paravertebrális izomzat spaszticitása alakul ki, az izomban tömött, fájdalmas csomók tapinthatók, amiket átmeneti mozgásbeszűkülés is kísér. Tartósan fennálló fájdalmat, melyhez nagyobb mozgásbeszűkülés társul, leggyakrabban degeneratív eltérések okoznak, de súlyos fokú mozgásbeszűküléshez vezethet a nyaki gerincet érintő SPA is. Radiculopathiát discus hernia, illetve az ízületek degeneratív elváltozásai és következményes csontkivénések (osteophyták) is okozhatnak. Igen erős nyaki fájdalom esetén, amikor a beteg fejét megtámasztva igyekszik panaszait mérsékelni, a fejére gyakorolt kis nyomás is jelentősen fokozza a fájdalmat. Ekkor a discus hernia mellett steril vagy infektív jellegű gerincgyulladás (spondylitis, illetve osteomyelitis), malignus csigolyafolyamat, a meninx irritációjával járó vérzés vagy gyulladás lehetősége is felmerül, ami sürgős diagnosztikus és terápiás továbblépést tesz szükségessé.

15.3.3. Nyaki fájdalom kezelése

Akut esetben a nyak nyugalomba helyezése javasolt fekvéssel vagy ún. Schanzgallérral, gyógyszeresen pedig fájdalomcsillapítók és izomrelaxánsok alkalmazása szükséges. Mivel a degeneratív elváltozásokhoz gyakran társul másodlagos gyulladásos folyamat, ezért NSAID-ok vagy lokálisan alkalmazott szteroidinjekció adása megpróbálható. A gyógyszeres kezelések mellett nagyon fontos a gyógytorna.

15.4. Háti fájdalom

A háti fájdalom kialakulásáért leggyakrabban a *helytelen testtartás* tehető felelősé. A gerinc egyoldalú, statikus terhelése, a mozgásszegény életmód és a hanyag tartás vezet a gerinc melletti izomzat gyengüléséhez és zsugorodásához, ami általában mély, kellemetlen fájdalommal jár. Később az állandósuló tartáshiba fokozza a degeneratív eltérések kialakulásának veszélyét, ezért fontos a gerinc megfelelő tartását biztosító mozgásgyakorlatok elsajátítása, rendszeres végzése.

A *Scheuermann-kór*, mely serdülőkorban alakulhat ki és előfordulási gyakorisága 10% feletti, szintén hozzájárulhat a későbbiekben a háti gerinc fájdalmához. A betegség lényege a csigolyák növekedési zavara, melynek következtében a csigolyák zárólemeze egyenetlenné válik, rajta benyomatok képződnek, a csigolya pedig oldalnézetben ék alakúvá válik. A betegség következtében a háti gerinc fiziológiás kyphosisa fokozódik, vagy valamivel ritkábban ellapul, ami eleinte csak a statikus terhelhetőség csökkenésében, később azonban tartós hátfájásban is megnyilvánulhat. A deformitások kialakulása rendszeres gerinctornával, úszással lassítható vagy megállítható.

Időskorban kisebb traumát követően jelentkező hát-, illetve derékfájás hátterében felmerül osteoporosis talaján kialakult *csigolyakompressziós törés*, mely az akutan jelentkező fájdalom mellett szintén hajlamosíthat krónikus fájdalmat okozó fokozott háti kyphosis, következményes degeneratív elváltozások kialakulására is. Fontos a folyamat frissességét tisztázni, amennyiben a folyamat friss, szóba jöhet vertebroplasztika, mely az összeroppant csigolyatest cementes feltöltését jelenti.

Ha a háti gerinc fájdalma viszonylag gyorsan jelentkezik, éjjel sem csökken, esetleg lázzal, mással nem magyarázható leromlással társul, akkor gyulladásos vagy tumoros eredet lehetősége is felmerül, mely sürgős diagnosztikus továbblépést tesz szükségessé. De gondolnunk kell akár szervi betegségekre, infekcióra, vagy sebészi beavatkozást igénylő eltérésekre, mint például herpes zoster infekció, tbc, szívinfarktus, pancreatitis, tumor, cholangitis.

A degeneratív jellegű hátfájás esetén is a gyógyszeres fájdalomcsillapítás mellett domináljon a mozgásterápia, a gerinc megfelelő tartása, gyógyúszás.

Irodalom

1. Apáthy Á.: *Derékfájás, isiász*. SpringMed Kiadó, Budapest, 2005
2. Szekanecz Z.: Antireumatikus terápia. In Bakó Gy. (szerk.): *Farmakoterápia*. Medicina, Budapest, 2010; 230–244.

3. Szekanecz Z.: Osteoarthritis. In Szekanecz Z., Nagy Gy. (szerk.): *Reumatológia*. Medicina, Budapest, 2019; 451–470.
4. Szekeres L.: Arthrosis. In Poór Gy. (szerk.): *A reumatológia tankönyve*. Medicina, Budapest, 2008; 343–354.
5. Temesvári P.: Gerincbetegségek, derékfájás. In Szekanecz Z., Nagy Gy. (szerk.): *Reumatológia*. Medicina, Budapest, 2019; 411–478.
6. Wildstein, M. S., Carragee, E. J.: Low back pain. In: Firestein, G. S., Budd, R. C., Harris, E. D. Jr., McInnes, I. B., Ruddy, S., Sargent, J. S. (eds): *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2009; 617–626.

16. Metabolikus csontbetegségek

MOLNÁR ÁGNES

16.1. Bevezetés: definíció

A generalizált metabolikus kórképek alapvető jellemzője, hogy a csont felszívódásának és képződésének egyensúlya felborul. Az ebbe a csoportba tartozó betegségek közül elsődlegesen a csont bontásának felgyorsulásával hozható összefüggésbe a posztmenopauzális osteoporosis, a csontok Paget-kórja és a primer hyperparathyreosis, a csökkent formációban nyilvánul meg a rachitis és az osteomalacia, és mindkét folyamat együtt játszik szerepet a renalis osteodystrophia kialakulásában.

16.2. Osteoporosis

16.2.1. Epidemiológia és etiopatogenezis

A civilizált társadalmak leggyakoribb csontbetegsége az osteoporosis. A WHO kimutatása szerint az osteoporosis a szív- és érrendszeri és a daganatos betegségek után a harmadik leggyakoribb megbetegedés a világon. A betegség hosszú ideig tünetmentes maradhat, nem okoz panaszt, emiatt néma járványnak is nevezik.

Becslések alapján világszerte 200 millió embernek van osteoporosisa, ezek közül évente 9 millióan szenvednek el kis energiára bekövetkező csonttörést. A népesség átlagosan 10%-a érintett, az északi országokban gyakoribb a kórkép előfordulása. Magyarországon az 50 év feletti lakosság körében nőknél 600 000, férfiaknál 300 000 beteggel kell számolnunk. Hazánkban évi 15 000 új csípőtáji, 40 000 csigolya-, 27 000 csukló- és 9000 felkartörést regisztrálnak. A csigolyatöréseket gyakoriságuk, a csípőtáji töréseket pedig súlyos következményeik miatt különös gondossággal kell kezelnünk, hiszen az utóbbiak legtöbbször kórházi ápolást és műtéti beavatkozást igényelnek, illetve a betegek harmada egy éven belül meghal, további 50% tartósan rokkanttá válik, 66%-uk életviteléhez külső segítséget fog igényelni.

Az osteoporosis definíciója szerint a csontok tömegének csökkenése, mikro-szerkezetük károsodása, melynek klinikai megjelenése a kis erőbehatásra bekövetkezett csonttörés. Az osteoporosist multifaktoriális betegségnek tartjuk, ahol a genetikai tényezők szerepe igen jelentős, egyes adatok szerint több mint 60%. A betegség kialakulásáért különböző rizikótényezők felelősek, ezek egy része nem befolyásolható (női nem, 65 év feletti életkor, fehér rassz, egyenes ági felmenőkben előforduló osteoporosis, vékony testalkat, korai menopauza), más részüket lehet befolyásolni (alacsony fizikai aktivitás, mozgásszegény életmód, kalciumhiányos táplálkozás, jelentős alkoholfogyasztás, dohányzás, bizonyos gyógyszerek szedése, gyermekvállalás). Az alacsony fizikai aktivitás és a 65 év feletti életkor mind csonttriturálásra, mind törésre egyaránt hajlamosít, emellett kifejezetten törésre hajlamosít a megelőző törés, a családi anamnézisben szereplő csípőtáji törés, az alacsony csonttömeg, valamint a gyakori elesésekhez vezető látás- és egyensúlyzavar, illetve az ezt fokozó gyógyszerek szedése és az elesésre veszélyes környezet is.

A csontok folyamatos átépülése, a modelling és remodelling az osteocyták, az osteoblastok és az osteoclastok folyamatos kommunikációján alapszik. A remodelling irányítója a mechanostat, amelynek lényege, hogy a csont tömege és erőssége a mechanikai igénybevételhez igazodik. A fizikai aktivitás hiánya csontvesztéshez, negatív csontmérleghez vezet. A fokozott fizikai aktivitás növeli a csont tömegét, méretét és az erősségét. A csontra ható erőket az osteocytá észleli. Az involúciós osteoporosis patogenezisében számos faktor játszik szerepet. Ezek a sejtek (osteoclast, osteoblast / osteocysta, T-sejtek, dendritikus sejtek), a citokinek (RANKL, TNF- α , IL-17), a mediátorok (PG), a hormonok (D3, PTH) és a fehérjék. A TNF- α és az IL-17 kulcsszerepet játszik az osteoporosis kialakulásában. A TNF- α a RANKL-expressziót és egyéb citokinek (IL-1, IL-6, PG) termelését indukálja, direkt preosteoclast aktivációt és osteoblast gátlást okoz, míg az IL-17 direkt aktiválja a preosteoclastokat, az osteoblastokon PTH hatást közvetít és stimulálja az osteoblaston / osteocytán a RANKL expresszióját.

Az osteoporosis kialakulásáért a RANK-RANKL-OPG rendszer egyensúlyának felborulása felelős. A normális osteoblast és osteoclast egyensúly („coupling”) felbomlik és az OPG (osteoprotegerin) által regulált csontépítés csökken, a RANKL által regulált csontbontás pedig fokozódik.

Az osteoporosis lehet primer vagy szekunder. Involúciós osteoporosisban a csontbontás fokozódását alapvetően a csontot bontó sejtek és az azokat aktiváló citokinek gátló ösztrogén szintjének csökkenése indítja el. Nőkben a hormonszint hirtelen csökken a petefészkek működésének megszűnésével. Férfiakban az

ösztrogén a tesztoszteronból képződik az aromatáz enzim közreműködésével, a hormonszint csökkenése fokozatos a herék tesztoszteron termelésének fokozatos csökkenése miatt.

Ösztrogén hiányában a T- és B-lymphocyták a mononukleáris sejtekkel együtt aktiválódnak, és ez a citokinek felszaporodásához vezet. A RANKL, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, IL-17 fokozott termelése a csontreszorpció fokozódásához vezet. Az ösztrogén hiányában csökken az OPG és a TGF- β mennyisége is, ez szintén csonttömegcsökkenést okoz. A szenilis (időskori) formában a D-vitamin és a kalcium hiánya, és a kialakult szekunder hyperparathyreosis mellett a csontépítő sejtek öregedése, szintetikus aktivitásuk csökkenése vezet a csontritkulás kialakulásához.

Szekunder osteoporosistról akkor beszélünk, ha valamilyen kimutatható ok vagy betegség áll az osteoporosis háttérében (16.1. táblázat). Az okok között lehetnek endokrin okok, pl. diabetes mellitus, a pajzsmirigy és a hypophysis funkciózavarai, a mellékpajzsmirigy és a mellékvese fokozott működése. Szekunder osteoporosishoz vezethetnek még hematológiai kórképek (myeloma multiplex, leukémia), a felszívódási zavarral járó gyomor-bélrendszeri betegségek, és a krónikus májbetegségek is. A krónikus tüdő-, neurológiai és vesebetegségek, krónikus gyulladásos reumatológiai kórképek (rheumatoid arthritis, SLE) és bizonyos gyógyszerek (glükokortikoidok, antikoagulánsok, antiepileptikumok, tiroxin, protonpumpa gátlók) tartós szedése is kiválthat szekunder osteoporosist.

16.1. táblázat. Szekunder osteoporosishoz vezető főbb állapotok

Endokrin kórképek	Hyperthyreosis, Cushing-kór, hypogonadismus, diabetes mellitus, hypopituitarizmus, hyperprolactinaemia
Daganatok	Myeloma multiplex, hematológiai malignitások, mastocytosis
Gyomor-bélrendszeri betegségek	Malabsorptio, coeliakia, alkoholizmus, gyulladásos bélbetegségek, krónikus májbetegségek
Reumatológiai kórképek	Arthritisek, SLE és más autoimmun kórképek
Légzőszervi betegségek	COPD
Immobilizáció	Pl. stroke után
Vesebetegségek	Veseelégtelenség, renalis hypercalciuria
Gyógyszerek	Kortikoszteroidok, tiroxin, citosztatikumok, cyclosporin, methotrexat, antikoagulánsok, antiepileptikumok, GnRH analógok

Az emberi szervezetben 25–35 éves korban alakul ki a csúcs csonttömeg („peak bone mass”), amely férfiaknál nagyobb, mint a nőknél. Ezután lassan, fokozatosan csökken a csontállomány. Nőknél a menopauzát követő 5 év alatt fokozott,

gyors csonttömegcsökkenés következik be. Erre az időszakra a gyors trabecularis csontfogyás jellemző, ezért ekkor elsősorban a csukló- és a csigolyatörések gyakoriak, majd később a szenilis korban a trabecularis és a corticalis csontállomány is fogy, ekkor a csípőtáji törések száma nő. A fenti okok miatt a nőknél fiatalabb életkorban kell számolnunk az osteoporosis kialakulására.

16.2.2. Klinikum, diagnosztika

A klinikai képre jellemző, hogy a betegség hosszú ideig tünetmentes maradhat, nem okoz panaszt. Néma járványnak is szokták nevezni, a korai stádiumban ezért nehéz felismerni. A csigolyatestek magasságának tünetmentes csökkenésére utaló figyelemfelkeltő jelek a bordák, a hát és deréktáj fájdalma, amely hosszabb állásakor jelentkezik, és a testmagasság csökkenése. Az esetek egy részében a hátfájás a háti kyphosis fokozódásával és a lumbalis lordosis csökkenésével is együtt jár.

Az osteoporosis diagnózisa az anamnézis és a klinikai kép alapján vehető fel, majd az oszteodenzitometria, a radiológiai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével állítható fel. Az anamnézis felvételekor fontos, hogy rákérdezzünk a megelőző törésekre, a családi, elesési és gyógyszerszedési előzményekre és a rizikótényezőkre is.

Fizikális vizsgálattal fokozott háti kyphosist, a testmagasság csökkenését, a gerinc megrövidülését és a Michaelis-rombusz lelapulását találjuk. A testmagasság megmérése és összehasonlítása a fiatalkori testmagassággal különösen fontos, hiszen annak 4 cm-es csökkenése csigolyatest kompresszió gyanúját veti fel. Megváltozik a testtartás, csökken a crista-borda távolság, a törzs bőre szimmetrikusan ráncolódik, amelyet karácsonyfa tünetnek nevezünk. Szintén gyanús a csigolyatest törésére az egy ponton kopogtatással provokálható fájdalom és a dorsolumbalis gerinc retroflexiók kötöttsége, a fej és váll előreesése, golyóhas.

A betegvizsgálat után a csont sűrűségének meghatározása következik, erre szolgál a *denzitometriás vizsgálat*, melyet fotonabszorpciós osteodenzitometriás eljárással végzünk. A klinikai gyakorlatban a kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciós eljárás (DEXA, dual energy X-ray absorptiometry) terjedt el. A DEXA vizsgálat segítségével a perifériás és az axiális csont régiók egyaránt mérhetők. A mért csontsűrűséget (BMD – bone mineral density, g/cm²) az egészséges fiatalok átlagához, a csúcs csonttömeghez (PBM) hasonlítjuk és T-score-ban adjuk meg, ami a mért csontsűrűségek értéknek a fiatalkori átlagos csúcs csonttömegetől való eltérése, standard deviációban kifejezve. A WHO 1994-es definíciója alapján, ha a T-score –1,0 és –2,5 közé esik, osteopeniáról, –2,5 T-score alatti értéknel osteoporosistról, ha emellett kis energiájú csonttörés is bekövetkezett, akkor

súlyos osteoporosisról beszélünk. Minden egységnyi T-score-csökkenés kétszeresére növeli a törési kockázatot.

A csontsűrűség mérése indokolt 65 év feletti nők és 70 év feletti férfiak esetében, 50–69 év közötti nők és férfiak esetében osteoporosis és / vagy törési rizikófaktor vagy törés esetén, illetve alacsony csonttömegre vagy csontvesztésre hajlamosító betegségek vagy gyógyszerek szedése esetén, valamint tervezett tartós szteroidkezelés előtt.

Alapvetően a csonttömeg mérésére a gerincet és a csípőtájat is magába foglaló axiális DEXA vizsgálat a legalkalmasabb. Speciális esetekben a kortikális csont érintettségével járó betegségek (hyperthyreosis, hyperparathyreosis, diabetes mellitus és krónikus veseelégtelenség esetén perifériás (alkar) DEXA vizsgálatot kell kérnünk. A csont mennyiségének és minőségének mérésére egyéb vizsgálómódszerek is alkalmasak (kvantitatív komputertomográfiás és mágneses rezonanciás vizsgálatok), de ezek költségességük miatt a rutin gyakorlatban nem terjedtek el. A kvantitatív ultrahang viszont szélesebb körben használatos és a csont minőségi szerkezetéről is felvilágosítást ad.

A csont mennyiségének csökkenése nem jelent automatikusan osteoporosist, hiszen ez számos betegség következtében kialakulhat, más szóval az osteoporosis diagnózisa az egyéb betegségek (elsősorban hyperparathyreosis, osteomalacia, daganat, renalis osteodystrophia) kizárásán alapul, ezért kórosan alacsony csontdenzitás esetén további vizsgálatokat kell végeznünk.

A klasszikus röntgenvizsgálatnak fontos szerepe van a törések felismerésében és a betegség súlyosságának megítélésében. Kétirányú háti és lumbális gerincfelvételt készítünk az esetleges csigolyakompresszió felismerése céljából. A csigolyatestek áttűnőek, hosszanti csíkozottsággal és szklerotikus zárólemezekkel. A csigolyakompresszió a dorsalis és a lumbalis szakaszon fordul elő (ékcsigolya vagy bikonkáv csigolya), de nem ritka, hogy több csigolyán is látunk összeroppanást. A csigolyatest magasságának 20%-os vagy 5 mm-es csökkenése kompressziós csigolyatörés mellett szól. Friss csigolya kompresszió (a zárólemezek instabilitása) az álló és fekvő helyzetű röntgenvizsgálat összehasonlításával, fekvő-beteg esetén hypomoclion felvétellel vagy MR-vizsgálat segítségével diagnosztizálható. Súlyos scoliosis, kyphoscoliosis és M. Scheuermann is okozhat csigolyakompresszióhoz hasonló röntgenelváltozást. A hagyományos röntgenvizsgálat gyakorlott kézben egyéb anyagcsere-csontbetegségek diagnosztikájában is segítséget nyújthat.

A rutin laboratóriumi vizsgálatok (szérum kalcium, foszfor, kreatinin, alkalikus foszfatáz mérése, 24 órás gyűjtött vizeletben a kalcium- és foszfátürítés, reggeli második vizeletből kalcium / kreatinin hányados, tubuláris foszfátreabszorpció)

segítenek az osteoporosis, osteomalacia, hyperparathyreosis, a csontok Paget-kórja és az egyéb metabolikus csontbetegségek felismerésében (16.2. táblázat).

16.2. táblázat. A metabolikus csontbetegségek laboratóriumi differenciáldiagnosztikája

	Szérum kalcium	Szérum foszfát	Alkalikus foszfátáz	Vizelet kalcium	Vizelet foszfát	TRP (%)
Osteoporosis	=	=	=	= vagy ↑	=	=
Osteomalacia	= vagy ↓	↓	↑	↓	↓ vagy =	= vagy ↓
Primer hyperparathyreosis	↑	↓	↑	↑	↑	↓
Szekunder hyperparathyreosis	= vagy ↑	↓	↑	= vagy ↓	= vagy ↑	↓
Paget-kór	=	=	↑	=	=	=

= nem változik; ↓ csökken, ↑ emelkedik, TRP: foszfáttubuláris reabszorpció

Az első jelentkezéskor mindenképpen elvégzendő vizsgálatok közé tartoznak a szérumban a kalcium, a foszfor, az alkalikus foszfátáz, a PTH, a TSH, a máj- és vesefunkciós paraméterek, a vörösvértest süllyedési sebesség és a vérkép, valamint a vizelet kalcium ürítésének vizsgálata. Ezek az osteoporosisos betegekben nem kórosak. A calcipoenia hátterében gyakran találunk D-vitamin-hiányt, így a szérum 25-OH-D₃-vitamin szintjének mérése is fontos laboratóriumi paraméter a differenciáldiagnosztikában.

A speciális csontanyagcsere vizsgálatok segítségével a csont turnover kapcsán az osteoblastok és az osteoclastok által termelt anyagok kerülnek a vérbe és a vizeletbe. Ezek a csontépítés és a csontbontás biokémiai markerei, amelyek klinikai jelentősége abban áll, hogy az ODM eredménytől függetlenül előre jelzi a csonttörési rizikót, és már 3 hónappal a kezelés elkezdése után vizsgálhatjuk a terápia eredményességét, míg DEXA-vizsgálatot csak évente végezhetünk. A csontépítés markerei közül a szérumban a csontspecifikus alkalikus foszfátáz, a C- és N-terminális propeptidek és az osteocalcin alkalmazása terjedt el. A csontbontás markerei közül leginkább elfogadott a szérumból az I. típusú kollagén amino- és karboxiterminális telopeptid szintje, a tartarát-rezisztens savi foszfátáz izoenzim (TRAP-5, TRAP-6) vizsgálata és a vizelet hidroxiprolin és az I. típusú kollagén piridinolin (PYD) és deoxipiridinolin (DPYD) kereszt-kötések mennyiségének mérése (16.3. táblázat).

16.3. táblázat. Csontbiokémiai markerek

Csontreszorpció	<ul style="list-style-type: none"> • C-terminális telopeptid (β-crosslaps) (szérum) • N-terminális telopeptid (szérum) • tartarátrezisztens savi foszfatáz izoenzim (TRAP-5, TRAP-6) (szérum) • piridinolin (PYD) és deoxipiridinolin (DPYD) keresztkötések (vizelet) • C-terminális (CTX) és N-terminális (NTX) keresztlánc-polipeptidek (vizelet) • hidroxiprolin (vizelet)
Csontformáció	<ul style="list-style-type: none"> • csontspecifikus alkalikus foszfatáz (szérum) • oszteokalcin (szérum) • C-terminális (PICP) és N-terminális (PINP) kollagén extenziós propeptidek (szérum)

16.2.3. Terápia

A kezelendő betegek kiválasztásában fontos a DEXA-vizsgálat eredménye, illetve a 10 évre számolt csonttörési rizikó (FRAX score; <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx>) kiszámítása. Azokat a betegeket, akik átestek csípőtáji, vertebrális, csukló- vagy felkartörésen és osteoporosisban szenvednek, vagy pedig a 10 évre számolt abszolút törési rizikójuk a csípőre nézve >3%, vagy major osteoporosisos törésekre >20%, mindenképpen kezelniük kell. A törésen még át nem esett betegek esetén az osteoporosisos tartományba eső (–2,5 alatti) T-score érték és a magas törési rizikó képezi a speciális antiporotikus kezelés indikációját.

A hatékony kezelés elengedhetetlen feltétele a pontos kivizsgálás és a diagnózis. A kezelés hatékonyságának követése miatt denzitástól függően 1, 2 vagy 3 évente DEXA-vizsgálatot, 3–6 havonta labor- és 3 évenként gerinc röntgenvizsgálatot végzünk. Ha a beteg elesik, vagy a gerincét megüti, mindig kötelező elvégezni az oldalirányú dorsolumbalis gerinc röntgenvizsgálatot, az esetleges csigolyakompresszió kizárása céljából.

Az osteoporosisos betegek kezelésének alapja a *megfelelő kalcium- és D-vitamin-ellátottság, valamint a fizikai aktivitás*. A speciális antiporotikus gyógyszereket monoterápiában adjuk, és kötelezően kiegészítjük kalciummal és D-vitaminnal. A magyar lakosság átlagos kalciumfogyasztása nem haladja meg a napi 400–500 mg-ot. Ezt gyógyszerrel mindig ki kell egészíteni a szükségleteknek megfelelően. Gyermekeknél, terhesség alatt és menopauza után napi 1500 mg, menopauza előtt 1000 mg, a férfiaknál pedig 1200 mg kalcium bevitele ellensúlyozza a vizelettel és széklettel történő kalciumvesztést. A D-vitaminokat adhatjuk natív vagy aktivált készítmény formájában. A natív készítményből 50 év felett a napi dózis 2000 IU, terhes és laktáló nők esetében 2000–3000 IU. Elhízott betegeknél 2-3-szor nagyobb mennyiségre is szükség lehet. A szérum

25-OH-D₃-vitamin szintje tükrözi a szervezet D₃-vitamin-ellátottságát, a célérték minimum 75 nmol/l, terheseknél 100 nmol/l. Az aktivált származékból pedig 0,25–1 µg a napi dózis. Az aktivált D₃-vitaminok (alfacalcidol, kalcitriol) jó hatásúak időskorban, autoimmun betegségekkel szövődött osteoporosisban, beszűkült vesefunkció mellett és D₃-vitamin rezisztens osteomaláciában. Vese-köves betegeknek az aktív metabolit adása kontraindikált.

