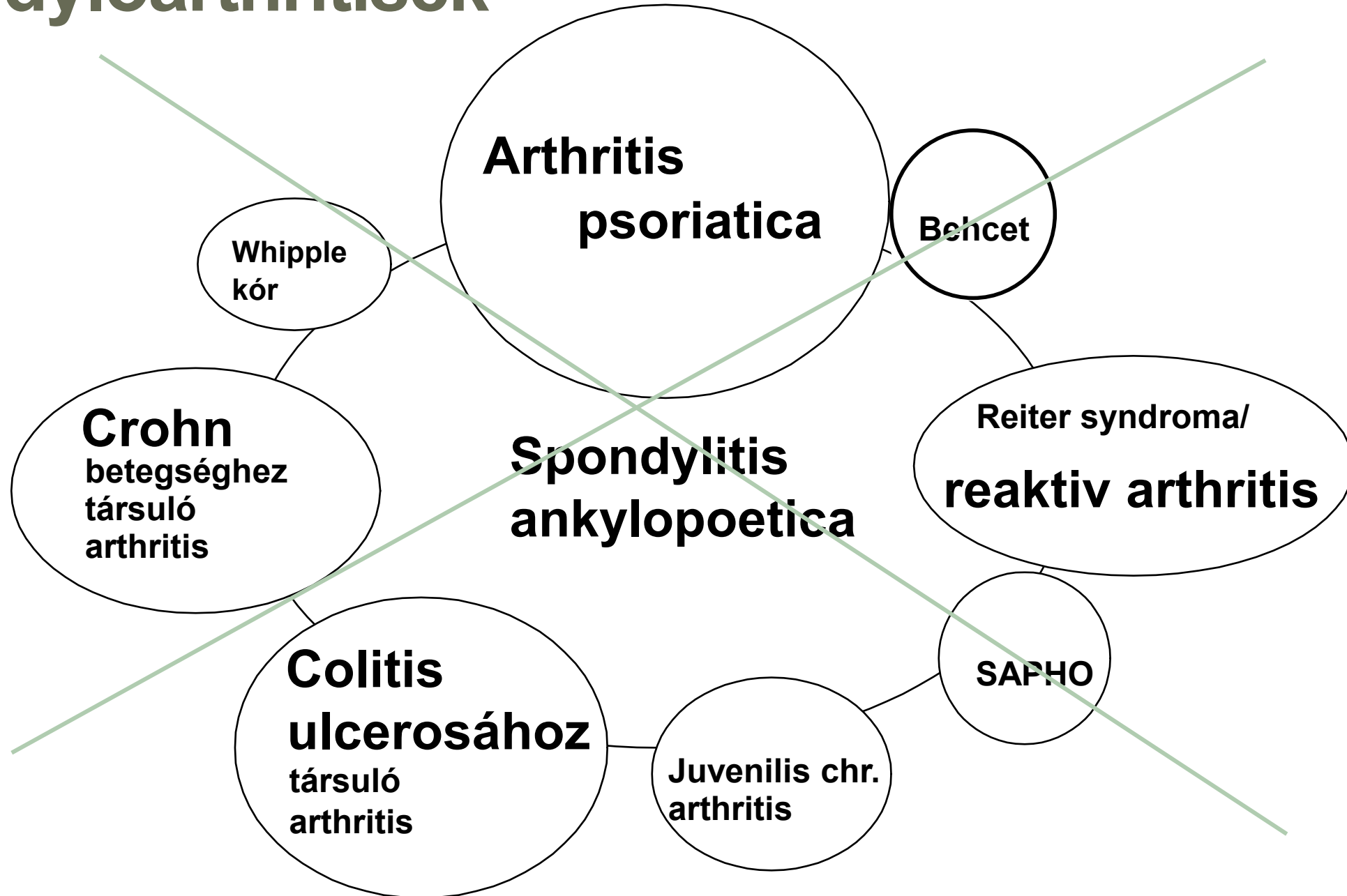


Seronegatív spondylarthropathiák

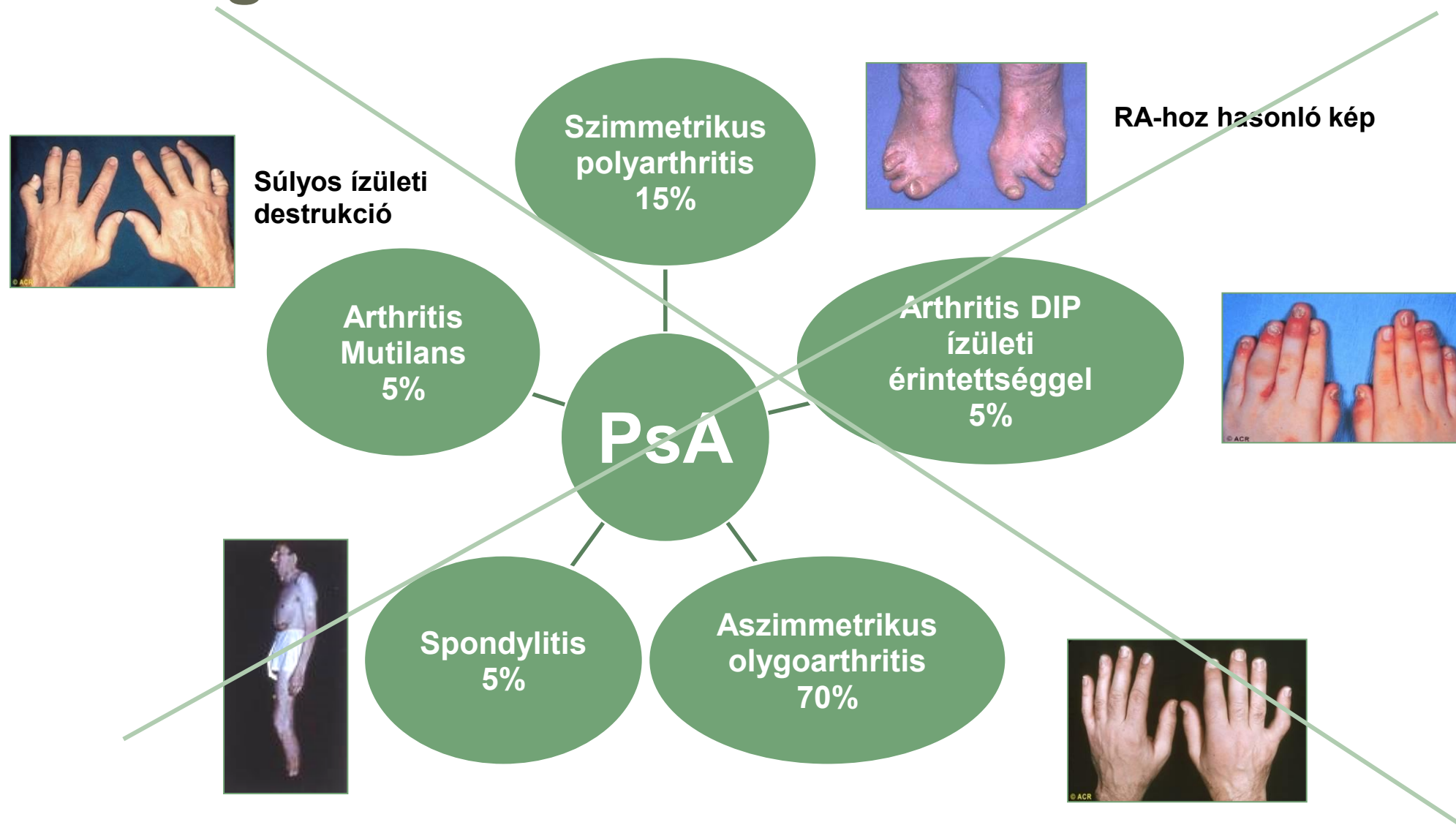
Kumánovics Gábor

PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinika

Spondyloarthritisek

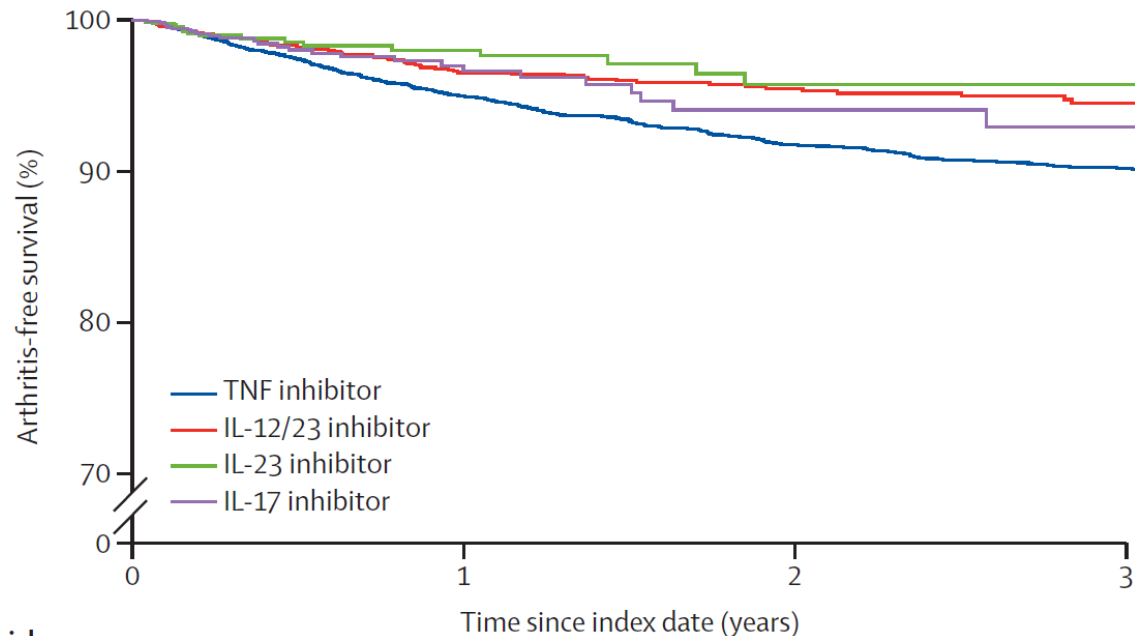


A Moll-Wright PsA klasszifikáció