Az osteoporosis terápiájában alkalmazott készítményeket hatásmechanizmusuk alapján három csoportba soroljuk. Az *antireszorptív készítmények* közé tartoznak a szájon keresztül és parenterálisan adható biszfoszfonátok, a szelektív ösztrogénreceptor modulátorok, a női hormonpótló kezelések különféle formái és a félévente szubkután adható RANKL elleni monoklonális ellenanyag. A *csontképzést segítik* a szubkután adható parathormon analógok, ide tartozik a teriparatid és az abaloparatid, előbbi évek óta rendelkezésre áll, utóbbi rövidesen bevezetésre kerül hazánkban is. Vannak *összetett támadáspontú szerek*, amelyek egyidejűleg gátolják a csontreszorpciót és serkentik a csontépítést. Idetartozik a stroncium-ranelát (hazánkban már kivonták a forgalomból), és a D-vitamin aktivált formái (alfacalcidol, kalcitriol). A fentiekén kívül a napi gyakorlatban, a vizeletben a kalcium kórosan fokozott ürítése esetén jó hatásúnak bizonyultak a thiazid-diuretikumok. Vannak adatok arra nézve is, hogy a koleszterinszint csökkentésére alkalmazott sztatínoknak is kedvező hatásuk van a csontok tömegére nézve. (A gyógyszerek részletes bemutatását lásd az 5. fejezetben.)

Ha az a helyzet fordul elő, hogy az egyik hatástani csoportba tartozó gyógyszer kénytelenek vagyunk más gyógyszerre leváltani, akkor a hatékonyság akkor optimális, ha a csontképzést fokozó szert kapja először a beteg és ezt kövesse a csontfelszívódást gátló szer.

A gyógyszeres kezelés mellett még fontos szerepe van az izomerőt és a mozgáskoordinációt fokozó és a testtartást javító *gyógytornának*. Akut csigolyatest törés esetén 1-2 napos ágynyugalom, majd fűző használata mellett végzett mobilizálás hozhat enyhülést. Ha a konzervatív kezelés mellett a beteg fájdalma nem csökken, műtéti beavatkozás lehet a következő lépés. A csigolyatest feltöltése csontcementtel (vertebroplasztika vagy kyphoplastika) néhány nap alatt megszünteti a fájdalmat, és a műtét után a beteg gyorsan mobilizálható. A másodlagos megelőzésben fontos a megfelelő étrend és az elesési kockázat csökkentése járást segítő gyógyászati eszközökkel, a lakókörnyezet megfelelő átalakításával (kapaszkodók felszerelése, csúszásmentesítés). A csípőtáji törések megelőzésére kiválóan alkalmas a csípővédő nadrág viselése az őszi–téli időszakban.

16.3. Osteomalacia, rachitisek

16.3.1. A D-vitamin-hiány kialakulása

A D₃-vitamin kiemelkedően fontos szerepet játszik a kalcium- és foszforanyag-cserében: fokozza a kalcium és foszfor intestinalis felszívódását, az osteoblastok differenciálódását, proliferációját, funkcióját, gátolja az osteoblast apoptózist, csökkenti a kalcium vesén keresztüli ürítését, szupprimálja a PTH elválasztást, fokozza a PTH osteoclastokra gyakorolt serkentő hatását. Mindezek eredményeképpen fokozódik a csontképzés és átépülés, emelkedik a szérum kalcium és foszfát szintje.

Az osteomalacia generalizált, részlegesen reverzibilis csontbetegség, amely a D-vitamin funkcionális vagy valódi hiányán alapul. Ennek következtében a szervesen állomány csökkenésével járó, minőségi jellegű csontépítési zavar jön létre. A csont ásványianyag-tartalma alacsony, a kellő mennyiségben képződött oszteoid szövet elégtelenül mineralizálódik. Az osteomaláciában a csont deformálódik, és fokozottan törékennyé válik.

A folyamat *gyermekkori megfelelője a rachitis* (angolkór), itt a növekedési porc mentén az enchondrális, új csontképződéssel járó mineralizáció zavart, ezért a gyerekek a növekedésben elmaradnak és a csontok deformálódnak, felnőttkorban már a növekedési porc elcsontosodása miatt csak osteomalacia alakul ki.

A csontszövet mineralizációs zavarát a D-vitamin különböző okokból kialakuló hiánya vagy hatásának az elmaradása okozhatja (16.4. táblázat). A normocalcaemia fenntartásához szükség van a D-vitaminra, illetve aktív metabolijára a kalcitriolra. A hiányállapotot a D-vitamin-, a kalcium- és a foszfáthiány egyaránt okozhatja, bár ezek az okok általában együtt vannak jelen. D-vitamin hiányában csökken a kalcium és foszfor felszívódása, majd a szérum ionos kalciumtartalma, ami szekunder hyperparathyreosis okoz. Ha a kalcium hiánya vezet osteomaláciához, akkor vagy a diétás kalciumbevitel alacsony, vagy a diéta miatt az étrend fitát- vagy oxaláttartalma nagy, ami szintén csökkenti a kalcium felszívódását, és szintén szekunder hyperparathyreosishoz, illetve az ezzel járó fokozott osteoclast aktivitáshoz, növekvő csontreszorpcióhoz vezet.

A D-vitamin hiánya az elégtelen bevitel miatt főleg *rosszul táplálkozó, napfénytől elzártan élő, idős embereknél* gyakori. Ilyenkor az orális bevitel, illetve a napfény hiánya vezet a betegséghez. A D-vitamin hatása elmaradhat felszívódási zavar, a gyomor és a vékonybél különböző eredetű megbetegedései (Crohn-betegség, gyomor reszekció) és súlyos alkoholizmus esetén. A D-vitamin aktíválódási zavarát és hatásának elmaradását okozzák a krónikus vesebetegségek vagy a súlyos parenchymás májbetegségek, illetve a gyermekkorban kialakuló,

súlyos, autoszomális, recesszíve öröklődő I. típusú D-vitamin dependens rachitis, amely D-vitamin adagolásával kezelhető. A II. típusú D-vitamin dependens rachitis kialakulásáért a D-vitamin receptor funkciózavara a felelős. Kóroki tényező lehet még a foszfát hiánya, az öröklött hypophosphatasia és a renalis tubularis acidózis is. A D-vitamin-metabolizmus zavarát és így mineralizációs zavart okozhatnak még bizonyos gyógyszerek, például a fluoridok, az etidronát, a kadmium és egyes vas-oxidok, az alumíniumot tartalmazó antacidok, az antiepileptikumok és a kolesztiramin is, de nem szabad elfelejtkeznünk arról, hogy a foszfatonin (foszfátszint csökkentő cytokin) termelő tumorok is okozhatnak másodlagosan osteomaláciát (16.4. táblázat).

16.4. táblázat. Az osteomalacia és rachitis okai

D-vitamin-hatás elmaradása	<ul style="list-style-type: none"> • csökkent felvétel (napfényhiány, csökkent orális bevitel) • felszívódási zavar (rezekció, gyulladós bélbetegség, alkoholizmus) • aktiválási zavar (krónikus máj- és vesebetegségek, I. típusú D-vitamin-dependens rachitis) • D-vitamin receptor zavar (II. típusú D-vitamin-dependens rachitis)
Foszfáthiány	<ul style="list-style-type: none"> • csökkent bevitel és felszívódás • fokozott tubuláris veszteség (Fanconi-szindróma, D-vitamin-rezisztens rachitis, Wilson-kór, glycogenosis, tumorok)
Renális tubuláris acidózis	<ul style="list-style-type: none"> • hidrokarbonát-vesztés
Hypophosphatasia	<ul style="list-style-type: none"> • familiáris formák
Gyógyszerek (mineralizációs zavar)	<ul style="list-style-type: none"> • fluoridok, alumíniumsók, hydantoin, barbiturátok, kolesztiramin, rifampicin

16.3.2. Klinikum, diagnosztika

A gyermekkori osteomalacia (rachitis) klinikai tünetei súlyosabb formában jelentkeznek a felnőttkori osteomalaciánál. A koponya deformálódik, craniotabes alakul ki, az elülső kutacs nem záródik és az os frontale és parietale kiboltosul. A mellkas is deformálódik, cipésmell alakul ki, rachitises olvasóval. A hosszú csöves csontok elhajlanak, fájdalmasak (pl. kardhüvely-tibia).

Felnőttkorban az enyhe osteomalacia nem okoz panaszokat, inkább csak a laboratóriumi paraméterek utalnak a betegségre. A *klinikai tünetek* az osteoporosishoz hasonlóak, súlyosabb esetekben a csontok nyomásérzékenysége, fájdalma és az izomgyengeség a legfontosabb. Romlik a légzés, a bordaközi izmok gyengülése és a bordák deformálódása miatt, ennek következtében nő az alsó légúti infekciók veszélye. A gluteus és a proximális alsó végtagi izmokat érintő izomgyengeség következtében kacsázó járás alakul ki, a felállás és a lépcsőn

járás nehezített. Súlyos mineralizációs zavar esetén a gerincoszlop meggörbül, fokozott háti kyphosis és scoliosis, valamint patológiás törések jellemzik, ritkán az alsó végtag csontjai is deformálódnak. Nagyfokú hypocalcaemia esetén izomhipotónia, adynamia, és az izmok fokozott ingerlékenysége jellemző, ritkán EKG-eltérések is felléphetnek.

A *diagnosztikában* a laboratóriumi és a radiológiai vizsgálatok segítenek. A szérumban a kalciumszint csökkent vagy normális, a foszfátszint csökkent. A szérum alkalikus foszfatáz aktivitás nagy, a parathormonszint a szérumban emelkedett. A szérum osteocalcin tartalma nagyobb, a szérum 25-OH D₃-tartalma csökkent, általában 25 nmol/L alatti értékre, és a vizelet kalciumtartalma alacsony, a foszfát szintje csökkent vagy normális lehet.

A rachitisre jellemző radiológiai tünetek, hogy a hosszú csöves csontokon (térd, könyök) a porc megvastagszik, a csontvégek felrostozódnak és a metaphysis trabekulái ritkulnak. Jellemző a kiszélesedett, egyenetlen epiphysisfugák jelenléte a radius és ulna, valamint a femur és a tibia csontjain. Osteomalaciában a csigolyákon a trabeculák elmosottak, bikonkáv deformitás és kompressziós törés, a szeméremcsont ívén, a hosszú csöves csontokon, a bordákon és a lapocán Looser-féle átépülési zónák láthatók, szimmetrikus elrendeződés esetén ezt Milkman-szindrómának nevezzük. A Looser-zónák környezetében gyakoriak a patológiás törések, elsősorban a szeméremcsont és ülőcsont területén.

16.3.3. Terápia

Az ajánlások szerint 18 éves kor alatt napi 2000 NE vagy heti 1 alkalommal 50 000 NE D₃-vitamin adása javasolt, 6 hetente ellenőrizve a 25-OH-D₃-vitamin szintet. A célérték (75 nmol/L) elérése után napi 1000 NE D₃-vitamin fenntartó dózissra célszerű átállni. Felnőttkorban napi 6000 IU/heti 50 000 NE adandó 8 hetente végzett szérum 25-OH-D₃-vitamin-szint ellenőrzése mellett. A célérték 75 nmol/L elérése után napi 2000–3000 NE D₃-vitamin adására térhetünk át. Elhízott beteg esetén az ajánlott dózisosoknak átlagosan háromszorosára van szükség. A megfelelő mennyiségű kalciumbevitelről táplálkozással és gyógyszeres formában is gondoskodnunk kell. Idősebb korban, vagy akár csak kissé beszükkült vesefunkciójú betegeknél és a D-vitamin aktiválási zavara esetén az aktivált metabolitot (kalcitriol vagy alphacalcidol) kell előnyben részesíteni. Ilyenkor általában kalciumbevitel gyógyszer formájában nem szükséges, de fontos a laborkontroll. A D-vitamin dependens rachitis I. típusában, amikor az 1-alpha-hidroxiáz enzim aktivitása hiányzik a vesékben, napi 0,5–2 µg kalcitriol adandó. A D-vitamin dependens rachitis II. típusában (VDRR-II: receptorhiba) nagy adag (akár 50 µg/nap) kalcitriol vagy extrém (5 000 000 NE/nap) D₃-vitamin

a terápia alapja, utóbbi esetben napi 1000–1200 mg kalciumpótlással. Hypophosphataemiás rachitisben napi 1–3 µg kalcitriol mellett napi 20–40 mg/kg (max. 3 g) foszfát jelenti a terápiát. A foszfáthiányon alapuló rachitisekben erőteljes foszfátpótlás mellett thiazid diuretikumok adását lehet megpróbálni.

A tumor okozta osteomalacia a tumor eltávolítása után meggyógyulhat. A gyógyszer okozta mineralizációs zavarok a gyógyszerek elhagyása után gyógyulnak. Mivel időskorban a latens osteomalacia előfordulási gyakorisága 10–30%, fontos a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel a táplálékkal, és időskorban napi 1000–2000 NE nem aktivált D-vitamin per os bevitele. Fokozott figyelemre van tehát szükség a koraszülöttek, az anyatejjel tápláltak és az öregek esetében. A gyógyszerek mellett fontos az izomzat erősítése, a scoliosis és a kontraktúrák javítása gyógytornával és más fizioterápiás eszközökkel.

16.4. Primer hyperparathyreosis

16.4.1. Etiopatogenezis, epidemiológia

A primer hyperparathyreosis lényege a 84 aminosavból álló parathormonnak (PTH) a szérum kalcium szintjétől független fokozott termelődése. A betegség lényegesen gyakoribb, mint azt gondolnánk, prevalenciája 1–21 eset 1000 lakosra nézve, ezzel a harmadik leggyakoribb endokrin kórképnek számít. A mellékpajzsmirigy sejteinek fokozott osztódása képezi a fokozott hormontermelés alapját, szövettanilag a nagyobbbrészt adenoma (80–90%), kisebb részt hyperplasia (5–20%), illetve karcinóma (1–8%) áll a háttérben. A betegek egy részénél különféle génmutációk (PRAD1 /ciklin-D1/, menin, retinoblastoma, kalcium szenzor gén stb.) mutathatók ki. A betegek nagyobb részében a mellékpajzsmirigy sejteken lévő kalcium szenzor beállítási pontjának eltolódása, a mellékpajzsmirigyet ért irradiáció, tartós kalcium- és D₃-vitamin-hiány, hyperfoszfataemia, illetve bizonyos gyógyszerek (pl. lítium, thiazid diuretikumok) váltják ki a mellékpajzsmirigysejtek osztódását.

16.4.2. Klinikum, diagnosztika

Habár a hyperparathyreosisos betegek nagy része (70–80%-a) tünet és panaszmentes, a betegek egy részében jelentkeznek mozgásszervi tünetek. Gyakori az izomgyengeség, a fáradékonyság, az időszakos, döntően pirofoszfát kristályok okozta synovitisek, a csonttömeg csökken, röntgenfelvételeken periostealis eróziók, cysták (kéz ujjpercek, fogmeder, csigolyák, koponya), acroosteolysis látható. A veseérintettség polyuria, polydypsia, vesekövesség (60–70%), nephro-

calcinosis formájában, a gasztrointesztinális érintettség fekély, székrekedés ismétlődő pancreatitis formájában jelentkezik. Előfordulnak neurokognitív tünetek is, ez jelenthet alvászavart, koncentrációzavart, feledékenységet, neurosist és / vagy depressziót, zavartságot, de paranoid tünetek is megjelenhetnek. A tartósan magas kalciumszint kardiovaszkuláris tüneteket (billentyűmeszesedések, EKG eltérések, akcelerált atherosclerosis) okozhat.

A diagnosztika a laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokon alapul. A diagnózis alapja a magas kalcium- és PTH-szint, valamint az alacsony foszfátszint együttes fennállása. Tudnunk kell azonban, hogy ez csak általánosságban igaz, hiszen D₃-vitamin-hiány esetén a kalciumszint nem feltétlenül magas, és veseelégtelenségben a foszfátszint nem feltétlenül alacsony. Mindenképpen kórosan alacsony azonban a tubuláris foszfát rezorpció (<76%). A megnagyobbodott mellékpajzsmirigy lokalizációjához igénybe vehetjük a (sajnos nem kellően érzékeny) ultrahangot, de a mellékpajzsmirigy szubtrakciós szcintigráfia (MIBI-Tc), illetve az MRI szenzitivitása lényegesen magasabb. A gyakorlatban jól hasznosítható alapelv, hogy intakt nyakon a (MIBI-Tc) ultrahanggal, már operált nyaknál pedig MRI-vel kombinálva jó eséllyel kimutatja a kóros mellékpajzsmirigyét.

16.4.3. Kezelés

Az elsőként választandó eljárás a megnagyobbodott mellékpajzsmirigy(ek) műtéti eltávolítása. Tünetes esetben műtétet indokol a csökkent BMD (T-score <-2,5), a veseszövődmény, a 3 mmol/l feletti hypercalcaemia, a jellegzetes EKG eltérés, a radiológiai vagy neuropszichiátriai tünetek megjelenése. Ha a beteg tünet- és panaszmentes, akkor a csökkent BMD (T-score <-2,5), a normális felső határát 0,25 mmol/l-rel meghaladó kalciumszint, a 60 mL/perc alatti kreatinin clearance, a kis traumás törés együttes fennállása esetén kell műtétre küldeni a beteget. Amennyiben a műtét valamilyen okból ellenjavallt, akkor jobb híján gyógyszeres terápiát vagyunk kénytelenek adni. Potenciálisan rendelkezésre állnak a biszfoszfonátok, melyek a csontbontást fékezik, csökkentik a csonttörés rizikóját, a hypercalcaemiát, de nem befolyásolják a vér kalciumszintjét. A kalcimimetikumok (cinacalcet), melyek a mellékpajzsmirigy sejteinek kalcium érzékelőit ingerlik, nem befolyásolják a csontfelszívódást, a csonttömegcsökkenést és a törési rizikót, de csökkentik a kalcium és a PTH-szintet. Végezetül fontos tudnunk, hogy a hyperparathyreosisos betegek fele D-vitaminhiányban is szenved, ezeknek a betegeknek a biszfoszfonát kezelése mineralizációzavart okozhat, ezért a 25-OH-D₃-vitamin-szint mérendő és szükség esetén korrigálandó a műtét előtt. A kalciumszegény diéta nem csökkenti a szérumban a kalciumszintjét, viszont a csontvesztés progresszióját fokozza, ezért nem kell speciális diétát előírni a beteg számára.

16.5. A csontok Paget-kórja

16.5.1. Epidemiológia, patogenezis

A csontok Paget-kórja (osteitis deformans) a csontátépülés krónikus zavara, kórosan fokozott osteoclast- és következményesen fokozott osteoblastműködés jellemzi. A képződött csontszövet rendezetlen szerkezetű, deformálódásra és fraktúrára hajlamos, hipervaszkuarizált. A kórképet 1877-ben Sir James Paget írta le 11 betegben és osteitis deformansként nevezte el a betegséget. A csontok Paget-kórja az osteoporosis után a második leggyakoribb metabolikus csontbetegség (prevalenciája 55 év felett 1–3%, 80 év felett 8%), férfiakban gyakoribb, mint nőknél, és általában 50 éves kor után alakul ki. Mivel az esetek nagy része tünetmentes, komoly problémát jelent a betegség felismerése.

A betegség *etiológiája* a mai napig nem tisztázott. A feltevés szerint vírusinfekció, helyi és genetikai faktorok játszanak szerepet a kialakulásában. A vírusinfekció elméletét támasztják alá a Paget-kóros osteoclastokban talált víruszerű zárványtestek, amelyek a paramyxovírus családjába tartozó rubeola, respiratorikus syntitialis és a kutya-szopornycavírusra emlékeztettek. A betegség családi halmozódását is megfigyelték, ami genetikai meghatározottságra utal, a betegek 15%-ában pozitív a családi anamnézis, a szülőikben előforduló Paget-kór 7–10-szeres hajlamot jelent a betegségre. A betegekben gyakran előforduló mutációk szinte kivétel nélkül a RANK-RANKL rendszer különféle szereplőit érintik. Az equestosoma-1 (SQTM1) és optineurin mutáció az NFκB szignalizáció zavarra, a RANK, MCSF és OPG gének hatásfokozó mutációja a kórosan fokozott remodellingre, a P97/vcp (ubikvitinált fehérjéket kötő ATP-áz) mutációja a csontsejtek szempontjából káros intracelluláris fehérjék eltávolításának zavarára, a DC-STAM és TM7SF4 (osteoclastok fúzióját mediáló fehérjék) az osteoclastműködés funkciózavarára utalnak.

A betegség *pathomechanizmusára* az osteoclastok és az osteoblastok működésének zavara jellemző. A csontok térfogata megnő, a csontgerendák vastagabbak lesznek, de a számuk és ezáltal stabilitásuk is csökken, törékenyebbek lesznek. A Paget-kóros osteoclastok abnormálisan nagyok, akár száz magot is tartalmazhatnak. A fokozott reszorpciót az osteoblastok számának növekedése és fokozott formáció követi. A csontok Paget-kórja időben előrehaladva három fázisban zajlik, de különböző csontokban vagy egy csont eltérő helyein természetesen az egyes fázisok keveredhetnek. Az első osteolyticus stádiumban a kóros osteoclastok felszaporodásával nagyfokú csontreszorpció megy végbe, mély üregek jönnek létre, amelyeket többmagvú, bizarr formájú osteoclastok, a csontvelő helyét pedig érdús, fibrózus állomány tölti ki. A következő, kevert fázisban már az osteoclastok aktivitása lecsökken, és az osteoblaszt-tevékenység fokozódik.

A késői, osteoblasztos vagy sclerotikus stádiumban az osteoblast sejtek működése dominál, extrém csontépítés folyik. A három fázis egymás mellett, szakaszosan zajlik, létrehozva a Paget-kórra jellemző mozaik struktúrát.

16.5.2. Klinikum, diagnosztika

A csontok Paget-kórja jellegzetesen az időskor betegsége, általában 50 éves kor után jelentkezik. A betegség 10–35%-ban egy csontra lokalizálódik, ekkor monotikus formáról beszélünk. A leggyakrabban érintett csontok a csigolya, tibia és a femur. Az esetek nagyobb részében polyostotikus formában jelentkezik, vagyis több csontot is érint, leginkább a medencét, a lumbalis csigolyákat, a proximalis femurt, a koponyát, a tibiát és a felső végtag csontjait. A csontok mérete megnő és eldeformálódik, a koponya megnagyobbodik (a beteg kinövi a kalapját), a tibia kardhüvelyszerűen elhajlik, abnormálisan nagyméretű csigolyák (elefántcsigolya) jönnek létre. A csontok fájnak, a fájdalom és deformitás mozgáskorlátozottsághoz vezet, a csontok teherviselő képessége csökken, emiatt patológiás fraktúrák jönnek létre.

A *diagnosztikában* a radiológiai vizsgálat a legfontosabb, amelyet labor- és egyéb vizsgálatokkal egészítünk ki. Leggyakrabban a medence érintett. Korai elváltozás esetén a csontokban V alakú reszorpciós zóna figyelhető meg, a medencefelvételen körjelző az iliopectineális vonal megvastagodása (az ún. Brim-jel) és a protrusio acetabuli. A csigolyák közül leginkább a lumbalis gerincen fordul elő a betegség, elefántcsigolya vagy sclerotikus szegéllyel övezett, ún. gyászcsigolya alakulhat ki. A koponya korai elváltozása a körülírt osteoporosis (osteoporosis circumscripta), a késői pedig a típusos vattagomolyag szerkezet sclerotikus és lytikus területekkel. A hosszú csöves csontokon a corticalis kiszélesedik, itt is lytikus és sclerotikus területek váltják egymást. Leggyakrabban a femur és a tibia érintett. A korai diagnózis felállítására kiválóan alkalmas és a hagyományos radiológiai vizsgálatnál érzékenyebb a csontscintigraphia, azonban a képek értékelése az alacsony specificitása miatt gyakorlatot igényel. A CT és MR alapesetben nem szükséges a diagnózis felállításához, de a szövődmények (spinalis stenosis, cauda-szindróma, csigolyakompresszió, daganat) gyanúja esetén, illetve a differenciáldiagnosztikában fontosak lehetnek. Amennyiben ezekkel a képalkotó diagnosztikai eljárásokkal sem sikerül felállítani a diagnózist, csontbiopszia elvégzése is szükséges lehet.

A Paget-kórra jellemző fokozott csontturnovert a csontanyagcsere biokémiai markerei jól tükrözik. Elsősorban a fokozott tevékenység markerei jelzik a betegség aktivitását. A szérum teljes alkalikus foszfatázszint az egyik legrégebbi, olcsó, de ma is jól használható paraméter. A magas alkalikus foszfatázszint

esetén az esetleges differenciáldiagnosztikai kételyek eloszlatására használható a csontspecifikus alkalikus foszfatáz vizsgálata. A kezelés monitorozására érdemes az alkalikus foszfatázt, az osteocalcint és a vizelet keresztkötéseket együtt vizsgálni, mivel a csontépítés és a csontbontás egyszerre zajlik.

A Paget-kórhoz hasonló klinikai képet okozhat a Hodgkin-kór, a myeloma multiplex, a hemangióma, a malignus lymphoma, az óriássejtes vagy a barna tumor, az osteomyelitis és az osteoblasticus csontáttét.

A Paget-kór legfontosabb *szövődményei* lehetnek a csonttörések, a neurológiai és a másodlagos degeneratív eltérések (arthosis), fokozott vérellátást igénylő területek miatti kardiális dekompenzáció és a tumorok. Az anatómiailag preformált alagutakban kompressziós neuropathiák alakulhatnak ki, következményes neurológiai szövődményekkel, ezek közül legfontosabb az akár paraparesisig / quadriparesisig fajuló spinalis stenosis. A koponya érintettsége kb. 30–60% lehet, amely basilaris invaginációval és hydrocephalusszal, valamint a hallócsontok pagetes átépülésével és süketséggel járhat. Az esetek 1%-ában a csontok malignus transzformációja, tumoros elváltozása jön létre, leggyakrabban osteosarcoma, fibrosarcoma és chondrosarcoma alakul ki.

16.5.3. Kezelés

A Paget-kór kezelésének fő célja tünetes betegnél a fájdalom csillapítása, a deformitás/halláskárosodás csökkentése, ortopédiai műtét előtt a csontminőség javítása, az esetleges hypercalcaemia csökkentése. Tünetmentes betegnél a terápia célja a deformitások, a másodlagos kopásos elváltozások és a szövődmények megelőzése, laboratóriumi szempontból pedig a szérum alkalikus foszfatáz szintjének normalizálása. A terápia mellett csökkenhet a fájdalom és a csontreszorpció, csökken a csontturnover sebessége, az így képződött új csont szerkezete az addigi fonatos helyett sokkal inkább lamelláris lesz. Az 1970-es években a betegség kezelésére jobb híján az osteoclast aktivitást csökkentő lazac calcitonint alkalmazták. Ma az első választandó szerek a kezelésben az osteoclast aktivitást csökkentő *biszfoszfónátok*, természetesen megfelelő kalcium- és D₃-vitamin-pótlással együtt. Évtizedekkel ezelőtt az etidronát, majd a tiludronát, ezt követően az alendronát és a rizedronát voltak a terápia lehetőségei. Jelenleg az intravénásan adható harmadik generációs aminobiszfoszfónát, a zoledronát a leghatékonyabb alternatíva. A zoledronát infúziót 1-3 évente egy alkalommal alkalmazva a betegek többségénél rendkívül hatékony. Három hónappal a beadás után a betegek 89%-ában normalizálta a szérum alkalikus foszfatázsintet, és több évig tartó remissziót eredményez. Amennyiben a biszfoszfónát kezelés nem hatékony, tolerálhatatlan mellékhatásokat okozott vagy ellenjavallt (leg-

gyakrabban a vesefunkció csökkenése miatt), akkor a RANKL ellenes antitest-kezelés (denosumab) alkalmazása hozhat előrelépést, eddigi adataink szerint legalábbis hasonló hatékonysággal. A fájdalom csillapítására analgetikumok, NSAID és fizioterápiás kezelések jöhetnek szóba. Sebészi beavatkozás fraktúrák, pszeudofraktúrák, súlyos csontdeformitások és neurológiai szövődmények esetén jön szóba.

16.6. Renális osteodystrophia (ROD)

16.6.1. Epidemiológia, etiopatogenezis

A renális eredetű csontbetegség (renális osteodystrophia, ROD) a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben fellépő csontelváltozások összessége, lényegében a szekunder generalizált osteoporosisok speciális formájának tekinthető. A ROD már a vesebetegség kezdeti stádiumában kialakul a betegek egy részénél, de az 5. stádiumban 100%-hoz közeli a prevalenciája. A fokozatosan romló vesefunkció metabolikus és hormonális eltérésekkel jár, melyek eredményeképpen a csont mennyisége és minősége csökken és különleges módon magas, normális vagy alacsony csontturnoverrel egyaránt járhat. A fő pathogenetikai tényezők a kalcium-, a foszfát- és a D_3 -anyagcsere zavarai a stádiumoktól függően változó PTH-szinttel. A csontanyagcsere eltérései már a krónikus vesebetegség korai stádiumában elkezdődnek (60 mL/perc alatti GFR-nél) és kezelés nélkül a vesefunkció romlásával párhuzamosan súlyosbodnak.

A betegség kialakulásának fő momentumai a D_3 -vitamin aktiválásának (1α -hidroxiláció) csökkenése, majd megszűnése, melyben a fibroblast növekedési faktor 23 (FGF-23) fokozott termelődése is szerepet játszik, a PTH-szint emelkedése, az osteoblastok túlélését és funkcióját gátló fehérjék fokozott felszabadulása (sclerostin, Dickkopf-related protein 1 /DKK1/), amelyet nem képes elensúlyozni a csontlebonthat gátló osteoprotegerin (OPG). A kezdeti stádiumban az említett tényezők fokozott csontbontással jellemezhető felgyorsult turnover okoznak, amely a későbbi stádiumokban a hypocalcaemia és foszfátretenció miatt még inkább fokozódik, és a csontvesztés mellett mineralizációzavart, ezzel a csont minőségének csökkenését okozzák. A későbbiekben ehhez az osteoblastok működésének csökkenése járul, amit a foszfátkötő gyógyszerek tovább fokoznak. A hyperfoszfataemia miatt kialakuló tercier hyperparathyreosis a betegek egy részénél a PTH kontroll nélküli termeléséhez vezet, ami tovább fokozza a csontot bontó sejtek aktivitását. A késői stádiumban már a lassuló reszorpció és formáció egymás mellett halad és az úgynevezett adinamiás csontbetegség klinikai képe

alakul ki, ahol a csont átépülése minimálisra csökken, a nem mineralizált osteoid mellett a túlmineralizált csontszövet is egyre jelentősebb mértékű. A renalis osteodystrophiában kialakuló csonteltérések:

- Mikroszerkezeti elváltozások
 - Kortikális porozitás
 - Kortikális elvékonyodás
 - Trabekulák vékonyodása, megszakadása
- Csontminőség csökkenése
 - Mineralizációzavar
 - Abnormális remodeling (javító mechanizmusok elvesztése)
 - Adinámias csontbetegség
 - Alacsony turnover
 - Magas turnover
 - Mikrosérülések felhalmozódása
 - Csökkent mechanikai ellenálló-képesség
 - Glikációs végtermékek felhalmozódása
 - Csökkent rugalmasság, fokozott törékenység

Mindezek mellett az osteoporosis általános rizikófaktorai (leginkább az izomtömeg csökkenése, az immobilitás, táplálkozási zavarok, idős kor) tovább rontják a csont állapotát. Ezek eredményeképpen a csont mennyiségének és minőségének romlása miatt fokozódik a törési rizikó, ami oda vezet, hogy a vesebetegség súlyosságától függően 2–17-szer nagyobbá válik a törési rizikó a kornak és nemnek megfelelő átlaghoz képest, a csonttörés utáni gyógyhajlam és a törést követő mortalitási ráta is jelentősen fokozódik.

16.6.2. Klinikum, diagnosztika

A ROD diagnosztikája a csontvesztés kimutatásán túl a csontminőség megromlásának kimutatására alkalmas módszerek alkalmazásán alapul, minimálisan DEXA, konvencionális röntgen és szükség esetén kvantitatív CT-vizsgálat elvégzésén. A kóros vesefunkció, az emelkedett PTH és foszfát, a csökkent vagy normális kalciumszint mellett csökkent csontdenzitás önmagában valószínűvé teszi a ROD diagnózisát. A csontanyagcsere felgyorsulásának alapvető markere az alkalikus foszfatázszint, ezen belül a csontspecifikus frakció növekedése jellemző. A csont bontásának és építésének biokémiai markerei segíthetnek a magas és alacsony turnoverű forma megítélésében, de tudnunk kell, hogy a vesefunkció csökkenéshez illesztett normál értékekre nézve nincs megbízható adatunk, ezért ezek megítélése bizonytalan.

A klinikai kép az osteoporosis klinikai képének felel meg fokozott vertebrális és nonvertebrális törési rizikóval.

16.6.3. Terápia

A ROD kezelésében nem követhető az osteoporosis kezelésében bevett protokoll, amelyben a kezelendők kiválasztását a BMD (T-score), a törési rizikó és a csont turnover gyorsasága határozza meg. Alapelv, hogy a D₃-vitamin rutinszerű pótlása mellett a megemelkedő PTH-szint esetén fontos az aktivált D₃-vitamin származékok adása, a hyperfoszfatémia kezelése, kalcimimetikumok indítása, a későbbiekben PTH- és kalciumszinttől függően a parathyroidectomiára való felkészülés. A kalciumpótlás is fontos a kalciumszinttől függően, végstádiumú vesebetegségben viszont a kalcium x foszfát szorzat növekedésének és a lágyszövet / ér-fali kalcifikációnak a veszélye miatt rutinszerűen nem ajánlott. A csontfelszívódást gátló biszfoszfonátok a vesebetegség 1–2. stádiumában (GFR>60 mL/h) biztosan adhatók. Amennyiben a GFR<60 mL/min a csont turnover becslése alapján választunk gyógyszert. Magas alkalikus foszfatáz és normál felső határát 9× meghaladó PTH-érték esetén biszfoszfonátok, 30 mL/perc alatti GFR esetén denosumab jön szóba. A normál tartomány alsó határa alatti alkalikus foszfatázérték és a normál felső határát 2× meghaladó PTH-érték alatt anabolikus terápia (teriparatid) jön szóba, köztes esetben a (rutinszerűen ritkán alkalmazott) csontbiopszia eredményétől tesszük függővé a döntést.

16.7. Algodystrophia

16.7.1. Etiopatogenezis, epidemiológia

A fentiekben tárgyalt generalizált csontbetegségekkel szemben az algodystrophia a lokális osteoporosis típusos megjelenési formája. A helyi tényezők által kiváltott algodystrophia a szakirodalomban számos egyéb néven is ismert, ezek közül a Sudeck-szindróma, reflex dystrophiás szimpatikus szindróma (RDSS), reflex szimpatikus dystrophia (RDS), algoneurodystrophia, akut poszttraumás osteoporosis (foltos) és a kéz-váll szindróma a legismertebbek. A betegség lényegesen gyakrabban fordul elő, mint ahogyan azt diagnosztizáljuk, kb. 1–5% az incidenciája, nőknél és fiatal felnőttekben gyakoribb.

Egy vagy több végtag csontjainak és a lágyszöveteknek a vegetatív beidegzés megváltozásán alapuló mikrocirkulációs, majd dystrophiás és atrophias zavaráról van szó, amelyet különböző okok idézhetnek elő. A kiváltó okok közül legismertebb a végtagot ért trauma, a törések utáni gipszrögzítés, gyulladás,

tumor vagy trombólis a végtagon, de kiválthatja cardiopulmonalis kórkép (pl. myocardialis infarktusz vagy a tüdőembólia) és centrális idegrendszeri betegség (stroke, agytumor) is. A betegséget kiváltó ok, az eredeti sérülés vagy károsodás fájdalomimpulzust indít el, melyet érző (szenzoros) idegek visznek a központi idegrendszerbe, de ezzel együtt efferens ágon már kóros vegetatív ingerek következtében kóros érinerváció indul be, melyet a fokozott osteoclast aktiváció miatt fokozódó csont turnover is kísér.

16.7.2. Klinikum, diagnosztika

A folyamat kialakulhat bármelyik végtagon, de leggyakoribb a felső végtagokon. Ha a kéz és az azonos oldali váll fájdalmas mozgáskorlátozottságával együtt jelentkeznek, kéz-váll szindrómának nevezzük. A betegség három stádiumban zajlik.

I. (akut) stádium: A behatás helyén a kezdeti vasodilatatio miatt erős és égő jellegű fájdalom, nyomásérzékenység és a fájdalommal szembeni túlérzékenység (hyperalgesia) jelentkezik. A fájdalmas régióra lokalizálódó duzzanat és ödéma jellemzi. A végtag bőre kivörösödik, meleg és verejtékes, a szőrnövekedés is fokozott lehet. Enyhébb esetben ez pár hétig tart, vagy a megfelelő terápia mellett meggyógyul. Nem megfelelő terápia mellett néhány hónap alatt átmegy a II. stádiumba. Radiológiai jel nincs.

II. (dystrophiás) stádium: A vasodilatatiót egyre inkább vasoconstrictio váltja fel, egyre kiterjedtebb a fájdalom, a duzzanat erősödik és indurálódik, a bőr már hűvös tapintatú, cyanotikus, először nedves, később már száraz tapintatú. Az ízületek mozgáskorlátozottsága fokozódik, amit az izmok atrophijája és a lágyrész-kontraktúrák okoznak. Ez a stádium 3–6 hónapig tart, jellegzetes radiológiai jel a csontok diffúz, foltos atrophijája.

III. (atrophiás) stádium: A klasszikus formában a fájdalom folyamatosan erős, és terjed a végtag proximális irányába. Ebben az elhanyagolt stádiumban a bőr, a bőr alatti kötőszövet és az izmok is atrofizálódnak, a bőr trophicus zavarai jellemzik, a szőrzet kihullik, az ízületek flexiós kontraktúrában rögzülnek, ez már jórészt irreverzibilis állapot. A radiológiai képre a diffúz osteoporosis és az csontok kirágottsága jellemző.

A diagnózis felállításában fontos a megfelelő anamnézis felvétele és az alábbi 6 tünet megjelenése: a fájdalom, a duzzanat és ödéma, a csökkent motoros funkciók, dystrophiás és atrophiás elváltozások, vasomotoros instabilitás és zavar, valamint a radiológiai képen látható csontatrophia. A két végtagról összehasonlító felvételt javasolt készíteni. Több kritériumrendszer is létezik a betegség diagnosztikájában, leglogikusabb a Kozin és munkatársai által 1997-ben alkotott kritériumrendszer.

Eszerint definitív RDS-ről beszélünk, ha a következő tünetek jelen vannak: fájdalom allodyniával vagy hyperpathiával, nyomásérzékenység, vasomotoros és sudomotoros elváltozások, dystrophiás bőrelváltozások, duzzanat. Valószínű az RDS, ha a fájdalom és allodynia, vasomotoros vagy sudomotoros elváltozások és duzzanat áll fenn, és lehetséges az RDS vasomotoros vagy sudomotoros elváltozások és duzzanat fennállása esetén.

A betegség korai stádiumában diagnosztikus értékű lehet a 3 fázisú csont-üzületi szcintigráfia, amely kimutatja a fokozott vaszkularizációt, illetve a késői stádiumban a fokozott csontátépülést. Ennek akkor van szerepe, ha a hagyományos röntgenfelvételen még nem látható eltérés. Specifikus laboratóriumi jelek nincsenek. Differenciáldiagnosztika szempontjából az infektív arthritis, a perifériás spondylarthritisek, malignus tumorok, kristályarthritis, RA, SLE, valamint a központi idegrendszer sérülései vagy egyéb megbetegedései (pl. syringomyelia) jönnek szóba.

16.7.3. Terápia

A terápia célja alapvetően az alapbetegség specifikus kezelése, lehetőség szerint minél korábban, mert a 6 hónapon túl elkezdett kezelés már kevés sikerrel jár. Fontos a fájdalom csillapítása és a mozgásfunkciók helyreállítása, a kóros érreakciók és a csontvesztés megállítása. A gyógyszeres terápia több gyógyszer-csoport együttes alkalmazásán alapul. A kalcium és D3-vitamin nagy dózsisú pótlása mellett a nazális vagy bőr alá adott kalcitonin, esetleg biszfoszfonátok segítenek a csontvesztés megelőzésében, a nonszteroid gyulladásgátlók, a szteroid lökéskelés a korai fázisban, a gabapentin, fenitoin származékok vagy a lokális kapszaicin a késői fázisban jó fájdalomcsillapító hatásúak. A kóros érreakció megfékezésében segíthet az alfa1 receptor blokkoló tarazozin / doxazozin, a nem szelektív béta-blokkolók (pindolol, propranolol), a kalciumcsatorna-blokkolók (verapamil, nifedipin), végső esetben intravénás fentolaminnal is próbálkozhatunk. Az invazív beavatkozások is szóba jöhetnek, gyakorlott kézben vannak kedvező eredmények perifériás idegblokkádok, illetve morfínnal végzett szimpatikus ganglion blokkád alkalmazásával is.

A gyógyszeres kezelést jól kiegészíti a fizioterápia, kezdetben a nyugalomba helyezés mellett a passzív kimozgatás, a hideg-meleg vizes váltófürdő (értorna), a fájdalomcsillapító elektromos kezelések, később a meleg kezelések, az aktív gyógytorna és az ultrahangos kezelés jön szóba.

16.8. Osteonecrosis

16.8.1. Nómenklatúra, etiopatogenezis

Az osteonecrosis számos nómenklatúrája ismert, pl. aszeptikus, avascularis, ischaemiás csontnecrosis. A csontszövet elsődlegesen, steril körülmények között a vérellátás zavara miatt, vagy másodlagosan trauma vagy egyéb ok (alkoholizmus, köszvény, diabetes mellitus, nagy dózisu tartós szteroid-, citosztatikus kezelés, röntgenbesugárzás) miatt elhal. Ritkábban egyéb okok is (vasculitisek, bakteriális és virális infekciók, malignus hematológiai kórképek a különböző eredetű embóliák és thrombosisok, sarlósejtes vérszegénység, thalasszémiák, keszonbetegség) is állhatnak a háttérben.

A gyakoriság alapján első helyen a *combfejnecrosis* áll, amelyet a humerusfejben és a térdízületben kialakuló osteonecrosis követ. A combfejnecrosis kialakulásával kapcsolatban fontos tudnunk, hogy a subchondrális csont ellátását végartériák biztosítják, és a combfejet az a. circumflexa femoris medialis végágai látják el. Mivel az a. capitis femoris véráramlása beszűkül, vagy akár teljesen megszűnik felnőttkorra, ezért a fej felső-elülső részén fordul elő leggyakrabban a betegség.

Elsődleges *avascularis osteonecrosis* gyermekkorban lép fel. Háttérében vérellátási zavart feltételeznek, de a trauma szerepe sem kizárt, aminek következtében a fejlődő csont epiphysise steril formában elhal. A betegség különböző csontokon előforduló formáit első leírójuk alapján különféle szerzői névvel látták el. A femurfej necrosis a Perthes-kór, kisiskolás korban jelentkezik, és legfontosabb tünete a fokozatosan kialakuló sántítás és fájdalom. Felső tagozatos korban jelentkezik a tibia apophysisének elhalása, a guggoláskor jelentkező fájdalom és a térd alatt a sípcsonton lévő duzzanat jellemzi. Középkorban alakul ki a csigolya apophysisének necrosis, a morbus Scheuermann, fokozott háti kyphosis és hátfájdalom jellemzi, gyakran van a beteg gerincszakaszon Schmorl-hernia. 10–16 éves korban főleg fiúknál alakul ki a tuberositas tibiae megfelelően duzzanat és nyomásérzékenység, melyet a tuberositas tibiae aseptikus necrosis okoz, ezt Schlatte-Osgood-féle betegségnek hívjuk. A kézen az os lunatum aseptikus necrosisát Kienbock-betegségként ismerjük. A lábon az os naviculare és a II. metatarsus aseptikus necrosis (Köhler-betegség) vagy a calcaneus osteonecrosis (Thiemann-betegség) okozhat átmeneti sántítást, de számos egyéb szerzői néven ismert betegségről tudunk.

16.8.2. Klinikum, diagnosztika

A klinikai képre jellemző a bizonytalan kezdet, fáradékonyság, terhelésre jelentkező fájdalom és mozgáskorlátozottság, a gerinc esetében a hosszabb állás mel-

lett jelentkező hátfájás és a jellegzetesen fokozott háti kyphosis is megfigyelhető. A combfejnecrosis esetén kezdetben a befelé rotáció, majd az extenzió, később az abdukció, végül minden mozgás beszűkül, sántító járás alakul ki. A humerus érintettsége a váll nyomásérzékenységgel és fájdalmas mozgásbeszűkülésével jár. A femur condylusokban kialakuló osteonecrosis a heves fájdalom mellett gyakran jár snovitissal is. A szimmetrikusan mindkét oldalon kialakuló betegség háttérben kiugróan gyakori a tartós szteroidszedés.

Az osteonecrosis jellemzően négy stádiumban zajlik. A korai avaszkuláris fázis szerencsés esetben a revaszkuláris, majd a gyógyulás követi, kisebb nagyobb reziduális deformitással. Kedvezőtlen, illetve elhanyagolt esetekben már csak az irreverzibilis stádiumban, előrehaladott deformitásokkal és degeneratív eltérésekkel kerül az orvos szeme elé a beteg.

Osteonecrosis gyanúja esetén a diagnosztika első lépése az érintett területről kétirányú röntgenfelvétel készítése. A csípő esetén az abdukált-kirottált helyzetben elkészített kétoldali csípőfelvétel (Lauenstein-felvétel) mutathat kontúrmelegsakadást, szektorszerű sclerosist, súlyosabb esetben ízfelszín beroppanást. A combfejnecrosis radiológiai stádiumainak beosztására a Ficat-féle klasszifikációt használjuk.

A Ficat I. stádiumban a röntgen még negatív. A Ficat II. stádiumban cysticus és scleroticus léziók, nagyobb necroticus területek láthatók. A porcfelszín ekkor még ép, a folyamat reverzibilis. Az ék alakban elhatárolt fokozott denzitású terület a femurfejnél az oldalsó-felső. A Ficat III. stádiumban az ízületi rés kiszélesedik, a porcfelszín beroppan, a subchondralis collapszus (félhold jel) már maradandó deformitást és károsodást okoz. A Ficat IV. stádiumban a combfej lelapult, az ízületi rés beszűkült, és OA-ra jellemző súlyos deformitások jönnek létre.

Ha a röntgen normál képet mutat, el kell végezni az MR-vizsgálatot, amely képes a korai fázisban kialakuló csontvelőödéma kimutatására, ezért a korai diagnosztika legfontosabb eszköze nemcsak a csípő, hanem a többi lokalizáció esetében is.

16.8.3. Kezelés

A terápia a lokalizációtól, a nagyságtól és a necrosis stádiumától függ. A terápia első lépése a feltételezhető kiváltó ok megszüntetése (absztinencia, foglalkozásváltás, keringésjavítás, embólia esetén óvatos antikoagulálás, gyógyszerek szedésének lehetőség szerinti optimalizálása stb.). A kezdeti stádiumban, amikor még reverzibilis a folyamat, fontos a fájdalomcsillapítás, a végtag tehermentesítése a beroppanás megelőzése, a porcfelszín megóvása érdekében és az izom-

zat erősítése. Ezt a tehermentesítést az alsó végtagon a beteg mankóztatásával tudjuk elérni. Gyógyszerek közül a biszfoszfonátok kedvező hatásáról vannak irodalmi adatok. A combfej necrosis esetén a korai (I–II) szakban elvégzett fel-fúrásos velőűr plasztika segít a csontvelődéma okozta fájdalom megszüntetésében, de ezt az utóbbi időben kevésbé alkalmazzák. A későbbi stádiumokban az esetek túlnyomó többségében nem létezik valódi kuratív megoldás, teherviselő ízületek és a váll esetén az ízületek protézisbe való átültetése a választandó megoldás, ami hozzájárul a mozgásfunkciók megőrzéséhez.

Irodalom

1. Balogh, Á., Bhattoa, H. P.: *Postmenopausal osteoporosis: megelőzés és terápia*. Medicina, Budapest, 2004.
2. Khan, A., Grey Shoback, D.: Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2009; 94:373–381.
3. Lakatos P., Takács I. (szerk.): *Metabolikus csontbetegségek*. Medintel, Budapest, 2006.
4. Lakatos P.: Porc- és csontanyagcsere. In Szekanecz Z., Nagy Gy. (szerk.): *Reumatológia 8*. Medicina, Budapest, 2019; 169–176.
5. Poór Gy. (szerk.): *Osteoporosis és más metabolikus csontbetegségek a gyakorlatban*. Medicina, Budapest, 2009.
6. Poór Gy.: Generalizált és lokális csontbetegségek. In Poór Gy. (szerk.): *A reumatológia tankönyve*. Medicina, Budapest, 2008; 269–302.
7. Szekanecz Z.: Az osteoporosis terápiája. In Bakó Gy. (szerk.): *Farmakoterápia*. Medicina, Budapest, 2010; 218–230.
8. Szekeres L.: Metabolikus csontbetegségek. In Szekanecz Z., Nagy Gy. (szerk.): *Reumatológia*. Medicina, Budapest, 2019, 787–796.
9. Tamási L.: *Osteoporózis – a csonttrikulás megelőzése és kezelése*. SpringMed Kiadó, Budapest, 2005.