Időben változó – progresszív kórkép

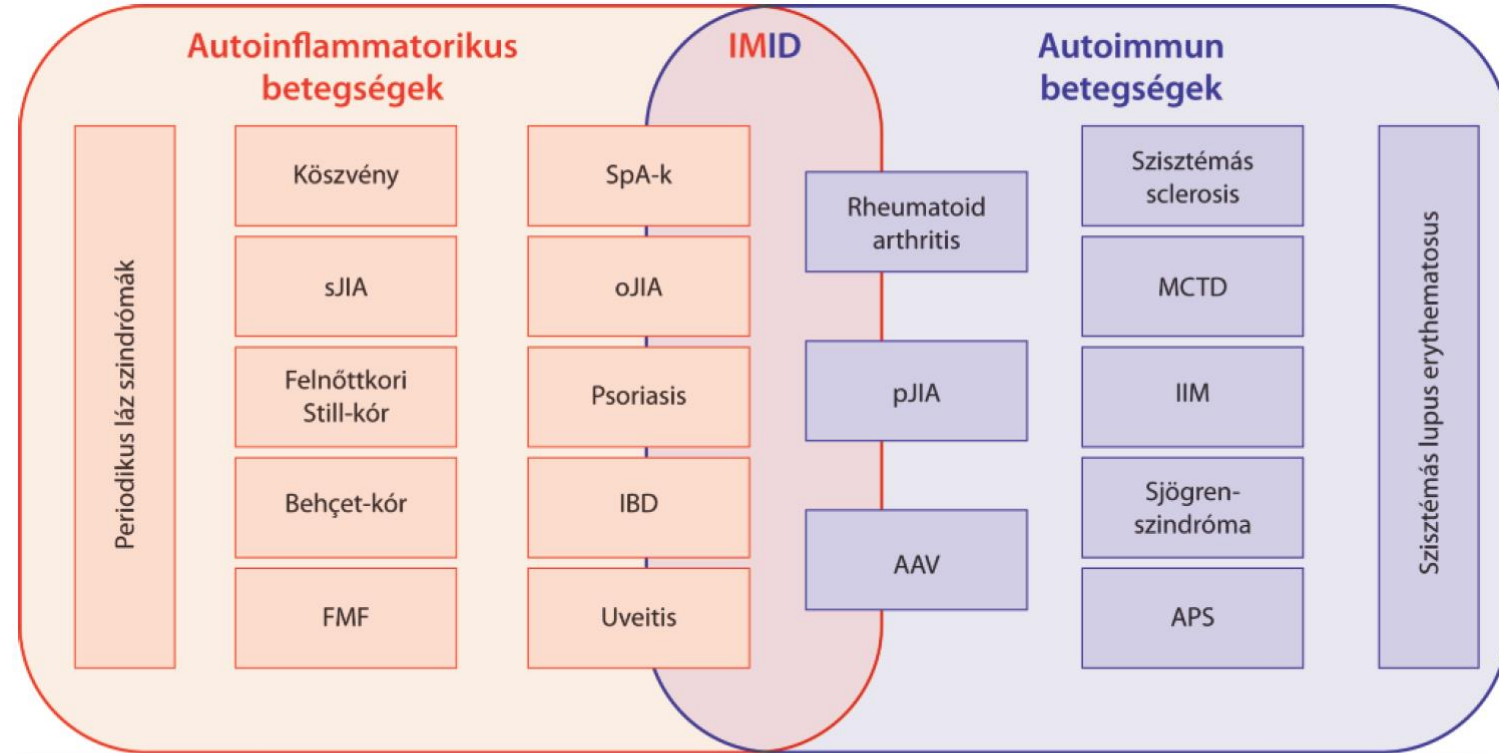
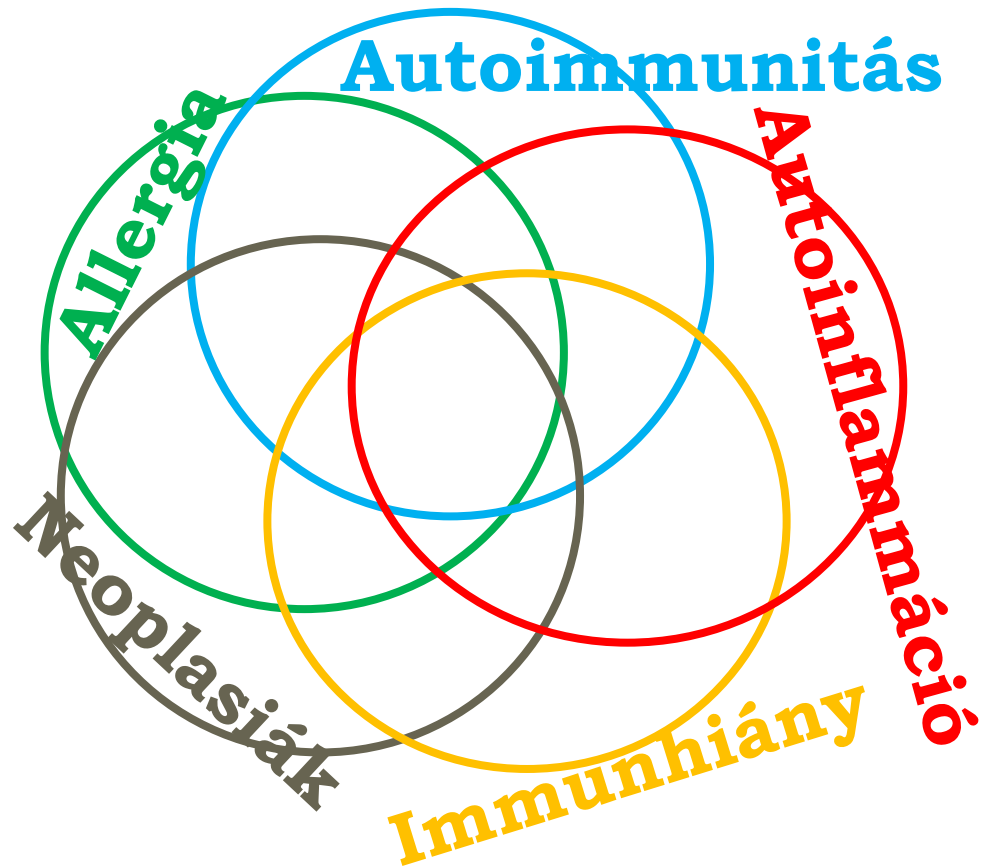
- Lokális → szisztematizáció
 - Szervi eltérés → cardiovascularis (co)morbiditás
 - Psoriasis → arthritis psoriatica
- Mono-oligoarthritis → polyarthritis – 60% → arthritis mutilans