17. Lágyrészbetegségek

SZABÓ ZOLTÁN

17.1. Bevezetés

A regionális fájdalom szindrómák legnagyobb részt lágyrészbetegség eredetűek. Lágyrészbetegségnek / lágyrész-reumatizmusnak nevezzük a bőr alatti kötőszövet, inak, ínhüvelyek, íntapadások, nyáktömlők, szalagok, izmok, bonyék degeneratív vagy gyulladásszerű jellegű eltéréseit. Nagyon gyakori problémákról van szó, melyek mielőbbi kezelése rendkívül fontos, hogy ne alakuljanak át krónikus formává. Kiváltó tényezők lehetnek a túleröltetés, foglalkozási ártalmak, krónikus megterhelések, esetleg korábbi baleset. Időnként fertőzések, stressz állapotok, pszichés megterhelés is megbújhat a háttérben. A tünetek legtöbbször mégis túleröltetés következtében jönnek létre, aminek legjobb példája az ínhüvelygyulladás. Ennek legjellemzőbb helye az alkar, az ujjak feszítő inainak ínhüvelyei.

17.2. Tendinitis, tendovaginitis, bursitis, enthesitis

Az extraartikuláris / periartikuláris szövetek (inak, íntapadások, ínhüvelyek, nyáktömlők) akut vagy krónikus gyulladásai. A lágyrészbetegségek leggyakoribb formái ezek. Főként középkorúaknál, idősebbeknél gyakori az előfordulásuk. Ide sorolható tünetegyüttesek az Achilles-tendinitis, biceps-tendinitis, epicondylitis, trochanter-bursitis, periarthritis humeroscapularis (PHS) bizonyos formái.

Fizikális vizsgálat során a beteg fájdalomról számol be, helyileg nyomásérzékenység, esetleg duzzanat tapintható. Időnként mozgáskor krepitáció észlelhető az érintett terület tapintásakor. A jelentős fájdalom miatt mozgáskorlátozottság alakulhat ki. Speciális formaként említhető a de Quervain tenosynovitis, vagy processus styloideus radii tenosynovitis, mely fizikális vizsgálat során könnyen felismerhető (Finkelstein-teszt). Az ínhüvelygyulladások másik speciális formája a „pattanó ujj”, mely esetben az érintett ujj tenyéri felszínénél behajlításakor pattanással kísért tünet figyelhető meg, a kiegyenesítéshez a másik kéz segítsége is kellhet. A fájdalom ebben az esetben általában nem jelentős. Oka

a gyulladás miatt kialakult csomó az ínön. (Az erős hajlítózom átsegíti a csomót az ínhüvelyen, de a gyengébb fesztők erre már nem képesek.)

A bursitisek közül gyakoriság alapján kiemelhetőek a vállízület, a könyök, a csípő és a térdízület körüli nyáktömlők gyulladásai. Az utóbbiak speciális formája az ún. Baker-ciszta, mely másodlagosan alakul ki a suprapatellaris bursa gyulladása következtében. A ciszta az ízületi tok kiboltosulása és a térdhajlati cisztába a folyadék másodlagosan jut. A Baker-ciszta leggyakrabban osteoarthritishez, RA-hoz társul. A térdbetegek 5–32%-ának van Baker-cisztája. A fizikális vizsgálat és az ultrahang igazolja a cisztát. Rupturája mélyvénás trombózist utánozhat.

A tendovaginitisek és bursitisek akut formáinál legfontosabb a nyugalomba helyezés (pl. gipsz sín, hőre keményedő műanyag sín, rugalmas pólya). Általában emellett elegendő 1-2 hetes gyógyszeresedés (NSAID, analgetikumok), illetve ezek lokális alkalmazása. Ha ez nem segít, helyileg adott szteroidinjekció jó hatású szokott lenni. Az akut tünetek csökkenése után célszerű lehet még pár hetes kímélet. Krónikus esetben fontos a kiváltó ok megkeresése, megszüntetése (pl. túleröltetés), illetve alapbetegségek kizárása (pl. psoriasis, tbc, polyarthrit), illetve a fizioterápiás lehetőségek alkalmazása (pl. UH, iontoforezis, TENS). Makacs esetekben sebészi kezelés válhat szükségessé.

Az íntapadások gyulladásos eltéréseit enthesitisnek nevezzük. A szalagok és csontok csatlakozási helyén (enthesis – enthesopathia), gyakran alakulhat ki gyulladásos eltérés. Hátterében túleröltetés, gyulladás, sérülés állhat. Az íntapadás fájdalmas, nyomásérzékenység, duzzanat észlelhető. Leggyakoribb a humerus medialis és lateralis epicondylusán tapadó inak területén (golfkönyök, teniszkönyök). Az izom / ín nyújtásával a fájdalom provokálható. Igen jellegzetes az enthesitis előfordulása spondylarthropathia, arthritis psoriatica esetén (pl. az Achilles-ín tapadásánál). Ezen betegségekben annyira kórjelző az enthesitis, hogy újabban már az „enthesis organ” (enthesis szerv) elnevezést említik, aminek részei az ízületi porc, bursa, ízületi zsírtest, környező trabecularis csontszövet, fascia is. Mindig keresni kell a társuló dactylitist és körömtéréseket is. Kezelésében a pihentetés, borogatások, fizioterápiás kezelések, lokális injekció adása jöhet szóba.

17.3. Panniculitis

A subcutan zsírszövet gyulladásos megbetegedése. Lobularis panniculitis esetén a gyulladásos folyamat főleg a zsírszövetben futó lebenyeket érinti. A panniculitis ezen formája vasculitissel (érgyulladás) gyakran társul. Számos alapbetegséghez

társulhat, mint pl. Crohn-betegség, SLE (lupus profundus), dermatomyositis, köszvény, lipodermatosclerosis, traumás zsírnekrózis, szteroid adása, Wegener-granulomatosis, tuberkulózis, illetve paraneopláziás jelenségként is előfordulhat. Ízületi fájdalom, illetve arthritis lehet a velejárója.

Klinikai megjelenés: a zsírszövetben fájdalmas, bőrrel összekapaszkodó csomók jelennek meg. A panniculitis diagnózisához gyakran bőrbiopsziára van szükség. Szövettanilag lehet lobularis vagy septalis panniculitis, a gyulladáshoz jelek mellett elsajtosodás is jelentkezhet. Emellett vasculitis jelenléte vagy hiánya alapján további alcsoportok léteznek.

Specifikus terápiája nem létezik, ágynyugalom NSAID-ok adása, esetleg szteroid kezelés jöhet szóba. Legfontosabb az alapbetegség megtalálása és kezelése.

17.4. Alagút-szindrómák

Anatómiailag meghatározott csontos-szalagos alagutakban, izmok közötti hasadékokban futó idegek (vagy erek) kompressziója által okozott tünetegyüttes, melynek számos formája létezik (17.1. táblázat).

Zsibbadás, fájdalom, érzészavar, izomsorvadás, izomerő csökkenése lehet a tünet az adott területnek megfelelően. A neuralgiás fájdalom nyugalomban sem szűnik. Paresis, motoros gyengeség, paraesthesia kísérheti. Provokációs tesztekkel sokszor kiválthatók a tünetek (pl. Tinel / Phalen-jel carpalis alagút-szindróma esetén). Raynaud-szindróma is előfordulhat, mint kísérőjelenség. Fizikálisan duzzanat, nyomásérzékenység észlelhető leginkább. Célzott vizsgálatokkal erősíthető meg a diagnózis: pl. ENG – idegvezetési sebesség csökkenése; röntgen: mellkaskimeneti – „thoracic outlet syndrome” (TOS) felvételen észlelt eltérések stb. Ultrahangos vizsgálat, CT, MRI nyújthat további segítséget.

Differenciáldiagnosztikai szempontból szóba jöhet: diabeteses neuropathia, lues, alkoholizmus, érbetegségek, arteriosclerosis – claudicatio, trombózis. Bizonyos kórállapotok elősegíthetik az alagút-szindróma kialakulását, mint pl. RA, tenosynovitis, terhesség, hypothyreosis, amyloidosis, diabetes, térfoglaló folyamatok, anatómiai rendellenességek (pl. nyaki borda), köszvény, trauma.

A kezelés célja a panaszok csökkentése, a funkció helyreállítása, megtartása. Megelőzésnél a tartós, monoton fizikai terhelések kerülése említhető. Gyógyszeresen analgetikumok, NSAID adása, lokálisan infiltráció (helyi anesztetikum és szteroid) jön szóba. A gyógyszeres kezelés mellett fontos a nyugalomba helyezés, illetve a fizioterápiás lehetőségek kihasználása. A kezelés ellenére tartósan megmaradó panaszok esetén sebészeti dekompressziós beavatkozás válhat szükségessé a végleges funkciókárosodás kivédésére.

17.1. táblázat. Főbb alagút-szindrómák

Szindróma neve	Komprimált ideg
<i>Felső végtag</i>	
Scalenus szindróma (Mellkaskimeneti szindróma, TOS I.)	Plexus brachialis
Costoclavicularis szindróma (TOS II.)	Plexus brachialis
Hiperabdukciós szindróma (TOS III.)	Plexus brachialis
Incisura scapulae-szindróma	N. suprascapularis
Supinator alagút-szindróma	N. radialis, ramus profundus
Pronator teres-szindróma	N. medianus, n. interosseus anterior
Carpalis alagút-szindróma	N. medianus
Cubitalis alagút-szindróma	N. ulnaris
Guyon-alagút-szindróma	N. ulnaris
<i>Alsó végtag</i>	
Piriformis szindróma	N. ischiadicus
Iliacus alagút-szindróma	N. femoralis
Ilioinguinalis szindróma	N. ilioinguinalis
Ligamentum inguinale szindróma (meralgia paresthetica)	N. cutaneus femoris lateralis
Peroneus alagút-szindróma	N. peroneus
Tibialis anterior szindróma	N. peroneus profundus
Tarsalis alagút-szindróma	N. tibialis
Morton metatarsalgia	N. digitales plantares

17.5. Periarthritis humeroscapularis (PHS)

A vállpanaszok annyira gyakoriak, hogy külön is érdemes említést tenni róluk. A PHS leegyszerűsítve, a vállízület körüli lágyrészek degeneratív elváltozása vagy gyulladása révén kialakuló tünetegyüttes. Több kórkép tartozik bele ebbe a gyűjtőfogalomba, leggyakoribb okainak az m. biceps brachii hosszúfeji inának, illetve az m. supraspinatus inának degeneratív eltéréseit tartják.

A vállízület mozgásai fájdalmasan beszűkülnek, leghamarabb az abductio és kirotatio. A vállízületben fokozatosan mozgáskorlátozottság alakul ki (adhesiv capsulitis). Később a váll körüli izomzat sorvadni kezd. Fizikálisan a mozgásbeszűkülést, esetleg krepitációt lehet észlelni. Az elváltozás helyét fizikális vizsgálattal (pl. ellenállásos vizsgálat) lehet megállapítani. Ultrahangvizsgálat segít

a lokalizálásban. A röntgen meszesedést mutathat (pl. a bursa subdeltoideában). A traumás sérüléstől, gennyes gyulladástól való elkülönítést segíti az ultrahangos vizsgálat vagy az MRI, esetleg arthroscopia.

A legjobb lenne a megelőzés, az ízület tartós, megerőltető igénybevételének kivédésével (sport, munkahelyi ártalom). Ha már kialakultak a tünetek, NSAID, analgetikum adása, lokális kezelés (NSAID gél, borogatás), periarticularis (bursába, illetve a gyulladt ín körüli lágyrészekbe adott) szteroid vagy anesztetikum jön szóba. Emellett természetesen fizioterápiás kezelés, illetve a legfontosabb az akut szakot követően időben elkezdett gyógytorna. Makacs esetben az ízület narkózisban történő kimoztatása, arthroscopia, műtéti megoldás jöhet szóba (rotatorköpeny műtéti rekonstrukciója, a subacromialis tér felszabadítása, acromion resectio stb.).

17.6. Fibromyalgia

Krónikus, generalizált fájdalom szindróma, mely a mozgásszervekre, a váz- és izomrendszerre lokalizálódik. Prevalenciája 7–12% közötti. Alapja valószínűleg a fájdalomérzés zavara (hyperalgesia, allodynia), de pontos oka nem ismert. Átfedéseket, társulásokat mutat más szomatizációs kórképekkel, mint a krónikus fáradtság szindróma, irritábilis bél szindróma, depresszió. Diffúz fájdalomokban nyilvánul meg, de az ACR (Amerikai Reumatológiai Kollégium) kritériumok szerint jellegzetes érzékeny pontok található pontosan meghatározott helyeken. A 18 tenderpontból legalább 11 érzékenysége kell a diagnózishoz, az egyéb ízületi, izomfájdalmat, ízületi merevséget okozó kórképek kizárása mellett (részben kizárásos diagnózis). Megkülönböztetnek primer és szekunder formát. Az utóbbi társulhat különböző alapbetegségekhez, mint pl. RA, SLE, OA, malignus kórképek. Általában generalizált fájdalom, de lehet lokalizált forma is, mint pl. a myofascialis fájdalom szindróma.

A fibromyalgia diagnosztikus kritériumai:

A) Az anamnézisben szereplő, legalább 3 hónapja fennálló generalizált fájdalom (a fájdalom a test mindkét oldalán, a deréktól a felső és alsó testfélen is, illetve a gerincben és a mellső mellkasfalban is jelentkezik)

B) Az alábbi 18 (9 pont bilaterálisan) tenderpontból 11 pontban fájdalom, illetve nyomásérzékenység (4 kp/cm² vagy annál kisebb nyomással kiváltható):

1. A m. trapezius pars descendens eredése az os occipitalen a linea nuchae superiorinál
2. A ligg. transversaria a CIV–VII magasságában

3. A m. trapezius a medioclavicularis vonalban
4. A m. supraspinatus a spina scapulae felett
5. A II. borda a sternocostalis ízület felett kissé laterálisan
6. Az epicondylus lat. humeritól 2 cm-re distalisan
7. A regio glutealis felső-külső kvadránsa
8. A trochanter major dorsalis felszíne
9. A térdízületi rés feletti mediális zsírpárna

A levertség és állandósult diffúz fájdalmak, alvászavar a vezető panasz. Fizikális vizsgálat során a tenderpontok érzékenysége túl általában nem található jellegzetes eltérés. Laborvizsgálatok, röntgen (esetleges valós szerológiai, morfológiai eltérések kizárására), esetleg EEG (kóros alfa-hullámok, non-REM alvás zavara) jöhet szóba a diagnosztika során. Társuló kórképek: alvászavarok, irritábilis bél szindróma, mitralis prolapsus szindróma.

Fontos a beteg felvilágosítása a betegség jóindulatú jellegéről, életmódváltás lehetőségeinek kihasználása (pl. fizikai erőnlét javítása, a stressz csökkentése). Gyógyszeresen NSAID, analgetikumok adása mindennapos, bár általában kevésbé hatékonyak. Triciklikus vagy újabb antidepresszánsok (SSRI), gabapentin, pregabalin adását is szokták javasolni, illetve lokális injekciók jöhetnek még szóba (pl. lidocain). A betegség jellege miatt nehéz a kezelése. Minden erőfeszítésünk ellenére, sajnos a betegek kevesebb, mint 10%-a kerül teljes remisszióba.

17.7. Myopathiák

Az izmok betegségei, melyek lehetnek lokalizáltak vagy generalizáltak (a gyulladásos izombetegségeket vagy myositiseket (poly- / dermatomyositis) máshová sorolják). Megkülönböztethetünk örökletes és szerzett myopathiákat (17.2. táblázat).

A lokális izomfájdalmak általában rossz tartás, túleröltetés hatására alakulnak ki. A fájdalom mellett izommerevség, görcsök jelentkezhetnek. Esetleg ún. myogelotikus csomók tapinthatók. Diffúz myalgiaák közé sorolható pl. a polymyalgia rheumatica, mely szimmetrikus váll- és csípőtáji fájdalommal, gyengeséggel, gyorsult We-értékkel jár. Ezekon kívül elkülöníthetünk még veleszületett és gyógyszer indukálta myopathiákat is (pl. szteroid myopathia, szteroidmegvonási szindróma, statin-indukálta myopathia / myositis stb.). A jellemző klinikai tünetek mellett laboreltérések (CK [kreatin-foszfokináz] emelkedése), EMG segítheti a diagnózist. Az izombiopszia a pontos típus megállapítására alkalmas. A hereditér,

progresszív myopathiákkal elsősorban a neurológusok foglalkoznak (pl. myasthenia gravis, Lambert–Eaton-szindróma, dystrophia musculorum progressiva, mitochondriális myopathia). Amennyiben a kiváltó ok kezelése, megszüntetése nem lehetséges, sokszor tüneti kezelés jön szóba (analgetikumok, izomrelaxánsok, NSAID, szteroidok, fizioterápia).

17.2. táblázat. Myopathiák felosztása

Toxinok, gyógyszerek	szteroid, alkohol, sztatinok, kokain, heroin, amfetamin (rhabdomyolysis)
Metabolikus myopathiák (primer)	glikogéntárolási betegségek (McArdle-betegség / Pompe-kór), zsírsavoxidáció zavarai, mitokondriális megbetegedések
Metabolikus myopathiák (szekunder)	endokrin (pl. acromegalia, pajzsmirigybetegség, Cushing), urémia, májelégtelenség, malabszorpció, elektrolitzavarok (pl. hypokalaemia)
Izomdisztrófiák (örökletes)	Duchenne-kór, Becker-betegség, végtagövi disztrófia, Facio-szkapulo-humerális disztrófia, disztális izomdisztrófiák
Neuromuskuláris átvitel zavarai	Myasthenia gravis, Lambert–Eaton-szindróma
Fertőzések	trichinosis, toxoplasmosis, vírusok, baktériumok, gombák

17.8. Polyneuropathiák

A perifériás idegek, általában szimmetrikus jellegű, valamely alapbetegség (leggyakrabban diabetes, alkoholizmus) talaján kialakuló megbetegedése (17.3. táblázat).

A neuropathiás fájdalom általában állandó, mély, égő jellegű és a mozgás kevéssé befolyásolja. A beteg sokszor zokni- vagy harisnyaszerűen jelentkező fájdalomokról számol be. Emellett zsibbadás, érzészavar, paraesthesia, egyensúlyzavar kísérheti. Motoros érintettség esetén reflexeltérések, járászavar jelentkezhet. A klinikai tünetek mellett ENG-vizsgálat támaszthatja alá a diagnózist.

A panaszok sokszor nehezen befolyásolhatók, a fizioterápia mellett B-vitamin-komplexek adása, analgetikumok, újabban pregabalin terápia jön szóba.

17.3. táblázat. A neuropathiák etiológiai felosztása

Metabolikus	diabetes mellitus, amyloidosis porphyria, urémia, májcirrhosis, köszvény
Fertőzőes eredetű	diphtheria, lepra, HIV, CMV, Treponema, Lyme
Toxikus	Alkohol, gyógyszerek (INH, thalidomid), nehézfémek (ólom), félfémek (arzén), oldószerek
Vasculitis	rheumatoid arthritis, PAN, Churg–Strauss-szindróma (CSS), egyéb autoimmun betegségek, cryoglobulinaemia, arteriosclerosis
Herediter	Charcot–Marie–Tooth-betegség / CMT
Immun eredetű	Guillain–Barré-szindróma / GBS, Chronic Inflammatory Demyelinating Neuropathy / CIDP és variánsai
Paraneoplasias	Dysproteinaemia, paraproteinaemia
Nutritionalis (táplálkozási, felszívódási)	Malabsorptios, cachexiás, B ₁ -, B ₆ -, B ₁₂ -vitamin-hiány

Irodalom

1. Apáthy Á.: A lágyszövetek rendellenességei. In Poór Gy. (szerk.): *A reumatológia tankönyve*. Medicina, Budapest, 2008; 321–342.
2. Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., da Silva, J. A. P. et al.: *EULAR Compendium of Rheumatic Diseases*. 2009.
3. Drescher E.: Lágyszövet-reumatizmusok – tendinitis, tendovaginitis, enthesitis, bursitis. In Szekanecz Z., Nagy Gy. (szerk.): *Reumatológia*. Medicina, Budapest, 797–806.
4. Géher P., Kómár J., Kelemen J.: A lágyszövetek megbetegedései. In Gömör B. (szerk.): *Klinikai reumatológia*. Medicina, Budapest, 2005; 767–795.
5. Hubbard, M. J., Hildebrand, B. A., Battafarano, M. M., Battafarano, D. F.: Common Soft Tissue Musculoskeletal Pain Disorders. *Prim Care Clin Office Pract*, 2018; 45: 289–303.
6. Reveille, J. D.: Soft-tissue rheumatism: diagnosis and treatment. *Am J Med.*, 1997; 102: 23S–29S.
7. Szekanecz Z.: Fibromyalgia és rokon kórképek. In Szekanecz Z., Nagy Gy. (szerk.): *Reumatológia*. Medicina, Budapest, 841–852.

18. Határterületi és ritka kórképek

BRÚGÓS BOGLÁRKA

18.1. Ritka öröklött kötőszöveti betegségek

Az öröklött kötőszöveti betegségek hátterében az extracelluláris mátrixot (kollagén, fibrillin, fibronectin stb.) alkotó proteineket kódoló gének mutációja áll.

18.1.1. Marfan-szindróma

A Marfan-szindróma autoszomális domináns módon öröklődő kötőszöveti betegség, amelynek prevalenciája 1:3000–1:5000. Magyarországon 2000–3000 beteg érintett. A családi halmozódás gyakori, az érintett betegek 49%-ában a családban korábban is előfordult a betegség. A betegek 25–30%-ában új génmutáció valószínűsíthető. A klasszikus Marfan-szindróma oka a fibrillin-1 (FBN1) nevű 350 KDa-os glykoproteint kódoló gén mutációja, amely fontos komponense az elasztikus mikrofibrillumoknak. A TGF β (transforming growth factor)-kötő receptor 2 (TGFB2) gén mutációja szintén a jelátviteli utak zavarához, Marfan-szerű szindróma kialakulásához vezet, hasonló klinikai tünetekkel jár.

1996-ban írták le a Ghent nozológiát, amelynek segítségével az igazi Marfan-szindrómás esetek a Marfan-szerű állapotoktól elkülöníthetők (pl. MASS fenotípus: myopia, mitrális prolapszus, borderline, illetve nem progresszív aorta aneurysma, striák, szkeletális eltérések; MVPS-mitrális prolapszus szindróma). A Ghent nozológia major és minor kritériumokat különít el. 2010-ben Loeys és munkatársai javaslatot tettek egy módosított Ghent nozológiára (18.1. és 18.2. táblázat), mivel a nem teljesen kifejlődő tünetek miatt gyermekkorban nehéz felismerni a betegséget. Azok a típusos betegek, akiknél egyértelműen igazolható az ectopia lentis és aorta aneurysma, de nincsenek minor szkeletális tünetek, nem felelnek meg a diagnózisnak, pedig követésük indokolt lenne. Az új klaszifikáció szerint hangsúlyosabb a két legfontosabb tünet szerepe. Ha a betegnek igazolt ectopia lentise és aortafal gyengesége / aneurysmája van, a Marfan-szindróma diagnózisa felállítható, a többi szisztémás tünet (szkeletális, tüdő, bőr érintettség) használata akkor indokolt, ha a két fő tünet egyike hiányzik. A fenti klinikai tüneteken túl, az új beosztás hangsúlyozza a genetikai tesztek elvégzésének fontosságát, elsősorban a FBN1 gén mutációinak kimutatását, esetleg a TGF- β 1 és TGF- β 2 mutáció kimutatását.

18.1. táblázat. Módosított Ghent kritériumok

Pozitív családi anamnézis hiányában
(1) Ao ($Z \geq 2$) és EL = MFS* (Marfan-szindróma)
(2) Ao ($Z \geq 2$) és FBN1 mutáció = MFS
(3) Ao ($Z \geq 2$) és Sziszt (≥ 7 pont) = MFS*
(4) EL és FBN1 ismert Ao = MFS
EL sziszt tünetekkel vagy nélkül ÉS FBN1 mutáció nem ismert Ao disszekcióval vagy FBN1 mutáció nélkül = ELS (ectopia lentis szindróma)
Ao ($Z \leq 2$) ÉS Sziszt (>5 tünet legalább egy skeletális) EL nélkül = MASS
MPVS ÉS Ao ($Z < 2$) ÉS Sziszt (< 5) EL nélkül = MPS
Pozitív családi anamnézis (FH) esetén
(5) EL ÉS MFS a családban = MFS
(6) Sziszt. (> 7 pont) ÉS MFS a családban = MFS*
(7) Ao ($Z \geq 2$ 20 év felett, ≥ 3 20 év alatt) + poz. családi anamnézis = MFS
Ao: az aorta átmérőjének eltérése a Valsalva szinusz szintjében (Z-score) vagy az aorta disszekciója
EL: ectopia lentis; ELS: ectopia lentis szindróma
FBN1: fibrillin-1 génmutáció;
MASS: myopia, mitrális billentyű prolapszus, kiskokú aortagyök dilatáció (Z-score >2), striák, szkeletális eltérések
MFS: Marfan-szindróma; MVPS, mitrális billentyű prolapszus

18.2. táblázat. Szisztémás tünetek Marfan-szindrómában

Csukló és hüvelykujj jel – 3 pont (csukló vagy hüvelykujj jel –1)
Pectus carinatum deformitás – 2 (pectus excavatum vagy mellkas deformitás / aszimmetria)
Lábfej deformitás – 2 (pes planus –1)
Pneumothorax – 2
Duralis ectasia – 2
Protrusio acetabuli – 2
Csökkent ULSR ÉS kar / magasság ÉS nincs súlyos scoliosis
Scoliosis vagy thoracolumbaris kyphosis – 1
Csökkent könyök extenzió – 1
Arc karakter eltérések (3/5) – 1 (dolichocephalia, enophthalmus, palpebrális fissurák, malar hypoplasia, retrognathia)
Bőr striák – 1
Myopia >3 dioptria – 1
Mitrális billentyű prolapszus – 1
Maximum pontok: 20; >7 pont jelez szisztémás érintettséget

ULSR (upper segment / lower segment ratio)

A Marfan-szindróma leggyakoribb tünete a hosszú csöves csontok fokozott növekedése következtében kialakuló aránytalanul hosszú végtagok. A bordák túlnövekedése miatt mellkasdeformitások jönnek létre, mint a pectus carinatum (tyúkmell) és excavatum (tölcsér mellkas). Szintén jellegzetes tünet az aránytalanság az alsó és felső testfél között, amely ahhoz vezet, hogy a karok fesztávolsága 1,05-ször nagyobb a magasságnál. Az arachnodactylia (pókujjúság) a láb- és kézközépcsontok, valamint az ujjpercek (metatarsusok, metacarpusok és phalanxok) meghosszabbodása feltűnő tünet. A laza ízületek, az arachnodactylia vezet a jellegzetes *csuklótünethez* (Walker–Murdoch-jel), ha a beteg a kisujjával és hüvelykujjával fogja át a csuklóját, a két ujj fed egymást, továbbá ha a beteg a hüvelykujját a tenyéren keresztül behajlítja, az ujj a tenyér külső szélén túlér (Steinberg- vagy *hüvelykujj tünet*). A súlyos scoliosis ($>20^\circ$) kritérium tünet. A pes planus, a könyök ízület csökkent extenziója gyakori eltérés. Gyermekkorban progresszív betegség esetén fordul elő a camptodactylia, az ujjak kontraktúrája.

A diagnózis felállításának az alapja az ectopia lentis, vagyis a szemlencse diszlokációja, amely a betegek 60%-ában fordul el, bár nem betegség-specifikus.

A kardiovaszkuláris tünetek egyaránt érintik a szívet, illetve az érrendszert. A leggyakoribb szívet érintő rendellenesség az atrioventricularis billentyű érintettsége, elvékonyodása, amely gyakran vezet prolapszushoz. A gyermekkorban felismert esetek 25%-ában a mitrális prolapszus, mitrális insufficiencia kialakulásához vezet felnőttkorban, a progresszió gyakoribb nőkben. A legjelentősebb, egyben életet veszélyeztető szövődmény Marfan-szindrómában az aorta aneurysma és a következményes disszekció veszélye.

Specifikus reumatológiai kezelés nincs, fontos az ízületeik erősítése a biztonságos tartományban, valamint az izmok tonizálása. A vérnyomás kontrollálása, a magas vérnyomás betegség kezelése elengedhetetlen, elsősorban profilaktikus béta-blokkoló kezelés szükséges, illetve a hipertonia mértékétől függően egyéb antihypertenzív gyógyszer indítása indokolt. A profilaktikus béta-blokkoló kezelés csökkenti az aorta aneurysma progresszióját. A profilaktikus sebészi megoldás, vagyis az aortagyök graft behelyezése akkor indokolt, ha az aortagyök átmérője meghaladja az 55 mm-t.

18.1.2. Ehlers–Danlos-szindróma

Az Ehlers–Danlos-szindróma (EDS) prevalenciája 1:5000, etnikai különbségek nincsenek. A betegség hátterében a fibrilláris kollagén I., III. és V. típusának, illetve a poszttranszlációs modifikációban szerepet játszó enzimeknek a genetikai abnormalitásai állnak. A klasszikus EDS betegek 50%-ában a kórkép hátterében a COL5A1 és COL5A2 gén mutációi állnak, amelyek az V. típusú kollagén

α 1- és α 2-láncait kódolják. A TenascinX mutációja okozza a hypermobilis EDS esetek 5%-át, míg a vascularis típust a COL3A1 gén mutációi.

A Villefranche nozológia 6 főbb típust különít el a klinikai tünetek, öröklés és molekuláris eltérések alapján, de léteznek ritkább típusok is. A leggyakoribb típusok a klasszikus (I/II.), a hypermobilis (III.), a vascularis (IV.) és a kyphoscoliotikus (VI.) típus.

Az ízületi hypermobilitás a legtöbb altípusnak jellemzője. A betegeknel a hibás kollagén már születéskor jelen van, de a tünetek sokszor csak későbbi életkorban jelentkeznek. A hypermobilis EDS az egyik leggyakoribb típus. Major diagnosztikus kritérium a generalizált ízületi hypermobilitás és a típusos bőrtünetek jelenléte, amelyek sokkal enyhébbek, mint a klasszikus altípusban. Az ízületi hypermobilitás diagnózisa a Beighton-kritériumokon alapszik, amely egy standardizált teszt, 9 pontból álló skála vizsgálja a gerinc hyperflexiót, a hüvelykujj abdukción és a csukló hyperflexiót. Ha az összesített pontérték az 5-öt meghaladja, generalizált ízületi hypermobilitásról beszélünk.

A bőr nyújthatóságát az alkar distalis részén vagy a csukló területén javasolt vizsgálni, a bőr normális nyújthatósága 1–1,5 cm. A többi súlyosabb EDS-típust ki kell zárni. A hypermobilis EDS diagnózisának megerősítéséhez szükséges a pozitív családi anamnézis (EDS vagy ízületi lazaság előfordulása), visszatérő ízületi diszlokáció vagy sublúxió, krónikus ízületi, végtag vagy hátfájdalom, lábdeformitások, a bőrön gyakori véraláfutások, laza bőr, elhúzódo sebgyógyulás, a sérülések után széles atrophias, cigarettapapír vastagságú hegek alakulnak ki, funkcionális gasztrointesztinális panaszok (irritábilis bél szindróma), orthosztikus hypotensio, gótikus szájpad, fogtorlódas is előfordul.

Az ízületi lazaság, instabilitás, fokozott ízületi mozgékonyaság gyakori tünet. A sublúxió minimális traumára is létrejöhet. Minden ízület érintett lehet, valamint a gerincoszlop, a costo-vertebralis és costo-sternalis ízületek, a sternoclavicularis ízület és temporomandibularis ízület is. Az ízületi lazaság súlyosabb a nők esetében. A temporomandibularis diszfunkció gyakori és OA kialakulásához vezet. A csípőízület lazasága, instabilitása vezet az iliotibialis szalag szindrómához. Gyakorik a tendinitisek, bursitisek (pl. trochanter major bursitis).

A laza ízületek okozta krónikus mechanikus sérülések korai osteoarthrosishoz vezetnek.

A krónikus fájdalom szindróma gyakori velejárója az EDS-nek, mértéke összefügg az ízületi instabilitással, és erősebb, mint ami fizikális vagy képkalkotó vizsgálatokkal magyarázható lenne. Fáradékonyaság, alvászavar és egyéb mentális panaszok a fentiek következésében alakulnak ki. A fájdalom lehet izomeredetű, neuropathiás és osteoarthrotikus jellegű. A fejfájás, migrén a nyaki izom feszü-

lésével és a temporomandibuláris ízület lazaságával magyarázható. A fentiekén túl gyakori tünet a vascularis fragilitás következtében kialakult vérzékenység, spontán artériás vérzés, előfordulhat bél- és méhruptúra.

Az ízületi panaszok kezelésére a fizikoterápia elsődleges. Az izometriás, egyensúly-, ellenállással szemben végzett és funkcionális gyakorlatok az ízületek erősítését szolgálják. Az ízületi rögzítők, ortézisek, segédeszközök alkalmazása hasznos lehet.

A gyógyszeres kezelésben minor fájdalomcsillapítók (acetaminophen), lokális vagy per os NSAID, lidocain tartalmú gélek alkalmazása javasolt, lökés szteroid kezelés szintén indokolt lehet. Súlyosabb esetekben tramadol vagy opioid fájdalomcsillapítók lehetnek indokoltak. A myofascialis spazmus enyhítésére izomrelaxánsok, magnézium használata javasolt. A neuropathiás fájdalom csillapítására triciklusos antidepresszánsok, szerotonin receptor inhibitorok alkalmazsak. Osteoarthritis prevenciója céljából glükózamin és kondroitin szulfát jön szóba. A csontritkulás megelőzésére D-vitamin és kalcium adása javasolt.

18.1.3. Osteogenesis imperfecta

Az osteogenesis imperfecta (OI) öröklött betegség, amelynek legfőbb tünete a csontok törékenysége. A betegség prevalenciája 1:10 000–20 000. A betegség tünete a csontok megnövekedett törékenysége következtében kialakuló deformitások, a hypermobilis ízületek, a scoliosis, az izmok hypotóniája, az alacsony növekedés. Extraszkeletális tünetek közül a leggyakoribb a kék / szürke sclera (a vékonyabb, áttetszőbb sclerán áttűnő choroidális vénák adják a színét), a dentinogenesis imperfecta, hypercalciuria, halláscsökkenés, aorta dilatáció, neurológiai tünetek (macrocephalia, hydrocephalus).

A betegség oka a kollagén I. altípusának mutációja (*COL1A1*, *COL1A2*), amely az esetek 90%-át alkotja. A fenti génmutációkon túl egyéb gének mutációja is a betegség kialakulását okozhatja. A kollagén I.-hez kapcsolt fehérjék mutációi (chaperon fehérjék, enzimek, szignál fehérjék) is OI-t okoznak, ezek a fehérjék a kollagén keresztkötéseinek kialakításában, hidroxilációjában és mineralizációjában vesznek részt.

Az osteogenesis imperfecta korábbi klasszifikációja szerint 4 típusát különböztették meg: I. típus az enyhe, csontdeformitást nem okozó; II. típus perinatálisan letális; III. súlyos deformáló; IV. mérsékelten deformáló forma. Az új genetikai ismeretek alapján ma már legalább 15 típusát ismerjük, a fenotípus nagyon változó, a legsúlyosabb esetek gyermekkorban letálisak, a legenyhébb formákra pusztán osteoporosis jellemző. A felnőttkori enyhe esetekben osteoarthritis, törések, hátfájdalom, scoliosis, ínrupturák alakulnak ki. A csontsűrűség jelentősen

csökkent OI-ben. A csontok szövettani vizsgálata során atípusos, lapos, széles reszorpciós lacunák látszanak, és súlyos osteoporosis. A strukturális eltéréseken túl a csontok teherbírása is súlyosan csökkent.

A betegség kezelésében elsődleges a fájdalomcsillapítás és a csontok töréseinek megelőzése, a mobilitás megőrzése. A fizioterápia és a rehabilitáció gyermekkorban fontos a törések prevenciójában és a növekedés zavartalanságának biztosítása érdekében.

A gyógyszeres kezelésben az oszteoklaszt funkciót gátló biszfoszfonátokat alkalmazzuk, gyermekkorban az intravénás biszfoszfonát az első választandó kezelés, de számos tanulmány igazolta felnőttekben is a jótékony hatását. Növekedési hormon hozzáadása javítja a hatékonyságot. A teriparatide stimulálja a csontképződést. A közelmúltban végzett randomizált kontrollált tanulmányban a teriparatide növeli a BMD-t, főként az enyhébb formákban. A denosumab alkalmazására csak néhány esetben került sor gyermekkorban. A sclerostin- (LRP5 / Wnt rendszer gátlója) ellenes monoklonális antitest klinikai kipróbálás alatt áll az osteoporosis kezelésére, továbbá a TGF β -ellenes kezelés is ígéretesnek tűnik (a TGF β -t az oszteoblasztok termelik, és növeli az oszteoklaszt aktivitását).

18.1.4. Hypophosphatasia (Rathbun-betegség)

A hypophosphatasia (HPP) egy ritka örökletes csontanyagcsere betegség, amelynek hátterében az úgynevezett nem szövetspecifikus alkalikus foszfatáz (tissue-nonspecific alkaline phosphatase, TNSALP) aktivitás csökkenése áll az ALPL génben bekövetkező mutáció következtében. A TNSALP elsősorban a csontban, a vesében és a májban található. Emellett a szervezetben három szövetspecifikus alkalikus foszfatáz izoenzim ismert (a bélben, a placentában, a csírasejtben), ezek koncentrációja a HPP-ben normális. Prevalenciája 1:300 000-hez Európában, előfordulása gyakori 1:2500-hoz a kanadai mennoniták körében és Japánban. Az enzim csökkent működése a csontok és a fogak mineralizációjának csökkenéséhez vezet, ezáltal lágycsontozat képződik, amely törésekre és deformitásokra hajlamosít, valamint korai fogvesztés jellemző. A betegség tünetei változóak, még azonos családon belül is enyhe és súlyosabb kórformák is előfordulnak. Autoszóm recesszív vagy domináns módon öröklődik. 6 típust különböztetünk meg, az egyik forma csak a fogazatot érinti (odontohypophosphatasia), 4 típusa gyermekkorban manifesztálódik (perinatalis lethalis, perinatalis benignus, infantilis, gyermekkori), és egy felnőttkorban. A fiatalabb életkorban tünetet okozó formák rosszabb prognózisúak, légzési elégtelenséghez, epileptiform görcsökhöz vezetnek a mellkas deformitások következtében.

A betegség diagnózisa nehéz a sokkal gyakoribb egyéb kórképekben előforduló alacsonyabb alkalikus foszfatáz aktivitás miatt (differenciáldiagnosztika: coeliakia, anaemia perniciosa, hypothyreosis, magnézium, cink deficiencia, C-vitaminhiány, myeloma multiplex stb.).

Jellegzetes tünetek a csontok rachitises deformitása, csontfájdalom, alacsony termet, trauma nélküli törés, izomfájdalom, izomgyengeség, fogazatot érintő eltérések (a tejfogak korai elvesztése, késői fogzás, caries-képződés), légzési elégtelenség, görcsök, emelkedett intracranialis nyomás (cranosynostosis következtében), ízületi fájdalom. *Radiológiai eltérések:* csökkent csontdenzitás, megvastagodott trabeculák, csontkinövések, radiolucens projekció az epiphysistól a metaphysis felé. *A laboratóriumi eltérések* közül kiemelendő: az alacsony ALP-szint, hyperphosphataemia, hypercalcaemia, hypercalciuria (nephrocalcinosis). A plazmában emelkedő PLP- (pyridoxal 5'-phosphate) szint korrelál a betegség súlyosságával, és ez a legspecifikusabb marker a HPP diagnosztikájában. A fentiek pozitivitása esetén az ALPL gén mutáció kimutatása szükséges.

A betegség kezelése a klinikai tünetek függvénye. A szupportív kezelés fontos, a hypercalcaemia kezelésére kalciumszegény diéta, megfelelő folyadékbevitel szükséges. Súlyos esetekben glükokortikoidok, kacsdiuretikumok használata javasolt. Az osteopenia kezelésére bisphosphonátok alkalmazhatóak. D-vitamin-pótlás a D-vitamin-hiányos betegekben indokolt. 2015-ben került bevezetésre az enzimpótló kezelés, az *asfotase alfa*, amely egy rekombináns fúziós protein. Az enzimpótlás a legsúlyosabb gyermekkori esetekben indokolt, subcutan adandó 6 mg/f/hét dózisban.

18.2. Tárolási betegségek reumatológiai vonatkozásai

18.2.1. Gaucher-kór

A Gaucher-kór a leggyakoribb lizoszomális tárolási betegség, a glikoszfinbolipid-dózisok csoportjába tartozik. A betegséget a lizoszomális savi β -glükozidáz enzim defektusa okozza. A lizoszomális glükocerebrozidáz kódoló gén a GBA1. A glükocerebrozidáz enzim hiányában az enzim szubsztrátja, a glükocerebrozid felhalmozódik a szöveti makrofágokban, amelyek infiltrálva a májat, lépét, nyirokcsomókat, tüdőt és a csontvelőt, létrehozzák a betegségre jellemző tüneteket. A betegség 3 altípusát különítjük el.

A Gaucher-kór 1. típusa a *nem neuropathiás forma*, az esetek 90%-a. Prevalenciája 1:50 000–100 000 világszerte, de az askenázi zsidó populáció körében 1:850–1000 az előfordulása. Ez a forma általában fiatal felnőttkorban igazolódik, a legkedvezőbb a kórlefolyása. Jellemzői a hepato-splenomegalia, anaemia,

thrombocytopenia, neutropenia, csontléziók, növekedési retardáció, fokozott infektív hajlam. A Gaucher-kór 2-es típusa vagy akut neuropathiás forma az esetek 1%-a, csecsemő- vagy kisgyermekkorban manifesztálódik, súlygyarapodási zavar, gyorsan progrediáló idegrendszeri tünetek jellemzik. A *krónikus neuropathiás* vagy 3-as típus gyakorisága 7%, nagyobb gyermekekben jelentkezik, de csecsemőkorban is manifesztálódhat. Jellegzetes tünet a szupranukleáris látásbénulás, illetve az enyhe mentális retardáció, a choreoatetosis és a görcsrohamok.

A Gaucher-kór diagnózisának korai felállítása rendkívül fontos, mert az időben elkezdett enzimpótló (ERT: Enzyme Replacement Therapy) vagy szubsztrát redukciós kezeléssel (SRT: Substrate Reduction Therapy) az irreverzibilis szövődmények megelőzhetőek.

Gaucher-kórban a leggyakoribb tünet a csontérintettség, lényeges történések a csont átépülésének elmaradása. Gaucher-kórban a hosszú csöves csontok (különösen a combcsont disztális része) nem megfelelően épülnek át, így a metaphysisek (a fellángolásokkal érintett szakaszok) rendellenesen szélesek. Ez *Erlenmeyer-lombik-deformitásként* (EFD-Erlenmayer flask deformity) manifesztálódik. A Gaucher-regiszter adatai alapján (1698 beteg adatai) a betegek 82%-ánál (ebből 94% az I. típusú Gaucher-kóros beteg) észlelhető radiológiai csonteltérés a kezelés megkezdése előtt. A fenti tünet független a szervérintettség súlyosságától és a legfontosabb életminőséget befolyásoló tényező. A csökkent csontdenzitás (BMD) gyakori a Gaucher-kóros betegekben, a nemtől és életkortól függetlenül, osteopenia és osteoporosis észlelhető. Gyakran előforduló tünet az *intermittáló vagy krónikus csontfájdalom*. Nem meghatározott, tompa, fokozatosan kialakuló fájdalom, amely önkorlátozó, 1-2 napig tartó rohamokban jelentkezik. A fennálló mechanikai eredetű fájdalmat kóros csonttörés vagy ízületi károsodás okozhatja. Csontkrízisek, osteonecrosis (AVN-avascular necrosis) szintén előfordulhat. A Gaucher-kór diagnózisa egy egyszerű differenciáldiagnosztikai tesztként használatos *vércsepp teszt* segítségével lehetséges, a diagnózis megerősítéséhez a β -glükózidáz enzim aktivitásának mérése szükséges a leukocitákban, illetve genetikai vizsgálat (GBA1 génmutáció vizsgálata).

Az ERT kezelés bevezetése szignifikánsan javította a Gaucher-kóros betegek szkeletális manifesztációit. A legtöbb adat az *imiglustattal* végzett tanulmányokból igazolja a fenti megállapítást, a kezelés megelőzi a súlyos szövődmények kialakulását, mint a csonttörés. Az ERT a viscerális tüneteket már a kezelés első évében javítja, a csontérintettség javulásához legalább 3 éves kezelésre van szükség. A csontdenzitometriával kimutatott csontsűrűség-csökkenés javulásához pedig legalább 8 év szükséges. Így tehát a kezelés minél előbbi elkezdése jobb kimenettel jár a csonttüneteket illetően, de a progresszió lassítására is képes.

Másik lehetőség az SRT kezelés, amely csökkenti a glükoszfinbolipid akkumulációt azáltal, hogy gátolja glükoszilceramil prekursor szintézisét. Az *elighustat* kezelés szignifikánsan javította a L-gerinc BMD-t egy fázis II. vizsgálatban.

18.2.2. Fabry-kór

A Fabry-kór egy progresszív, X-kromoszómához kötött öröklődő lizoszomális tárolási betegség, amelynek oka az α -galaktozidáz A enzim csökkent működése vagy hiánya. Az enzim hiánya miatt glikoszfinbolipidek, elsősorban a globotriaosylceramid (GL-3) halmozódik fel az erek falában, a szívizomsejtekben, a veseepithel sejtekben, a hátsó gyöki és autonóm idegrendszer ganglionjaiban. Prevalenciája 1:40 000. A betegség a férfiakat érinti, a nők tünetmentes hordozók vagy tüneteik enyhébbek. A diagnózis sokszor éveket késik, legújabb irodalmi adatok alapján átlagosan 15 évet. A betegség jellemzője a köldök alatt, a gluteális régióban, a comb felső részén megjelenő angiokeratoma, amely gyakran serdülőkorban jelenik meg. Típusos tünete az acroparaesthesia, amely a kéz és láb égő, zsibbasztó krónikus fájdalma, valamint a „Fabry-krízis”, hirtelen fellépő, égető, bénító hatású fájdalom, néhány perctől több napig is tarthat. A tüneteket a stressz, láz, fizikai megerőltetés, hőmérsékletváltozás provokálja. Ha a tüneteket láz is kíséri, gyakran gyorsult sülyedés észlelhető. Ezekben az esetekben a reumatoid arthritist, reumás lázat, Raynaud-szindrómát, szisztémás lupus erythematosust és a „növekedési fájdalmat” ki kell zárni. Az anhidrosis vagy hypohidrosis vezet a betegek jellegzetes meleg intoleranciájához. Egyéb tünetek a szemérintettség (corneahomályok), a proteinuria, veseelégtelenség, gasztrointesztinális tünetek, halláscsökkenés, tinnitus. Gyakori az osteopenia, sőt a súlyos osteoporosis is előfordul már fiatal korban is.

A diagnózis az egyszerű szárított vércsepp teszt alapján felvethető, majd az α -galaktozidáz aktivitás leukocytákban való mérésével, illetve genetikai vizsgálattal erősíthető meg.

A neuropathiás fájdalom kezelésére phenytoin, carbamazepine, gabapentin alkalmazható. Enzimpótló kezelés céljából *agalsidase alfa* adása javasolt, ha a diagnózist 16 éves kor felett állítják fel, egyéb esetekben a szignifikáns tünetek jelentkezése esetén (átlagosan 7–10 éves kor), hordozó nők esetén csak szervérintettség igazolódásakor.

18.2.3. Pompe-kór

A Pompe-kór az alfa-glikozidáz enzim hiánya vagy csökkent működése következtében kialakuló ritka 2-es típusú glikogéntárolási betegség. Incidenciája 1/40 000–1/146 000, bár a késői kezdetű betegségé nagyobb (1/60 000), mint

a klasszikus kórformáé. Az enzimet a GAA gén kódolja. A hiányzó vagy csökkent enzimaktivitás miatt a lizoszomális glikogén lebomlása gátolt, és a lizoszómában felhalmozódik a glikogén, a kóros glikogéntárolás a myocardiumban, a vázizomzatban, az erek és az emésztőrendszer simaizomzatában, májban, vesében, az idegrendszer sejtjeiben jellemző. Bár több szervben is kóros a glikogéntárolás, mégis a tünetek előterében az izomgyengeség áll.

A betegségnek három formája ismert. A klasszikus, infantilis korai csecsemő-kori forma súlyos, általában az első életévben halálhoz vezet; a nem klasszikus infantilis kezdetű forma, első és második életév között jelentkezik, átlagos 3 éves korig élnek az érintettek és a késői kezdetű juvenilis-felnőttkori forma. Az utóbbi forma általában 14–32 éves életkor között jelentkezik, de az anamnézisen már gyermekkorban is előfordulnak tünetek, mint az ügyetlenség sportolás, futás közben, scapula alata vagy a scoliosis. Jellegzetes tünetek futás, sport, lépcsőn járás, székéből / fekvésből való felállás, járás közben jelentkeznek. A légzészavar a betegek egy részében az első tünet, a betegek fekvve nem kapnak levegőt (orthopnoe), ébredési fejfájás és aluszékonyság az éjszakai szén-dioxid-retenció következtében fordul elő. A betegek egyharmada-fele légzéstámogatást igényel.

A leggyakoribb tünet a *Trendelenburg-járási* a paraspinalis, csípőövi izomzat parézise miatt, a csípőadductorok és a gluteusok a leggyengébbek, a törzsfeszítők és hasi izomzat gyengesége miatt lordosis, scoliosis alakul ki, gyakori a derékfájás (illetve a törzs egyensúlyát megtartandó, kicsit előretolt has). A fentiek miatt a betegek fáradékonyak, gyakori az alsó végtagi izomgörcs.