Spondyloarthritisek – egyetlen betegség

Gerinc	Perifériás aktivitás	Extraartikuláris tünetek
enthesitis	perifériás ízületek	uveitis
spondylitis: csigolyatest gyulladása	mono- vagy oligoarthritis (ritkábban polyarthritis)	gyulladásos bélbetegség
spondyloarthritis: csigolya közti ízületek gyulladása	túlnyomóan alsóvégtagi jellemzően	bőreltérések – nagyrészt psoriasis jellegű
sacroileitis	aszimmetrikus	
	a nagy- és kisizületek is érintettek lehetnek	
	enthesitis	
	Achilles tendinitis	
	Plantaris fasciitis	
	Intercostalis / csípő körüli izmok tapadása	
	dactylitis (kolbászujj)	
	tendinitis+arthritis eavütt	

Az immunrendszer betegségei: Allergia – IMID – Immundeficiencia – Malignitás



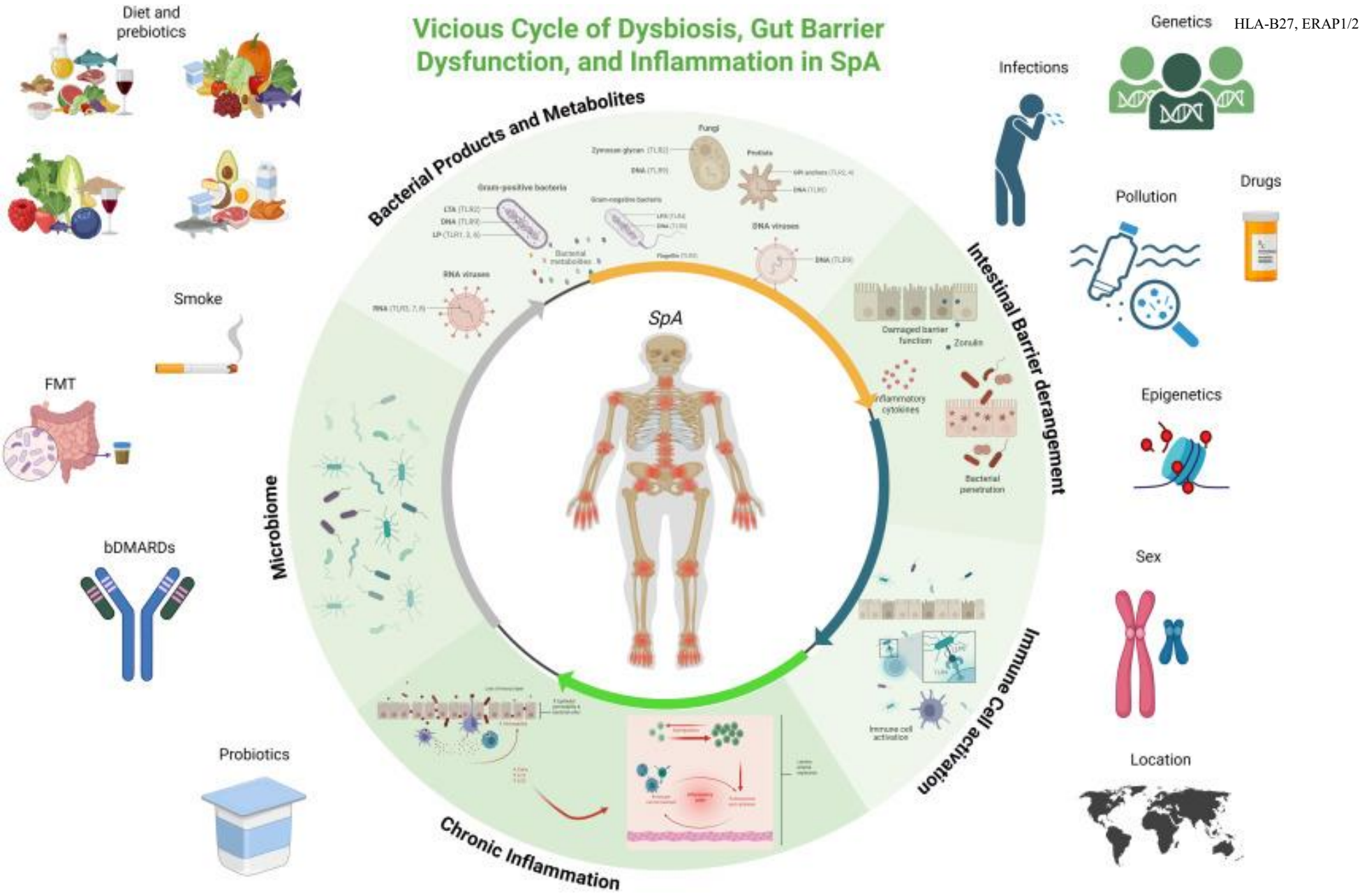
Természetes immunrendszer

Adaptív immunrendszer

Egyenletes nemi megoszlás

Női dominancia

SpA – patogenezis



Spondylarthritisek

- **Mikor gondolunk spondylarthritisre?**
 - **Éjszakai lumbalis/dorsalis fájdalom** (gyulladásos derékfájdalom) esetén, amit reggeli lumbalis/dorsalis merevség követ legalább 30 percig
 - **Perifériás arthritis szindróma** esetén
 - 1-4 gyulladt ízület, főként az alsó végtagi nagyízületek aszimmetrikus érintettségével (térd, boka)
- **Enthesitis** esetén
- **Gyulladásra** jellemző laboratóriumi, illetve klinikai tünetek



Peripheriás arthritis syndroma

- Akut kezdet
- 1-4 ízület (főként a térdék, bokák)
- Aszimmetrikus megoszlás
- Dactylitis: Egész ujj diffúz megduzzadása, kolbászujj (nagyon jellegzetes)