A betegség lefolyása változó, a korai kezdetű formák progresszívebb lefolyásúak. A késői kezdetű formákban a diagnózis késése átlagosan 7–10 év. A diagnózis a korai kezdetű formáknál a jellegzetes triász alapján (cardiomegalia, izomgyengeség, izomhipotónia) nem nehéz. A jellegzetes tünetek izomgyengeség, légzészavar esetén gondolni kell rá, laborparaméterek közül jellegzetes a CK enzim emelkedése, az aminoszterázok szintje és az LDH szintén emelkedhetnek a progresszióval. Gyanú esetén szárított vércsepp teszt elvégzése javasolt, pozitív esetben az enzimaktivitás mérése szükséges vérből, fibroblaszt kultúrából. Az enzimaktivitás a betegség prognosztikai faktora is, az infantilis formákban 1% alatti az aktivitás, a juvenilis formákban 1–10%, a felnőttkori esetekben 5–30% közötti. Pontos diagnózishoz genetikai vizsgálat szükséges (GAA gén mutáció). Differenciáldiagnosztika: metabolikus, endokrin, gyulladással, toxikus myopathiák, neuropathiák, alsó motoneuron betegség, a neuromuszkuláris junkció betegségei stb.

A betegség kezelésében elérhető az enzimpótló kezelés, 2003 óta alkalmazták a rekombináns alfa-glikozidáz enzimet (Myozyme) 20 mg/kg/2 hét dózis-

ban. Az ERT kezelés jelenleg a Pompe-kór minden formájában javasolt optimális időben, azaz infantilis formákban azonnal, míg a felnőttkori esetekben kifejezett tünetek vagy progresszió esetén. Kiegészítő kezelésként fizioterápia, légzőtorna javasolt.

18.2.4. *Ochronosis (alkaptonuria)*

A homogentizinsav-oxidáz enzim defektusa ritka, autoszomális recesszív öröklődésű betegség. Előfordulása 1:100 000. A homogentizinsav polimer formában a bőrben, porcban, sclerában rakódik le. A vizelettel választódik ki, állás során a vizelet sötét elszíneződését okozza (alkaptonuria). A porcban a kollagénhez kötődik, ez okozza a károsodást. Progresszív, degeneratív mozgásszervi folyamat.

Az alkaptonuria radiológiai manifesztációit gerinc- és extraspinalis érintettség okozzák. A gerincérintettség intervertebrális discus kalcifikáció (elsősorban az anulus fibrosus belső rostjaiban), osszifikáció, intervertebrális résszűkület vacuum fenoménnal, osteoporosis, csigolyakompresszió. A lumbális gerinc érintett először, majd a háti, illetve nyaki szakasz. A discusok progresszív osszifikációja csigolyafúziót eredményezhet, és esetenként bambusznádgerinchez hasonlíthat spondylitis ankylopoeticát utánozva; a sacroiliacalis ízületek is érintettek lehetnek, de nem ankylotizálnak. A kalcifikáció és osszifikáció extraspinalisan is jelen van (symphysis pubis, bordaporc, fülporc, inak, szalagok). Synovitis a vállakban, térdekben, csípőízületekben fordul elő leggyakrabban, a radiológiai elváltozások az osteoarthritishez hasonlíthatnak, bár osteophyták és subchondrális ciszták nem jellemzők. Ritkán rapid, progresszív destruktív perifériás arthropathia lehet jelen, az ízfelszín fragmentációjával. A terápia az osteoarthritis terápiájának felel meg.

Az alapbetegségnek effektív terápiája nincs, tirozinmentes diéta lassíthat a progressziót. Egyéb lehetőség az aszkorbinsav, nitisinone.

18.2.5. *Haemochromatosis*

A vasanyagcsere örökletes zavara (HFE gén, 6. kromoszóma), autoszomális recesszív öröklődésű kórkép, fokozott vasszívódás és a parenchymás sejtekben való lerakódás jellemzi. Primer, idiopathias és szekunder, szerzett formái ismeretek (haematológiai betegségek, porphyria cutanea tarda, krónikus C vírus hepatitis, alkoholos májbetegség).

A haemochromatosishoz társuló arthropathia radiológiai jellegzetességei degeneratív mozgásszervi eltérésekre jellemzők (50%), chondrocalcinosis (30%), diffúz osteoporosis lehetnek jelen. Az MCP ízületek, főleg a 2. és 3. a leggyakrabban érintett. A PIP, radiocarpalis ízületek és nagyízületek (váll, könyök, csukló,

csípő, térd, boka) és a gerinc is érintett. A betegségre karakterisztikus a csőr-szerű osteophyták jelenléte a metacarpus fejecsek radialis oldalán. Csuklóérintettség a betegek 30–50%-ában fordul elő. Az arthropathia progressziója lassú, ellentétben a CPPD arthropathiával. MRI-vizsgálattal a T1, illetve T2 súlyozott képeken csökkent intenzitással ábrázolódik a vas paramágneses tulajdonságának megfelelően. Laborleletekben a 45% feletti transferrin szaturáció és a 300 ug/L feletti szérum ferritin szint jellegzetes. A terápiában phlebotomia, kelátképzők (desferoxamin), diéta jönnek szóba. Főbb halálokok a májcirrhosis, hepatocelluláris carcinoma, cardiomyopathia.

18.2.6. Wilson-kór

A Wilson-kór autoszomális recesszív öröklődésű ritka kórkép, a réztranszport zavara (ATP7B gén mutáció). Előfordulás 1:30 000. Diagnosztikus értékű a cornea Kayser–Fleischer-gyűrű, májfibrózis, majd -cirrhosis, központi idegrendszeri tünetek.

A Wilson-kór radiológiai jellegzetességei magukban foglalják az osteopeniát, arthropátiát és chondrocalcinosis (térdek). Az osteopenia leginkább a kéz-, illetve lábkisizületeken, illetve gerincen van jelen. Osteomaláciát, angolkór kialakulását szintén közöltek, valamint növekedési retardációt, pszeudofrakurákat. Subchondrális csontfragmentáció, cisztaképződés, kortikális irregularitás jellemző, leggyakrabban a váll-, könyök-, csukló-, kéz- és térdizületeken, perios-tealis csontformáció az inak és szalagok tapadásánál. A subchondrális csont irregularitása karakterisztikus „ecset” megjelenést kölcsönözhet.

Laborleletekben jellemző a szérumban alacsony réz- és cöruoplazminsint, vizeletben fokozott a rézürités. Terápiában kelátkötők (D-penicillamin [250–1500 mg], trientin), diéta, előrehaladott állapotban májtranszplantáció jönnek szóba.

18.3. Egyéb határterületi ritka kórképek

18.3.1. Recidiváló (relabáló) polychondritis

A recidiváló polychondritis ritka immunmediált szisztémás betegség, amelyre a porcszövet visszatérő, destruáló gyulladása jellemző, elsősorban a fület, a laryngobronchialis porcot érinti. Az esetek 30%-ában más szisztémás autoimmun betegséggel társul, leggyakrabban RA-val. Incidenciája 3,5/1 000 000 az USA-ban. Általában az 5. évtizedben jelentkeznek, a nő:férfi arány 1:3. HLA-DR4 jelenléte prediszponál a betegségre. II., IX., XI. típusú kollagénellenes antitestek mutathatók ki, egyéb target antigén a matrillin-1 és a COMP (cartilage oligomeric matrix

protein), továbbá a porcdestrukcióban a degradatív enzimek szerepe is valószínűsíthető.

Klinikum: A betegség általában hirtelen jelentkező általános tünetekkel indul (láz, asthenia, fogyás, hepatomegalia, lymphadenomegalia) és a chondritis megjelenése hónapokat, éveket késhet. Fülporc-chondritis a fő manifesztáció. Az akut rohamok során fájdalom, nyomásérzékenység, duzzanat, melegség jelentkezik, mely a fül lágyrészeit megkíméli. A rohamok spontán, terápia nélkül is oldódhatnak napokon belül, de visszatér a betegség, és általában maradványtünetekkel gyógyul.

A *nyeregorr deformitás* típusos, főleg nőkben progresszíven fejlődhet ki akut előzmény nélkül. A laryngealis chondritis felelős a rekedtségért és az aphoniáért, a thyreoid porc feletti nyomásérzékenységért és belégzési stridorért. Subglotticus stenosis főleg nőkben fordul elő és tracheosztómia elvégzését igényelheti. Tracheobronchiális manifesztációk (köhögés, mellkasi fájdalom, expiratorikus dyspnoe, gyakori infekciók) is előfordulnak, de ezek nem specifikus tünetek. Manifesztálódhat izolált alsó respiratorikus traktus érintettséggel a betegség, ilyenkor szekunder tracheobronchomalacia következményeként jelentkező állandó stenosis, illetve a porc kollapszusa halálhoz vezethet.

Arthralgia, nem erozív, nem deformáló oligo-, polyarthrit is előfordulhat, általában szeronegatív. Aszimmetrikus, a könyökök, csuklók, MCP és PIP ízületek, térdek, bokák és parasternális ízületek érintettek. Tenosynovitis és egyéb paraartikuláris manifesztáció is gyakori. Szemtünetek gyakran fordulnak elő vagy primeren, vagy Sjögren-szindrómával asszociáltan.

Rekurrens episcleritis / scleritis (nekrotizáló) vagy conjunctivitis gyakoribb, de keratitis és uveitis is előfordul. Retina vasculitis, n. opticus neuropathia lehet jelen. Amennyiben kifejezett proptosis jelentkezik granulomatosus polyangiitist és lymphomát ki kell zárni a háttérben. Audiovestibularis manifesztációként vasculitis okozta neuroszensoros léziók következtében hirtelen kezdetű, uni- vagy bilaterális, változó mértékű halláskárosodás jelentkezik, fülzúgás, szédülés, amely azonnali nagy dózisú kortikoszteroid adásával visszafordítható.

Bőrmanifesztációk: orális aphthosis, csomók, purpura, papula, steril pustulák, livedo reticularis, ulcerációk, necrosis lehet jelen.

Szövettanilag leukocytoklasztikus vasculitis és thrombosis láthatók. Ezek gyakran myelodysplasiával társultan fordulnak elő, és Behçet-kórhoz hasonló tünetek jelentkezhetnek.

A diagnózis McAdam és munkatársai javaslata (amelyet később Damiani és Levine módosítottak) alapján a 6 klinikai jellemzőből 3 jelenléte esetén felállítható (fülporc chondritis, nem erozív polyarthrit is, orrporc chondritis, szemészeti

tünetek, laryngotracheális porc chondritis, cochlearis és / vagy vestibularis érintettség). A gyulladásos laboratóriumi paraméterek pozitivitása, a II. típusú kollagén elleni antitest jelenléte, illetve a szövettani vizsgálat megerősíti a diagnózist. A terápia alapját NSAID-ok, dapson (50–200 mg), kortikoszteroidok (30–60 mg/nap) képezik. Kortikoszteroid spóroló szerként egyéb immunoszuppresszív szerek (cyclophosphamid, azathioprin, cyclosporin-A, methotrexat, leflunomid, mycophenolate mofetil, minocyclin), plazmaferezis alkalmazhatók. Néhány esetet közöltek a TNF- α -gátlók (etanercept, infliximab, adalimumab), anakinra (IL-1R elleni monoklonális antitest) alkalmazásáról egyéb terápiákra refrakter esetekben.

18.3.2. Sarcoidosis

Világszerte minden etnikai csoportban, nemben és korban előfordul. A diagnózis legtöbb esetben 20–50 éves kor között történik, enyhe női predominancia van, mind gyermekkori és időskori esetek is előfordulnak. Prevalencia 10–40/100 000. Az etiológia ismeretlen, genetikailag fogékony egyedekben környezeti antigének vezetnek a betegség kialakulásához, a T helper 1 (Th1) sejtek által mediált celluláris immunválaszhoz. El nem sajtosodó granuloma-képződéssel jár, melyek spontán gyógyulnak, vagy maradványtünetként fibrosis alakul ki.

A klinikai megjelenés diverz, az aszimptomatikus betegségtől az akut lázas megbetegedéssel, súlyos szervi elégtelenséggel, szisztémás tünetekkel (fáradékonyság, láz, fogyás) járó formáig. Gyermekekben ritka, de juvenilis idiopathiás arthritist utánozhat.

Bármely szervet érintheti az adott szerv érintettségének megfelelő tünetekkel. A betegek több mint 90%-ának pulmonális érintettsége van. A mellkasröntgen alapján 4 stádiumot különítünk el, bilaterális hilaris lymphadenopathia (BHL), interstitialis, illetve alveolaris infiltrátumok, nodulusok jelenlététől függően. A betegség lefolyását tekintve akut és krónikus formákat különítünk el. Bőrléziók főleg a krónikus formákban plakkok, csomók vagy lupus pernio formájában jelentkezhetnek. Szemészeti szövődmények, mint krónikus uveitis, cataracta, glaucoma, keratoconjunctivitis sicca, akut iritis, conjunctivitis is gyakoriak. Aritmia előfordulhat a granulomatosus kardiális érintettség következtében.

Gyakori mozgásszervi szövődmények adják reumatológiai jelentőségét. Akut esetben szimmetrikus arthralgia vagy arthritis jellemzi, elsősorban nagyízületeket érint (könyök, csukló, térd, boka), de bármelyik ízület érintett lehet. *Sarcoid dactylitis*, csukló tenosynovitis jelentkezhet, súlyos esetekben az ízületi érintettség deformitáshoz, ankylosishoz vezethet. Gyakran erythema nodosum társul hozzá. Az akut arthritis, erythema nodosum, BHL triásza alkotja a *Löfgren-*

szindrómát. Osteopenia, osteoporosis gyakran észlelhető, amelyben szerepe van egyrészt a granulomák által indukált osteoclast aktivációnak, másrészt iatrogén is lehet a kortikoszteroid-terápia következtében. Csontléziók 3–13%-ban fordulnak elő, ezek aszimptomatikusak, bilaterálisak.

Az aszimptomatikus myopathia gyakori, a szimptomatikus kevesebb mint az esetek 0,5%-ában fordul elő. Ritkán a légzőizmok és szemizmok is érintettek lehetnek. Ritkább szövődmények a neurogranulomatosis, myelopathia, craniális neuropathia és encephalopathia. Szisztémás vasculitis ritka, de súlyos lehet, köztük eseteket Takayasu-arteritisszel, hiperszenzitív vasculitisszel, polyarteritis nodosával, mikroszkópos polyangitisszel és eosinophil polyangiitisszel társultan.

A diagnózis főleg a klinikai és radiológiai képen és biopsziás mintavételen alapul. A synoviális folyadék vizsgálata lymphocytosist és emelkedett összfehérjét mutat. A synoviális biopszia enyhe synovitist mutathat, gyakran granulomák nélkül. Anaemia, leukopenia, thrombocytopenia lehet jelen, a betegek 20%-ában hypercalcaemia, hypercalciuria, emelkedett májenzimek jellemzőek. A szérum angiotenzin konvertáló enzim (ACE) aktivitás gyakran emelkedett, mely segíti a diagnosztikát. Gallium 67 citrát scan vizsgálattal könny- és nyálmirigy-érintettségét igazolhatunk.

A terápia alapját NSAID-ok képezik. Amennyiben súlyosabb tüdőfolyamat van, illetve extrapulmonális granulomatosis kortikoszteroidokat alkalmazunk 1–2 évig, illetve egyéb immunszuppresszív szereket (methotrexat, cyclophosphamid, azathioprin, chlorambucil, cyclosporin-A, chloroquin, hydroxychloroquin). Colchicin adása arthritisben hatásos lehet, TNF- α antagonisták (etanercept, infliximab) alkalmazásával kevés adat van. Immunszuppresszív terápiára refrakter esetekben tüdőtranszplantáció jön szóba.

A prognózis az akut formában jó, a tünetek spontán visszafejldnek, relapszus előfordulhat, de jóval ritkábban, mint a krónikus formában, amely gyakran perzisztál.

18.3.3. Sweet-szindróma

A neutrophil dermatózis a neutrophil granulocyták által okozott epidermális és / vagy dermális infiltráció, vasculitis jelenléte nélkül. Nem gyakori betegség, női predominancia jellemzi (4:1).

Patogenezeise ismeretlen. Hiperszenzitív reakcióra utal az alábbiakkal való összefüggés:

- infékciónkkal, vakcinációnkkal (Streptococcus, Mycobacterium, Yersinia, Typhus, Salmonella, CMV, HIV),
- autoimmun betegségekkel (RA, SLE, MCTD, Hashimoto-thyreoiditis, Sjögren-szindróma, Behçet-kór),

- gyulladásoos bélbetegséggel, malignitással (akut myeloid leukaemia, lymphoproliferatív betegségek, szolid tumorok, genitourináris traktus, emlő- és gasztrointesztinális traktus),
- gyógyszerekkel (G-CSF, lithium, furosemid, hydralazin, fogamzásgátlók, minocyclin, azathioprin, imatinib, borteozomib, trimethoprim-sulfamethoxazole).

Jelenleg a citokin diszregulációnak tulajdonítanak központi szerepet (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF és IFN- γ).

Általános tünetek, intermittáló láz a betegek 40–80%-ában fordul elő. Klinikailag multiplex vagy lokalizált erythemás, lilás papulák, vesiculopustulák, plakkok, csomók, fekélyek jellemzik. Leggyakrabban az arcon, nyakon, felső végtagokon fordulnak elő, főleg a kézhatón. Orális léziók a betegek 3–30%-ában fordulnak elő. Az alsó végtagokon erythema nodosumhoz lehet hasonló, főleg a ritka subcutan változatban.

Szemtünetek között conjunctivitis, episcleritis, iridocyclitis jelentkezheth. A betegek $\frac{1}{3}$ -ában arthralgia, arthritis, myalgia fordul elő. Az arthritis szimmetrikus, nem erozív, főleg a könyökök, csukló, kéz- és lábujj ízületek, térd, bokák, érintettek. Belső szervi tünetként neutrophil alveolitis, steril osteomyelitis, akut veseelégtelenség, splenomegalia, lymphadenomegalia, máj- és hasnyálmirigy érintettség, neurológiai, pszichiátriai tünetek lehetnek jelen.

Szövettanilag diagnosztikus eltérés a perivascularis neutrophil infiltráció vasculitis hiányával. Szekunder vasculitis is jelen lehet, de ez nem gyakori. A diagnosztikai kritériumok alapján a betegeknek 2 fő (a tipikus bőrléziók hirtelen kezdete és a hisztopatológiai kritérium) és 2 minor (láz, arthralgia, conjunctivitis, malignitás, leukocytosis, jó válasz szisztémás szteroidokra, de antibiotikumra nem) kritériumot kell teljesíteni.

A standard terápia alapját a kortikoszteroidok képezik (40 mg/nap), fokozatosan leépítve, NSAID-ok, dapsone, colchicin, cyclosporin, doxycyclin, clofazimin hatásos lehet. Relapsus a betegek 20–30%-ában következik be.

18.3.4. Paraneoplasiás szindrómák

A paraneoplasiás szindrómák számtalan reumatológiai kórképet utánozhatnak. A fő anatómiai lokalizációk alapján artikuláris, muszkuláris, kután, vaszkuláris és egyéb típusú paraneoplasiás tüneteket különíthetünk el, ezek közül csak a legjelentősebbeket említjük. A más kórkép formájában jelentkező paraneoplasiák általában utánozzák a klasszikus képet, de terápiarezisztensek.

A paraneoplasiás reumatológiai betegségeket a következők szerint csoportosíthatjuk:

Autoimmun kötőszöveti betegségek

- Polymyositis, dermatomyositis
- Lupusszerű szindróma
- Sclerodermaszerű szindróma
- Későn induló Raynaud-betegség

Arthritisek

- Hypertrophiás osteoarthropathia (szekunder)
- Carcinoma polyarthritis (RA-szerű betegség)
- Rekurráló polychondritis
- RS3PE szindróma
- Palmaris fasciitis és polyarthritis

Vasculitisek

- Atípusos polymyalgia rheumatica
- Erythema nodosum
- Cryoglobulinaemiás vasculitis

Bőr- és izombetegségek

- Dermatomyositis
- Lambert–Eaton-szindróma
- Palmaris fasciitis
- Panniculitis
- Eosinophil fasciitis

Anyagcsere betegségek

- Köszvény
- Algodystrophia (Sudeck-atrophia)
- Metasztatikus hypercalcaemia

A *carcinoma polyarthritis* (RA-szerű paraneoplasia) a tumoros betegek 7–10%-ában jelentkezik, általában 50 év felett, általános tünetekkel, de nem a tumor direkt inváziója vagy metasztázis okozza. Az etiopatogenezisben a tumor elleni immunválasznak van valószínűleg szerepe. Számtalan megjelenési formája lehet. Utánozhat rheumatoid arthritist, de általában szeronegatív, aszimmetrikus, nem erózív, elsősorban alsó végtagi érintettséggel, és a kéz kisízületeit megkíméli. Leggyakrabban emlő-, vastagbél-, tüdő- és petefészekdaganathoz, és

lymphoproliferatív betegséghez társul. Lymphoproliferatív betegségekben az artikuláris tüneteket okozhatja a synovium lymphomás infiltrációja is, ez ritka, főleg T-sejtes lymphomákban fordul elő. A synoviális folyadékban atípusos lymphocyták lehetnek jelen. Terápiában az adott tumornak megfelelő kezelés, tüneti terápia, NSAID-ok, lokális kortikoszteroid készítmények adása jön szóba.

A *benignus oedemás polysynovitis* (RS3PE) ritka betegség, elsősorban az MCP ízületeket és csuklókat érinti, szeronegatív, destruktív. Az etiológia tisztázatlan, társulhat T-sejtes lymphomákhoz, myelodysplasiás szindrómához, szolid tumorokhoz (adenocarcinoma). Szisztémás tünetek, láz, fogyás és kortikoszteroidokra adott jó válasz jellemzi.

18.3.5. *Hypertrophias osteoarthropathia (HOA)*

A prevalencia nem ismert. Férfi predominancia jellemzi (9:1). A primer forma autoszomális dominánsan öröklődik, az első életévben és serdülőkorban jelentkezik (pachydermoperiostosis). Periostosis, dobverőujj, arcbőr-, skalpmegvastagodás, seborrhoea, és hyperhydrosis jellemzi. Familiáris esetek is előfordulnak. A szekunder formák izolált dobverőujj formájában manifesztálódhatnak, illetve jelen lehet a betegség teljes spektruma is (18.3. táblázat).

A HOA jellemzője az excesszív kollagén depozíció, endothelsejt-aktiváció, vascularis proliferáció, oedema és újsont-képződés főleg disztálisan a csöves csontokban. A patogenezisben szerepet játszó tényezők még a megakaryocytáknak a tüdőkapillárisokban történő fragmentálódása, illetve a perifériás vaszkulaturában lokális növekedési faktorok felszabadulása (VEGF, PDGF).

Gyakran aszimptomatikus. Amennyiben tünettél jár az alsó végtagokban és a csöves csontok felett jelentkezik elsősorban a fájdalom. Gyakori a nagyízületi synovitis, a synoviális folyadék nem gyulladós jellegű. Körömágy-bőr hypertrophia kísérik, de az arcon, nagyobb csöves csontok és ízületek feletti bőr hypertrophijája is jellemzi. A leggyakoribb klinikai manifesztáció a dobverőujj óraüveg körömmel. A dobverőujj lehet uni- vagy bilaterális és számos betegségben előfordulhat. Nincs specifikus laboratóriumi eltérés. Kéz- és lábfelevétel acroosteolysis és periostitis mutathat, a csöves csontok kortikálisának irreguláris vagy reguláris megvastagodásával. Erózió és ízrésszűkület nem jellemző.

Az aszimptomatikus esetek nem igényelnek kezelést. A NSAID-ok néha hasznosak a tünettél járó betegségekben. Esetriportok sugallják, hogy octreotid vagy pamidronát adásával jelentősen csökkenthető a fájdalom. Szekunder esetekben az ok (IBD, infektív endocarditis, tumor) megszüntetésével a tünetek azonnal regrediálnak.

18.3. táblázat. A hypertrophiás osteoarthropathia etiológiai tényezői

Unilaterális	Hemiplegia, ductus Botalli persistens, aneurysma
Bilaterális	<p><i>Tüdőbetegségek:</i> cystikus fibrosis, tüdőfibrosis, primer és szekunder tüdőtumrok, tüdő- és pleurális infekciók, pleuratumrok</p> <p><i>Szív-érrendszeri betegségek:</i> cyanosissal járó szívbetegségek, infektív endocarditis</p> <p><i>Gyomor-bélrendszeri betegségek:</i> májcirrhosis, hepatocelluláris carcinoma, nyelőcső és vékonybél malignus tumorai, gyulladós bélbetegségek, polyposis</p> <p><i>Egyéb:</i> malignitások, POEMS-szindróma, reumás betegségek, thymoma, AIDS, thalassaemia</p>

18.3.6. Diabeteses és neurogén arthropathia, DISH

A diabetes mellitusnak számos ízületi manifesztációja lehet, a kéz fontos célpontja ezeknek a komplikációknak. A „stiff-hand” szindróma (cheiroarthropathia) hátterében a bőr, erek, periarticularis struktúrák extenzív glikozilációja áll, illetve a csökkent kollagén eltávolítás, mely vastag, rugalmatlan szövetet, a kéz kis ízületek (MCP, PIP) flexiós kontraktúráját eredményezi, mely sclerodermához hasonlíthat. Kellemetlen, de nem okoz munkaképtelenséget. A betegség tartammal súlyosbodik, illetve kialakulása összefüggésben van a hiperglikémia mértékével.

Prediktív értékű a vese-, retina és egyéb komplikáció, a betegek 30%-ában fordul elő késői manifesztációként. Dupuytren-kontraktúra előfordulhat „stiff-hand” szindrómával társultan vagy önállóan, de az előzővel ellentétben a betegség korai időszakában jelentkezik, a prevalencia 30%. Az úgynevezett ravasz kéz szintén gyakori fájdalmas komplikáció, oka a flexor inak tenosynovitis. A vállak adhezív capsulitis calcifikáló tendinitissel vagy anélkül, valamint reflex szimpatikus disztrófia szintén előfordul. Néha rekurrens fájdalmas tendinitis és bursitis alakul ki. Carpalis-alagút-szindróma 25%-ban fordul elő, főleg azokban a betegekben, ahol perifériás neuropathia van jelen. Éjszakai paraesthesia gyakori, fontos a korai felismerés a thenar izomatrófiájának megelőzése érdekében.

Diffúz idiopathiás skeletális hypertostosis (DISH) főleg 2. típusú diabetesben fordul elő. Jellemzője osteophyta képződés juxtaarticulárisan, az axiális szkeleton érintettsége, SPA-hoz hasonló gerinc mobilitás beszűkülés előfordulhat. Arra vonatkozóan kevés adat van, hogy a jól kontrollált diabetes mennyire lassítja a progressziót. Osteomyelitis gyakori probléma a perifériás szenzoros neuropathia következtében a nyomásnak kitett helyeken ulcusok keletkeznek. A betegek a perifériás neuropathia miatt sokszor csak előrehaladott osteomyelitis kifejlődése esetén jelentkeznek az orvosnál. Az infekciózus szövödmények lelkiismeretes lábapolással és a beteg megfelelő felvilágosításával elkerülhetők.

A *Charcot-arthropathia* a bokát, illetve lábközépcsontokat érinti. Hirtelen kezdet jellemzi duzzanattal, radiológiaiag csontfragmentációt látunk dezorganizációval. Oka a centrális és perifériás beidegzés zavara következtében kialakuló lokális mikrocirkuláció zavara és atrophijája. Háromfázisú csontscan és MRI-vizsgálat segít a diagnózisban. A terápiában nyugalomba helyezés, tehermentesítés, kalcitonin, biszfoszfonátok adása jön szóba, előrehaladott esetekben arthrodesis, illetve totál endoprotézis (TEP) műtét.

18.3.7. Endokrin kórképek reumatológiai vonatkozásai

A *Graves–Basedow-kór* és a *Hashimoto- (krónikus lymphocytás) thyroiditis* kapcsolata jól ismert az egyéb immunreumatológiai kórképekkel. Hashimoto-thyroiditisben gyakori az arthralgia, a szimmetrikus polyarthrititis. A synoviális folyadék nem gyulladós, viszont magas a hialuronsav tartalma. A carpalis-alagútszindróma gyakori. A betegek 25%-ában myopathia észlelhető, de CK-emelkedés nem kíséri. A pretibiális myxoedema a pretibiális régióban fájdalommentes lilás rózsaszín csomók jelenléte, mérete változhat 1 cm-es csomóktól konfluáló lézióig. Oka a hialuronsav akkumulációja a bőrben, és sclerodermát vagy morpheát utánozhat.

A hyperthyreosisnak, aminek egyik leggyakoribb oka a *Graves–Basedow-kór*, számtalan muszkuloszkeletális vonatkozása van. A leggyakoribb az osteoporosis, gyakran iatrogén eredetű. Onycholysis, dobverőujj, mint a thyroid acropachy (pretibiális myxoedema és ophthalmopathia) részjelensége, egy ritka manifesztáció: periostitis az MCP ízületek körül és az ujjak lágyrészeinek megvastagodása. Proximális myopathia gyakran van jelen, gyorsan javul az euthyreoid állapot elérésével. A vállak adhezív kapszulitise szintén jelen lehet.

A *Cushing-kór* oka a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg-tengely érintettsége következtében kialakuló kortizoltúlsúly (hypophysis basophil tumor, ectopiás ACTH termelő tumor, mellékvesekéreg adenómája, hyperplasia). A iatrogén Cushing-szindróma gyakoribb. Osteonecrosis gyakori késői komplikáció, hónapokkal, évekkel a terápia megkezdése után manifesztálódik, rövid tartamú vagy intermittáló nagy dózisú kortikoszteroid adása mellett is jelentkeznek. Ezért fontos a legalacsonyabb kortikoszteroid-dózis alkalmazása, amellyel az alapbetegség még remisszióban tartható. Sztteroid myopathia elsősorban primer vagy szekunder inflammatorikus myopathiákban fordul elő. Jellegzetessége, hogy súlyosabb a medenceöv-izomzatban, a beteg adott esetben ágyhoz kötött lehet, fokozatosan, de hirtelen is kialakulhat, myalgia is jelen van. A biopszia II. típusú rostatrófiát mutat, a necroenzimek normálisak. Elsősorban a hosszú hatású és fluorozott származékok veszélyesek ebből a szempontból. Javulásig, amennyiben

lehetséges, a kortikoszteroidot célszerű elhagyni, hetekbe, hónapokba telhet az izomerő visszatérése. Osteopenia-, porosis gyorsan alakul ki, dózisfüggő, ezért ezeket a betegeket kalcium és D₃-vitamin profilaxisban kell részesíteni, adott esetben calcitonin, biszfoszfonátok adásával. Arthralgia lehet jelen, leginkább a térdekben, nagy dózisú kortikoszteroid indításánál. Terápiában az etiológiától függően transzspheenoidealis műtét, irradiáció, adrenalectomia, kemoterápia jönnek szóba.

Az *acromegaliát* a hypophysis növekedési hormont termelő adenomája okozza. Evidencia van arra nézve, hogy növekedési hormonnal kezelt idősokban nő az izomtömeg, és egyes esetekben a csontdensitás is. A növekedési hormon nocturnális pulzusokban termelődik, és stimulálja a hepatocytákban a somatomedin C, illetve inzulinszerű növekedési faktor termelését. A somatomedin C-nek különböző hatásai vannak a szövetekre, az osteocytákra, chondrocytákra és a fibroblastokra is hat.

Az acromegalia alattomos kezdetű kórkép, gyakran évekkel késik a diagnózis. Carpalis alagút-szindróma a betegek felében fordul elő, és korai manifesztációnak számít. Raynaud-jelenség szintén előfordul a betegek 1/3-ában a disztális artériák lágyrész okozta kompressziója miatt. Korai térdet, csípőt és gerincet is érintő osteoarthritis alakulhat ki (porckorong kiszélesedése, diffúz lumbális gerinctáji fájdalom jellemzi, nyugalomban és terhelésre is egyaránt jelentkezhet). A hypertrophiás porcban fissurák keletkeznek, a szalagok megnyúlnak. A temporomandibuláris, kéz-, lábkisízületek szintén érintettek lehetnek, a végtagok megnagyobbodásának oka a porc megvastagodása és lágyrész-proliferáció.

Korai radiológiai vizsgálatok az ízületi rés kiszélesedését mutatják. Később az elváltozások elkülöníthetetlenek az idiopathiás osteoarthritis-től. A legtöbb beteg esetén proximális izomgyengeség is van, mely korai tünet lehet, ugyanakkor a CK és LDH normálisak. Biopszia gyulladást nem igazol, de izomrostátmérő-variabilitás előfordulhat.

Néhány beteg javul az adenoma sebészi kezelése, transzspheenoidealis rezekciója vagy irradiációja, illetve szomatostatin analóggal (octreotide, lanreotide) való kezelés után. Újabban a növekedési hormon receptor elleni monoklonális antitest pegvisomant néven elérhető a terápiában.

18.3.8. Hematológiai kórképek reumatológiai vonatkozásai

A *haemophilia A* a VIII., a *haemophilia B* a IX. alvadási faktor hiánya, X-kromoszómához kötött recesszív öröklődésű kórkép. Kizárólag férfiakban jelentkezik, a heterozigóta nők tünetmentes hordozók. A hemofiliásokban észlelt arthropátia

oka az ismétlődő intraartikuláris bevérzések (hemarthros) destruktív hatása és a következményes synovitis, amit a mai profilaktikus faktorpótlás miatt egyre ritkábban látunk.

Elsősorban a könyökök, térdek, bokák érintettek. A synovium megvastagszik, színe barnás lesz a hemosziderint fagocitáló makrofágok jelenlétének köszönhetően. Késői következmények: komplett ízületi destrukció eróziókkal, ízületi résszűkülettel, ízületi instabilitással. Az MRI segíthet a diagnózisban. A terápia alapját humán rekombináns faktorpótlás mellett gyógytorna, fizioterápia, a kontraktúrák oldása jelenti. Krónikus synovitis esetén radiosynoviorthesis jön szóba.

A *sarlósejtes anaemia* öröklött betegség, abnormális hemoglobin (HbS), sarló alakú vörösvértestek jellemzik, krónikus hemolitikus anaemia tüneteiben nyilvánul meg.

Klinikailag anaemia, szöveti ischaemia jellemzi, a fokozott intraosseális nyomás következtében a femurfej, illetve csigolyatestek aszeptikus necrosis, szekunder osteoarthritis alakulhat ki. Dactylitis, synovitis jelen lehet már 6 hónapos kor körül, aminek az oka a kis kéztőcsontok infarktusa, az ujjnövekedés is károsodhat. Krónikus eróziós synovitis is kialakulhat a csuklóknban, MCP ízületekben. A betegség hajlamosít az enkapszulált kórokozók által okozott osteomyelitisre (*Salmonella*, *S. aureus*).

A thalassaemiák oka legalább egy globin polipeptidlánc csökkent termelődése. A β -thalassemia autoszomális domináns öröklődésű kórkép, a β -globin lánc károsodott termelésének a következménye, α -globin lánc túlsúlyt eredményezve, amely nem képes stabil tetramer képzésére.

Thalassaemia minorban mono-, illetve oligoarthritis alakulhat ki. A synoviális folyadék egyik esetben sem gyulladáshoz vezet. Specifikus kezelést nem igényel. A súlyos thalassaemia majorban osteopenia, patológiás törések alakulnak ki, illetve jellegzetes „kefekoponya”, amely a csontvelőnek a corticalisba való betérésének a következményeként alakul ki.

Hyperuricaemia gyakran van jelen mindegyik kórképben a fokozott vörösvértest pusztulás következtében, a transzfúziók miatt haemochromatosishoz hasonló arthropathia alakulhat ki. A terápiában transzfúziók, splenectomia, kelátkötők jönnek szóba.

Irodalom

1. Beighton, P., De Paepe, A., Steinmann, B., Tsipouras, P., Wenstrup, R. J.: Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*, 1998; 77: 31–37.
2. Borgia, F., Giuffrida, R., Guarneri, F., Cannavo, S. P.: Relapsing polychondritis: an updated overview. *Biomedicines*, 2018; 6: 84.
3. Brúgós B.: Ritka mozgásszervi kórképek. In Szekanecz Z., Nagy Gy. (szerk.): *Reumatológia*. Medicina, Budapest, 983–994.
4. Cohen, P. R.: Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.*, 2007; 2: 1–28.
5. Germain, D. P.: Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 30.
6. Illés Zs., Trauninger A.: Pompe-kór I. rész. A betegség pathogenezeise és klinikuma. *Ideggyógyászati Szemle*, 2009; 62: 231–243.
7. Illés Zs., Várdi-Visy K.: Pompe-kór II. rész. A betegség enzimpótló kezelése és terápiás megközelítése. *Ideggyógyászati Szemle*, 2009; 62: 299–307.
8. Judge, D., Dietz, H.: Marfan's syndrome. *Lancet*, 2005; 366: 1965–1976.
9. Loeys, B., Dietz, H. C., Braverman, A. C., Callewaert, B. L., De Backer, J., Devereux, R. B., Hilhorst-Hofstee, Y., Jondeau, G., Faivre, L., Milewicz, D. M., Pyeritz, R. E., Sponseller, P. D., Wordsworth, P., De Paepe, A. M.: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.*, 2010; 47: 476–485.
10. Martos-Morino, G. A., Calzada, J., Couce, M. L., Argente, J.: Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *Anales de Pediatría*, 2018; 88: 299–356.
11. Mistry, P., Belmatoug, N., vom Dahl, S. et al.: Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am J Hematology*, 2015; 90: S6–S11.
12. Mistry, P., Capellini, M., Lukina, E. et al.: A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematology Educational Material, Consensus Conference*, 2011; 86(1): 110–115.
13. Pascart, T., Richette, P., Flipo, R. M.: Treatment of Nongout Joint Deposition Diseases: An Update. *Hindawi Arthritis*, 2014; 1–8.
14. Sergent, J. S.: Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. In Firestein, G. S., Budd, R. C., Harris, E. D. Jr., McInnes, I. B., Ruddy, S., Sergent, J. S. (eds): *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2009; 1833–1840.

15. Shaker, J. L., Albert, C., Fritz, J., Harris, G.: Recent developments in osteogenesis imperfecta. *F1000 Faculty Rev.*, 2015; 4: 681.
16. Shariatmaghani, S., Salari, R., Sahebari, M., Shalchiantabrizi, P., Salari, M.: Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis: A review article. *Curr Rheumatol Reviews*, 2019; 15: 83–89.
17. Sheper, M. C., de Vries, J. E., Verbunt, J., Engelbert, R. H. H.: Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge. *J of Pain Research*, 2015; 8: 591–601.
18. Szekanecz É., András Cs., Kiss E., Tamási L., Szántó J., Szekanecz Z.: Reumatológiai kórképek és tumorok: paraneoplasziás szindrómák. *Lege Artis Medicinae (LAM)*, 2006; 16: 749–756.
19. Tamási L.: Anyagcsere és endokrin kórképek. In Szekanecz Z., Nagy Gy. (szerk.): Reumatológia. Medicina, Budapest, 907–922.
20. Valentino, L. A.: Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost.*, 2010; 8: 1895–1902.

19. Társbetegségek reumatológiai kórképekben

SZEKANECZ ZOLTÁN

19.1. Bevezetés

Reumatológusként mindennap találkozom azon, a közvélemény körében, de sajnos a szakmában és a döntéshozók között is elharapózott téveszmével, hogy az arthritisek nem túl súlyos, fájdalmat ugyan okozó, de az életet nem veszélyeztető állapotok. Az elmúlt évtizedben nagyobb figyelem fordult a társbetegségek és azok kutatása felé. Kiderült, hogy például a rheumatoid arthritises (RA) betegek 3–6 évvel rövidebb ideig élnek egészséges embertársaiknál. A megnövekedett halálozás 25–50%-áért a cardiovascularis (CV) betegségek a felelősek. A szisztémás gyulladással járó betegségekben, így RA-ban is, felgyorsult (akcelerált) atherosclerosis alakul ki, ez felelős a megnövekedett mortalitásért. A gyulladással járó kórképekhez gyakran másodlagosan csontvesztés, osteoporosis társul, amelynek kialakulásában a hagyományos tényezők mellett a gyulladással járó mediátorok játszanak kiemelt szerepet. Feltétlenül meg kell említenünk azt is, hogy a krónikus autoimmun-gyulladással járó reumatológiai kórképekben megnő a szekunder daganatok gyakorisága is. Ismert továbbá, hogy a tartósan fennálló, „alulkezelt” gyulladás megnövelheti az amyloid fehérjék képződését, szöveti lerakódását, elsősorban az AA amyloidosis kialakulását, utóbbi pedig gyakran súlyos, halálos, senyvesztő betegség. A gyulladással járó kórképek gyakran járnak pszichiátriai társbetegségekkel, így depresszióval és kognitív zavarokkal. Ezek a kórképek nemcsak gyakrabban fordulnak elő a gyulladással járó autoimmun kórképekben, hanem felgyorsult (akcelerált) lefolyást is mutatnak. Így az ilyen betegekben sokszorosára megnő a CV és a daganatképződési rizikó, és egy év alatt a csontállomány jóval nagyobb része vész el, mint az általános populációban.

Összességében a reumatológia valóban interdiszciplináris szakma, és a reumatológusoknak szoros kapcsolatban kell állniuk a társszakmákkal. (Erre már utaltunk a jegyzet 1. fejezetében, amikor a konzíliumokról volt szó.) Ebben a fejezetben, természetesen csak nagy vonalakban, bemutatjuk a reumatológia főbb határterületeit, elsősorban az arthritisekhez és szisztémás autoimmun kórképekhez kapcsolódó társbetegségeket.

19.2. Akcelerált atherosclerosis és cardio-cerebrovascularis betegségek

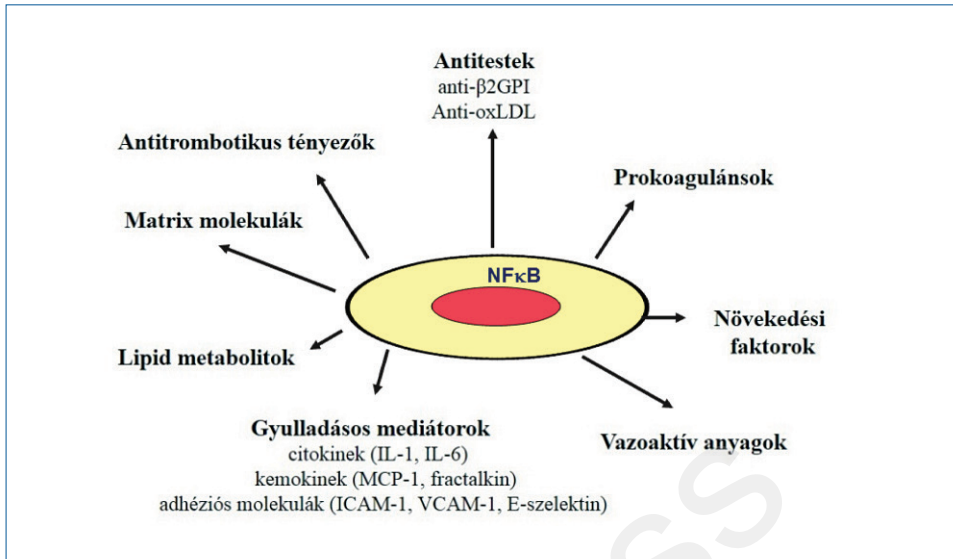
Mint láttuk, a gyulladásos reumatológiai kórképek fő haláloka a CV betegség. A hagyományos framinghami rizikófaktorok (elhízás, dohányzás, dyslipidaemia, inzulinrezisztencia) mellett a szisztémás gyulladás az atherosclerosis fő vezérlője, sőt gyulladásos kórképekben ez a legfontosabb rizikófaktor (19.1. táblázat). A korrall járó atherosclerosis kismértékű, legfeljebb mérsékelt CRP emelkedéssel járó, ún. „low-grade” gyulladással szemben az arthritisekkel együtt járó, magas CRP-szintekkel kísért „high-grade” gyulladás, ezen belül a gyulladásos fehérvérsejtek, citokinek, kötőszövetet bontó enzimek, autoantitestek endothel diszfunkciót, artéria fali merevséget (stiffness) és manifeszt atherosclerost (plakk-képződés) okoznak (19.1. ábra). Az atherosclerosis és CV betegség pathogenezisét illetően nem bocsátkozunk további részletekbe, a kórélettanra, kardiológiára utalunk. Mindenesetre arthritisekben (RA, SpA), köszvényben, szisztémás autoimmun kórképekben (SLE, antifoszfolipid szindróma, scleroderma) is megnövekedett CV morbiditást és mortalitást figyeltek meg.

19.1. táblázat. A gyulladásos reumatológiai kórképek cardiovasculáris rizikótenezői*

Klasszikus	<ul style="list-style-type: none"> • kor • nem • metabolikus szindróma • dohányzás • dyslipidaemia • inzulinrezisztencia és diabetes mellitus • elhízás • hypertensio • mozgásszegény életmód • pozitív családi anamnézis
Gyulladásos	<ul style="list-style-type: none"> • genetika • gyulladásos sejtek és mediátorok • autoantitestek és autoimmunitás
Kezeléssel összefüggő (iatrogén)	<ul style="list-style-type: none"> • NSAID • kortikoszteroidok • cyclosporin A

*További magyarázat a szövegben

Mivel tehát a reumatológiai betegekben 2-3-szorosára nő a CV rizikó, fontos, hogy még a manifeszt szívbetegség kialakulása előtt felismerjük e kórállapotot. Az endothel diszfunkciót, stiffnesst és atherosclerost már korán,



19.1. ábra. A gyulladásos akcelerált atherosclerosis tényezői

vaszkuláris szempontból még szubklinikus állapotban igazolni lehet ultrahang-alapú technikákkal. Emellett fontos minden gyulladásos beteg vérnyomásának, lipidprofiljának, vércukorszintjének, testsúlyának folyamatos ellenőrzése. Az RA és a köszvény például önmagukban is a metabolikus szindróma részének tekinthetők, melyre jellegzetes lipidprofil, a zsírszöveti adipokinek szerepe, a hasi obesitas, de ezzel együtt járó, az izomzat megfogyását okozó ún. „rheumatoid cachexia” jellemző.

Összességében az Európai Reumaliga (EULAR) iránymutatása és több CV ajánlás alapján a gyulladás több országban, így hazánkban is bekerült a CV rizikófaktorok közé. CV betegség esetén szűrni érdemes gyulladásos betegségekre, az arthritises és autoimmun betegek gondozásának része kell hogy legyen a rendszeres vérnyommérés, lipidellenőrzés és, ha elérhető, a képalkotók használata. A hagyományos vasculoprotektív kezelés (aszpirin, ACE gátlók, kalcium antagonisták) mellett pedig, mivel a szisztémás gyulladás az elsődleges rizikófaktor, az alapbetegség agresszív kezelése alapvetően fontos. Utóbbit az is alátámasztja, hogy a célzott terápiás eljárások bizonyítottan javítják a CV funkciót, csökkentik a CV morbiditást és valószínűleg a mortalitást is.

19.3. Osteoimmunológia: a gyulladásos csontvesztés

Gyulladásos kórképekben, így arthritisekben egyfelől az ízületek körül lokális csontreszorpció, másrészt generalizált csontvesztés alakul ki. A női nem, kor, immobilitás mellett itt is a szisztémás gyulladás alapvető fontosságú. A már említett pro-inflammatorikus citokinek fokozzák az osteoclast aktivációban és csontbontásban alapvető jelentőségű RANK és RANK ligand expresszióját, ami felfokozott csontvesztést jelent. Ennek következtében egyrészt lokálisan ízületi eróziók jönnek létre, amelyek az ízület tönkremenetelét vetítik előre, másrészt az arthritises betegek háromnegyedében általánosult osteopenia vagy osteoporosis alakul ki (19.2. táblázat).

19.2. táblázat. A szekunder osteoporosis rizikófaktorai RA-ban és SLE-ben

RA	SLE
<ul style="list-style-type: none"> • Pro-inflammatorikus citokinek (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-17) • Proteázok (cathepsinek, MMP-k) • RANK-RANKL rendszer • Fokozott DKK-1 és sclerostin termelés • Női nem • Postmenopausalis kor • Relatív ösztrogén- és androgénhiány • Alacsony D-hormon szint • Inaktivitás • Kortikoszteroid terápia (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pro-inflammatorikus citokinek • Fotoszenzitivitás • Inaktivitás (arthritis, myositis miatt) • Korai menopauza • Nephritis-veseelégtelenség • D-hypovitaminosis • Lupoid hepatitis • Kortikoszteroid terápia (kettős hatás) • Citotoxikus szerek alkalmazása (cyclophosphamid)

A gyulladásos betegeket tehát szűrni kell denzitometriás vizsgálattal, az évenkénti csontröntgenfelvétel pedig az arthritises alapbetegség progressziójának legobjektívebb markere. A csontvesztés ráadásul fontos prognosztikai tényező: az első erózió megjelenése rosszabb kimenetelt sejtet.

A csont esetében is legfontosabb, hogy a gyulladásos alapbetegség visszaszorítása révén megelőzzük a további csontvesztést, de emellett a hagyományos, az osteoporosis kezelésében alkalmazott gyógyszeres és nem gyógyszeres (pl. gyógytorna) kezelési eljárásokat is alkalmaznunk kell. A gyógyszerek közül a biszfoszfonátok és a denoszumab kiemelt jelentőségűek a felgyorsult gyulladásos csontvesztés tekintetében. A denoszumab ráadásul bizonyítottan gátolja az alapbetegséggel (pl. RA) együtt járó erózióképződést is.

19.4. Onkoreumatológia: a daganatképződés és a mozgásszervi kórképek összefüggései

A reumatológia és az onkológia számos ponton csatlakozik. Most csak a főbb összefüggéseket van módunk tárgyalni, az érdeklődők a részleteket a szakirodalomban találhatják meg (19.3. táblázat).

19.3. táblázat. Onkoreumatológiai összefüggések

REUMATOLÓGIAI KÓRKÉP → DAGANAT

1. Szekunder malignitások reumatológiai kórképekben
2. Szolubilis tumorantigének reumatológiai betegségekben
3. Daganatképződés reumatológiai gyógyszeres terápia mellett / A daganat kiújulása a reumatológiai gyógyszerek mellett
4. Nem gyógyszeres kezelés (fizioterápia) daganatos, reumatológiai betegen

DAGANAT → REUMATOLÓGIAI KÓRKÉP

5. Paraneoplasziás szindrómák
6. Autoimmun / reumatológiai kórképek kemoterápia és checkpoint inhibitor mellett
7. Osteoporosis hormon deprivációs kezelés mellett
8. A mozgásszervrendszer tumorai

Ha a reumatológiai alapbetegség felől közelítjük meg a témát, a gyulladással autoimmun reumatológiai kórképekben megnő a másodlagos daganatképződés rizikója. Mint az atherosclerosis és csontvesztés esetében, itt is elsősorban a szisztémás gyulladást tehetjük felelőssé. A B-sejt aktivációval járó kórképekben (pl. SLE, RA, szisztémás sclerosis, Sjögren-szindróma) a lymphomák válnak gyakoribbá. Emellett a gyulladás által leginkább érintett szervekben megnő a szolid tumorok kialakulásának valószínűsége. Így például RA-ban, sclerodermában a tüdőrák a leggyakoribb. A gyulladás mellett egyéb tényezők (pl. dohányzás, vírust fertőzések) is fokozzák az onkogenitást. Egyértelmű, hogy a gyulladás visszaszorításával csökken a daganatrizikó.

Nemcsak az alapbetegség, hanem a reumatológiai gyógyszerek is lehetnek onkogének. Ez felvetődött a tartós azathioprin, cyclophosphamid kezelés mellett. Korábban ugyanezt gondolták a methotrexat és a biologikumok kapcsán is, de az utóbbi felvetés megdőlt, ezek a szerek nem fokozzák a tumorképződés valószínűségét, sőt, a gyulladás visszaszorítása miatt csökkenthetik a fent említett fokozott daganatrizikót.

Fontos, hogy az onkológiában használt tumormarkerek (pl. karcinoembriónális antigén vastagbélrákban) a gyulladással sejteken is megjelenhetnek és onnan leválva kimutathatók lesznek a vérben. Ezért reumatológiai kórképekben

óvatosan kell értékelni a tumormarkerek laboratóriumi meghatározását és annak leletét.

Kérdéses a reumatológiában gyakran alkalmazott fizioterápiás eljárások veszélye is. Aktív daganatos betegen valóban veszélyt jelenthetnek a szisztémás kezelések vagy a balneoterápia is. Viszont a kezelt, remisszióban levő betegben ezen eljárások feltétlenül javasoltak, mert javítják a betegek életminőségét. Mindenesetre a fizioterápia, főleg az elektroterápia alkalmazása előtt feltétlenül konzultálni kell onkológussal.

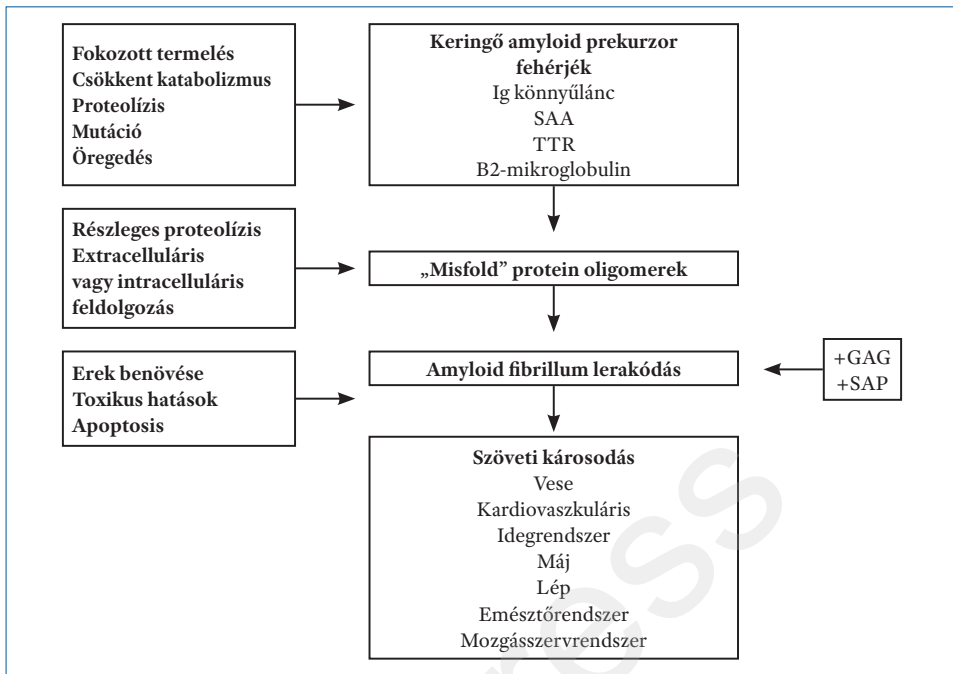
Ha a daganat oldaláról tekintjük a kérdést, a tumoros betegekben különböző mozgásszervi tünetek alakulhatnak ki. Ezek lehetnek arthritisek, izombetegségek, csontvesztés, de akár valódi autoimmun kórképek is. A daganat mellett jelentkező ilyen tüneteket paraneoplasziás szindrómának hívjuk. Erről részletesebben volt szó a 18. fejezetben. Nagyon figyelni kell ezekre, és ha szokatlan reumatológiai betegség jelentkezik, keresni kell mögötte a tumort. A paraneoplasia jellegzetessége, hogy a reumatológiai tünetek a daganat eltávolításával, kezelésével megszűnnek.

Az egyes daganatok gyógyszeres kezelése mellett is kialakulhatnak mozgásszervi kórképek. Egyrészt az emlő- vagy prosztatatarák hormon-deprivációs kezelése mellett csontvesztés, valódi osteoporosis jelentkezhet, amire figyelni kell. Másrészt az onkológiába újonnan bekerült immun-terápiák (checkpoint gátlók) mellett autoimmun jelenségek lángolhatnak fel.

Végül, a mozgásszervekben magukban is jelentkezhetnek daganatok, leginkább sarcomák (chondrosarcoma, osteosarcoma, synovialis sarcoma), de ezek tárgyalása valóban meghaladja e jegyzet kereteit.

19.5. AA amyloidosis kialakulása gyulladós reumatológiai kórképekben

Az amyloidosis fibrilláris amyloid-fehérjék extracelluláris lerakódását jelenti. Ma több mint 20-féle amyloid prekuzort és többféle amyloidosist (AA, AL, A β 2M, ATTR stb.) ismerünk. Krónikus gyulladós kórképekben számos akut fázis fehérje (pl. CRP) mellett a szérum amyloid A (SAA) termelése is fokozódik. A tartósan „lángoló”, nem kezelt gyulladás folyamatos SAA termeléssel jár együtt, majd az SAA lerakódik a vesében, májban, lépben és ritkábban a nyelvben és a gasztrointesztinális traktusban is, ami az adott szervek funkciókárosodását, majd elégtelenségét okozza. Nagyobb kohorszokban az AA amyloidosisos esetek kétharmadának háttérében idült gyulladós arthritis áll (19.2. ábra).



19.2. ábra. Az AA amyloidosis kialakulása

A betegség nagyrészt immunpathogenezisű, mivel az SAA termelődését és lerakódását elsősorban a szisztémás gyulladás során nagy mennyiségben termelő pro-inflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1, IL-6) serkentik. Romló vesefunkció, 500 mg/nap feletti proteinuria, fogyás, majd cachexia, általános gyengeség hívhatják fel rá a figyelmet. A szövettani diagnózis a rectumfal, hasfali zsírszövet biopsziája révén állítható fel, még ma is a Romhányi-féle kongóvörös festés után polarizációs mikroszkóppal értékelt kettőstörés alapján.

Az elmúlt években a korai diagnosztika és az alapbetegség hatékonyabb terápiaja miatt csökkent az AA amyloidosis incidenciája, és javult a prognózis.

19.6. Pszichiátriai társbetegségek: depresszió és kognitív zavar

Régebben megfigyelték, hogy az RA és más gyulladásos kórképekben gyakoribbá válik a depresszió és a kognitív diszfunkció. Nem egyszerű társulásról, hanem, a többi említett társbetegséghez hasonlóan, ok-okozati összefüggésről lehet szó. A depresszió egyik fő mediátora maga a CRP, amit az IL-6 indukál a májban. Fokozott gyulladás és magasabb CRP mellett súlyosabb depressziót

figyeltek meg. Vannak adatok arra, hogy a gyulladásos alapbetegség megfelelő kezelése mellett a depresszió is javult. Fontos az is, hogy a nem gyulladásos fibromyalgia kimondottan depresszióval jár. Nemcsak ebben a kórképben, hanem minden krónikus fájdalommal járó betegségben előnyös lehet az antidepresszánsok alkalmazása.

Hasonlóképpen a felismerés, emlékezés, koncentráció zavarával járó kognitív eltéréseket is igazolták e kórképekben. Az alapbetegség megfelelő kezelése mellett kognitív viselkedésterápiával lehet segíteni a betegeken.

19.7. Az alapbetegség terápiája: lényegében prevenció

Mint láttuk, a tárgyalt társbetegségek elsősorban a gyulladásos alapbetegség, annak aktivitása következtében alakulnak ki. A nem ilyen körülmények között kialakuló atherosclerosis, osteoporosis kezelésére alkalmazott hagyományos eljárások mellett tehát a szekunder okból kifejlődő amyloidosis, CV betegség, csontvesztés, depresszió esetében az alapbetegség megfelelően gyors és hatékony kezelése várhatóan a szövődmények kialakulása szempontjából prevenciót jelent. Erre nézve mindegyik területen komoly bizonyítékok is vannak.

Az atherosclerosis és CV betegség vonatkozásában az EULAR CV bizottsága 10 pontból álló ajánlást is megfogalmazott az arthritises betegek CV társbetegségeinek megelőzésére és kezelésére. Ez az ajánlás kitér a prevenció szükségességére, a dohányzás abbahagyására, a rizikófelmérésre (az átlagpopulációban a SCORE alapján meghatározott rizikószámot 1,5-del kell szorozni, ha arthritises betegről van szó) és a kezelésre is. Utóbbi vonatkozásában a hagyományos vasculoprotekció mellett a methotrexat és a biologikumok nagyobb vizsgálatokban csökkentették az infarctus incidenciáját. Ennek hátterében az áll, hogy a biologikumok csökkentik az atherosclerosis kialakulásában is szerepet játszó gyulladásos sejtek és mediátorok működését, javítják az endothel funkciót, gátolják a vascularis stiffnesst és a plakk-képződést.

A reumatológiában alkalmazott DMARD készítmények, de elsősorban a biologikumokkal szemben minden esetben az a követelmény, hogy csökkentsék a radiológiai progressziót, az eróziók kialakulását. Ez már magában hordozza, hogy a szerek csontthatásokkal is bírnak. A generalizált csontvesztés vonatkozásában számos adat utal arra, hogy az arthritis biológiai szerrel való kezelése során a csontvesztés lelassul, a csontbontás biokémiai markereinek szintje csökken. Még nincs egyértelmű bizonyíték arra nézve, hogy a csonttörés-rizikó is csökken-e. Mindenesetre az osteoporosis kezelésében alkalmazott szerek

(biszfoszfonátok, anti-RANKL antitest) a gyulladásos kórképekhez társuló szekunder csontvesztés kezelésére is alkalmasak.

A daganatképződés esetében kevesebb direkt bizonyítékkal rendelkezünk. Mindenesetre követéses vizsgálatokban itt is megfigyelték, hogy amennyiben az arthritist korán, agresszíven kezeljük, ritkábban alakul ki másodlagos tumor. A kifejezetten karcinogén szerek alkalmazását viszont csak a szükséges legrövidebb ideig javasolt alkalmazni.

AA amyloidosisban, amely ritka kórkép, ezáltal nagy beteganyagon nehéz klinikai vizsgálatokat végezni, döntően esetközlések utalnak arra, hogy mind a hagyományos DMARD szerek (methotrexat, cyclophosphamid, azathioprin, leflunomid), mind a biologikumok (anti-TNF szerek, IL-6 receptor gátló) hatékonyan visszaszorítják a gyulladásos alapfolyamatot, és a korai, agresszív kezelés mellett az AA amyloidosis prevalenciája csökken. A már kialakult AA amyloidosis esetekben elsősorban a biológiai terápia mellett figyelték meg a renalis és gasztrointesztinális manifesztációk visszaszorulását.

A depresszió, kognitív diszfunkció vonatkozásában az alapbetegség gyulladásos aktivitásának visszaszorítása mellett helye van a szerotonin-reuptake gátló és triciklikus antidepresszánsoknak, a pregabalinnak és a viselkedésterápiának. A fibromyalgiához társuló depresszió kezelésében kiemelt szerepe van a balneoterápiának (pl. a szénsavfürdőnek).

Összességében tehát a krónikus gyulladásos reumatológiai kórképekben kialakuló társbetegségeket egyértelműen az alapbetegség vezérli. Kialakulásuk megértésében, a felismerés és kezelés során tehát alapvetően más megközelítést kell alkalmaznunk, mint ugyanezen kórképek rutin ellátása során.

Irodalom

1. Kerekes Gy., Soltész P., Szekanecz Z.: Kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás arthritisekben és autoimmun kórképekben. *Metabolizmus*, 2018; 16: 9–16.
2. Szekanecz É., András Cs., Kiss E., Tamási L., Szántó J., Szekanecz Z.: Reumatológiai kórképek és tumorok: paraneoplasziás szindrómák. *Lege Artis Medicinae (LAM)*, 2006; 16: 749–756.
3. Szekanecz É., András Cs., Kiss E., Tamási L., Szántó J., Szekanecz Z.: Szisztémás autoimmun kórképekben és immunszuppresszív terápia következtében kialakuló szekunder tumorok. *Magy Immunol*, 2006; 5: 10–15.

4. Szekanecz Z., Kerekes G., Soltész P.: A biológiai terápia hatásai az érrendszerre rheumatoid arthritisben. *Magyar Reumatol*, 2010; 51: 82–87.
5. Szekanecz Z.: Cardiac effects of antirheumatic drugs. In Atzeni, F., Doria, A., Nurmohamed, M., Pautetto, P. (eds): *The Heart in Systemic Autoimmune Diseases*. Elsevier, 2017; 489–529.
6. Szekanecz Z., Elek I., Bettembuk P., Szegedi Gy.: Secundaer osteoporosis rheumatoid arthritisben. *Magyar Belorv. Arch.*, 1998; 51: 267–271.
7. Szekanecz Z., Szűcs G.: Az emésztőrendszer szisztémás amyloidosisa. *Magyar Belorv Arch.*, 2017; 70: 117–126.

DUPRESS

Rövidítésjegyzék

AAS	atlantoaxialis subluxatio
AAV	ANCA-asszociált vasculitis
ABC	ATP-binding cassette (transzporterek)
ACA	anti-centromer antitest
ACE	angiotenzin-konvertáló enzim
ACPA	anti-citrullinált protein antitest
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	adrenocorticotrop hormon
ADA	adenozin-deamináz
AKA	anti-keratin antitest
AMP	adenozin-monofoszfát
ANA	anti-nukleáris antitest
ANCA	anti-neutrofil citoplazmatikus antigén
APC	antigén-prezentáló sejt
APF	anti-perinukleáris faktor
APRT	adenin-foszforibozil-transzferáz
APs	arthritis psoriatica
APS	antifoszfolipid szindróma
ARB	angiotenzin II receptor blokkoló
ASA	aminoszalicilsav
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis Society
ATP	adenozin-trifoszfát
AZA	azatioprin
β 2GPI	β 2 glikoprotein I
BAFF	B-sejt-aktiváló faktor
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metric Index
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BCR	B-sejt-receptor
BHL	bilateralis hilaris lymphadenopathia

BLyS	B-lymphocytá stimulátor
BMD	csontsűrűség (bone mineral density)
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
BREG	szabályozó B-sejt
CAM	carcinoma-asszociált myositis
CAPS	antifoszfolipid katasztrófa szindróma
CCP	ciklikus citrullinált peptid
CD	cluster of designation (sejtfelszíni antigének besorolása)
CH50	össz-komplement aktivitás
CIDP	krónikus inflammatorikus demyelinizáló neuropathia
CK	kreatin-kináz
CL	kardiolipin
CMC	carpo-metacarpalis
CMV	citomegalovírus
COMP	cartilage oligomeric protein
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
COX	ciklooxigenáz
CP	court period
CPPD	kalcium pirofoszfát dihidrát
CREST	calcinosis, Raynaud, nyelőcső dysmotilitas, sclerodactylia, teleangiectasia
CRP	C-reaktív protein
CsA	ciklosporin A
CT	komputertomográfia
CTLA	citotoxikus T-lymphocytá antigén
CTX	C-terminális keresztkötés
CV	kardiovaszkuláris
CVID	common variábilis immundeficiencia
CYC	ciklofoszfamid
DAG	diacil-glicerol
DAMP	danger-associated molecular pattern
DAS	betegségaktivitási pontszám (disease activity score)
DC	dendritikus sejt
dcSSc	diffúz cutan szisztémás sclerosis
DECT	kettős energiájú komputertomográfia
DEXA	kettős energiájú röntgen-abszorpciometria
DF	difázisos
DIC	diffúz intravaszkuláris koaguláció

DIP	distalis interphalangealis
DISH	diffúz idiopathiás skeletális hyperostosis
DLCO	szén-monoxid diffúziós kapacitás
DM	dermatomyositis
DMARD	betegségmódosító reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drug)
DNS	deoxiribonukleinsav
DPYD	deoxypyridinolin
EBV	Epstein–Barr-vírus
EDS	Ehlers–Danlos-szindróma
EEG	elektroencephalográfia
EGPA	eozinofil granulomatosis polyangiitisszel
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EKG	elektrokardiográfia
EMG	elektromiográfia
ENG	elektroneurografía
ERT	enzimpótló kezelés
EULAR	Európai Reumaellenes Liga
EuroQoL	európai életminőség kérdőív
FDC	follikuláris dendritikus sejt
FDG	2-fluoro-2-deoxi-glükóz
FFA	szabad zsírsav (free fatty acid)
FIM	Functional Independent Measure
FNO	funkcióképesség nemzetközi osztályozása
FRAX	fracture risk assessment tool
GAG	glükózaminoglikán
GALS	gait, arms, legs, spine
GBM	glomerularis bazálmembrán
GBS	Guillain-Barré szindróma
GCA	óriássejtes arteritis (giant-cell arteritis)
G-CSF	granulocita kolónia-stimuláló faktor
GFR	glomeruláris filtrációs ráta
GM-CSF	granulocita-makrofág kolónia-stimuláló faktor
GMP	guanozin-monofoszfát
GN	glomerulonephritis
GnRH	gonadotrop-releasing hormone
GOT	glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPA	granulomatosis polyangiitisszel (Wegener-granulomatosis)

GPT	glutamát-piruvát-transzamináz
HAQ	health assessment questionnaire
HBV	hepatitis B vírus
HCV	hepatitis C vírus
HEV	high endothelial venule
HGPRT	hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz
HIV	humán immundeficiencia vírus
HLA	humán leukocita antigén
HLH	hemofagocitás limfocitózis
HPP	hipofoszfatazia
HPV	humán papillómavírus
HRCT	magas felbontású komputertomográfia
HSP	Henoch–Schönlein-purpura
HSV	herpes simplex vírus
HTLV	humán T-sejt leukémia vírus
IBD	gyulladásos bélbetegség
IBM	zárványtestes myositis
IC	immunkomplex
ICAM	intercelluláris sejtadhéziós molekula
IFN	interferon
IIM	idiopátiás inflammatorikus myopathiák (myositisek)
IL	interleukin
ILD	intersticiális tüdőbetegség
IMP	inozin-monofoszfát
INR	international normalized ratio (véralvadásgátláskor)
IP3	inozitol-trifoszfát
IVIg	intravénás immunglobulin
ITAM	Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif
JAGK	járás, alsó végtag, gerinc, kar
JAK	Janus kináz
JDM	juvenilis dermatomyositis
JIA	juvenilis idiopátiás arthritis
LA	lupus anticoagulans
lcSSc	limitált cutan szisztémás sclerosis
LDH	laktát-dehidrogenáz
LEF	leflunomid
LMWH	kis molekulatömegű heparin
LOX	lipoxigenáz

LP	long period
LPS	lipopoliszacharid (endotoxin)
LT	leukotrién
MAA	myositis-asszociált antitest
MCV	vörösvértest méret (mean corpuscular volume)
MCH	vörösvértest hemoglobin tartalom (mean corpuscular hemoglobin)
MCP	metacarpophalangealis
M-CSF	makrofág kolónia-stimuláló faktor
MCTD	kevert kötőszöveti betegség
MF	monofázisos
MHC	major hisztokompatibilitási komplex
MHT	menopauzális hormonterápia
MMF	mikofenolát mofetil
MMP	mátrix metalloproteináz
MNU	mononátrium-urát
MPA	medroxi-progeszteron-acetát
MPA	mikroszkópos polyangiitis
MRE	Magyar Reumatológusok Egyesülete
MRI	mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging)
MSA	myositis-specifikus antitest
MTP	metatarsophalangealis
MTX	metotrexát
NAM	nekrotizáló autoimmun myopathia
NDC	nem differenciált autoimmun betegség (kollagenózis)
NDP	nem differenciált polyarthritis
NET	neutrofil extracelluláris csapda
NF κ B	Nuclear Factor kappa B
NGF	nerve growth factor
NLRP3	NOD-, LRR- and pyrin-domain containing protein 3
NPSLE	neuropszichiátriai szisztémás lupus erythematosus
NSAID	nem-szteroid gyulladáscsökkentő
NTX	N-terminális keresztkötés
NYHA	New York Heart Association
OA	osteoarthritis
OI	osteogenesis imperfecta
ONJ	állkapocs-osteonecrosis (osteonecrosis of the jaw)
OP	osteoporosis
OPG	osteoprotegerin

PAD	peptidil-arginin-deimináz
PAH	pulmonális artériás hipertónia
PAMP	pathogen-associated molecular pattern
PAN	polyarteritis nodosa
PARP	poli-ADP-ribóz-polimeráz
PBM	csúcs-csonttömeg (peak bone mass)
PCR	polimeráz láncreakció
PCT	prokalcitonin
PDGF	platelet-derived growth factor
PET	pozitron emissziós tomográfia
PG	prosztaglandin
PHS	periarthritis humeroscapularis
PIP	proximalis interphalangealis
PKC	protein-kináz C
PLA	foszfolipáz A
PLC	foszfolipáz C
PM	polymyositis
PMR	polymyalgia rheumatica
PP	pirofoszfát
PPI	protonpumpa-gátló
PRP	trombocita dús plazma
PRPP	foszforibozil-pirofoszfát
PTH	parathormon
PTP	protein-tirozin-foszfátáz
PYD	pyridinolin
QCT	kvantitatív komputertomográfia
RA	reumatoid arthritis
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B
ReA	reaktív arthritis
REM	rapid eye movement
REP	Rehabilitációs Ellátási Programok
RF	reumatoid faktor
RNS	ribonukleinsav
ROD	renális osteodystrophia
ROL	renal overload hyperuricemia
ROM	mozgásterjedelem (range of motion)
ROS	reaktív oxigéngyök
RPGN	rapid progresszív glomerulonephritis

SAA	szérum amiloid A
SCLE	subcut cutan lupus erythematosus
SD	standard deviáció
SE	shared epitope
SERM	szelektív ösztrogén receptor modulátor
SF-36	short form 36 (életminőség kérdőív)
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SpA	spondylarthritis, spondylarthropathia
SPA	spondylitis ankylopoetica
SRC	scleroderma renális krízis
SRP	signal recognition particle
SRT	szubsztrát redukációs kezelés
SS	Sjögren-szindróma
SSc	szisztémás sclerosis
SSRI	szerotonin-reuptake gátló
SSZ	szulfaszalazin
STAT	signal transducer and activator of transcription
STIR	zsírelnyomásos MRI
T2T	treat-to-target
TC	citotoxikus T-sejt
TCR	T-sejt-receptor
TENS	transzdermális elektronikus idegstimulátor
TFESI	transzforaminális epidurális szteroid injekció
TFH	follikuláris helper T-sejt
TGF	transzformáló növekedési faktor
TH	helper T-sejt
TIA	transitoricus ischaemiás attack
TLR	Toll-like receptor
TREG	szabályozó (regulatorikus) T-sejt
TNF	tumor nekrosis faktor
TNSALP	nem szövetspecifikus alkalikus foszfatáz
TOS	mellkaskimeneti szindróma (thoracic outlet syndrome)
TRAP	tartarát-rezisztens savi foszfatáz
TSH	thyreoidea-stimuláló hormon
TUG	timed up and go
UCTD	undifferentiated connective tissue disease
UH	ultrahang
USpA	nem differenciált spondyloarthritis

UV	ultraibolya
VAS	vizuális analóg skála
VCAM	vaszkuláris sejtadhéziós molekula
VEGF	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor
We	véresejsüllyedés (Westergren)
WHO	Egészségügyi Világszervezet
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
XO	xantin-oxidáz

DU Press

DUPress

ISBN 978 963 318 874 3



9 789633 188743