Enthesitis

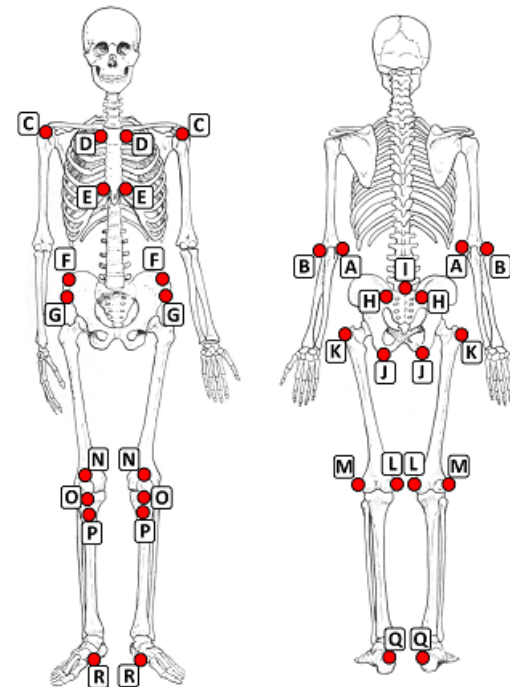
Lágyrész gyulladás

Csontvelő oedema

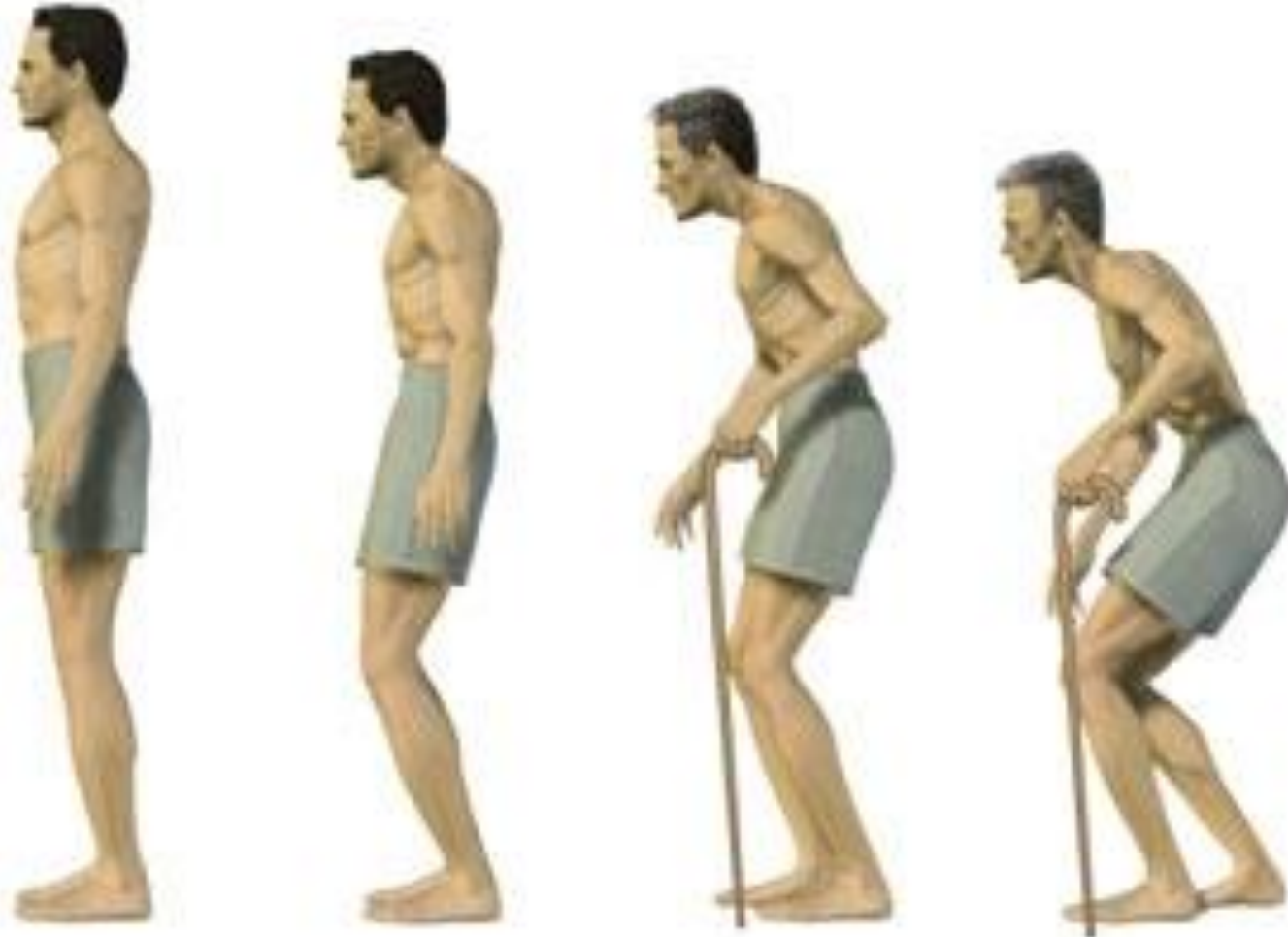
Cortex erosio, csont újonképződés



- Achilles ín
- Intercostalis izom tapadások
- Plantaris fasciitis
- Dactylitis



Axiális / gerinc érintettség



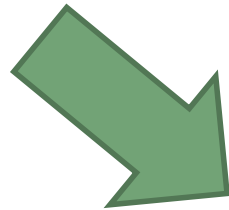
„Nevezéktan”:

SpA: spondyloarthritis

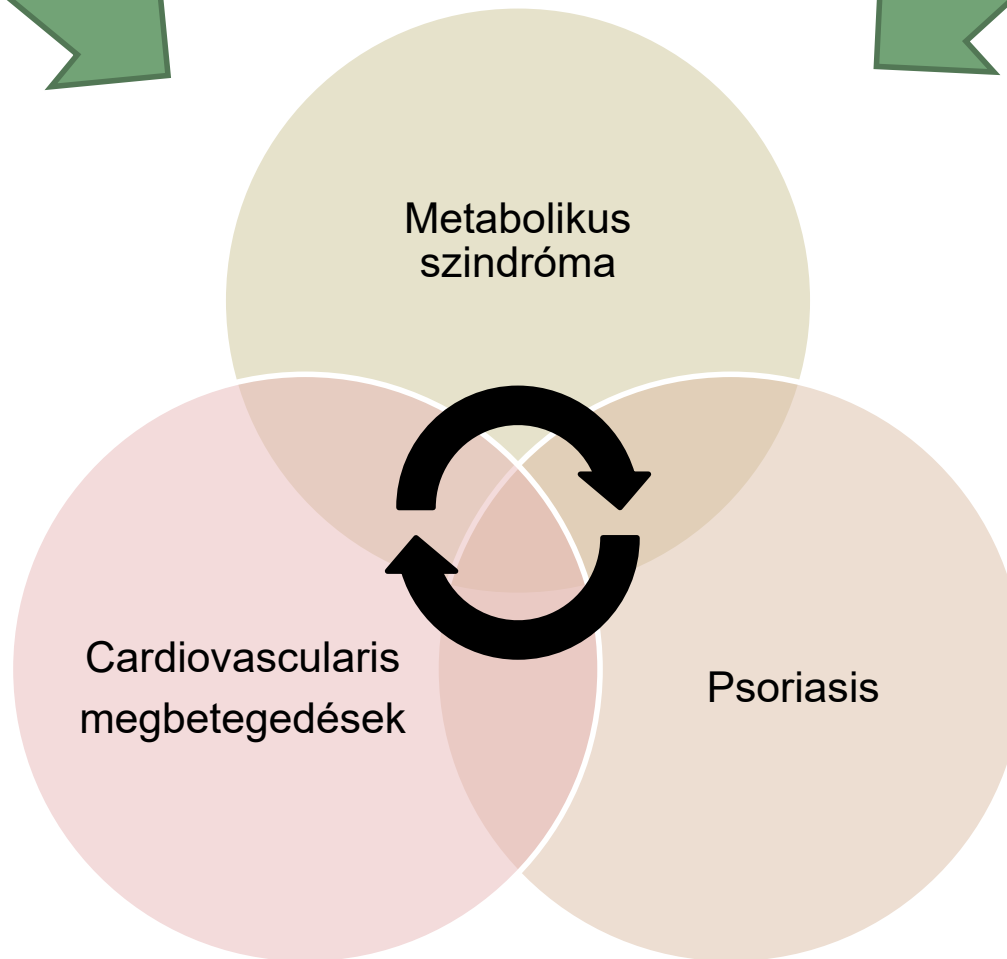
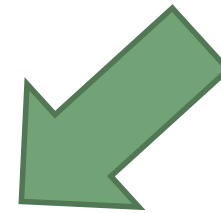
SPA: spondylitis ankylopoetica

PsA: psoriatic arthritis

genetikai
prediszpozíció



környezeti
tényezők



Metabolikus
szindróma

Cardiovascularis
megbetegedések

Psoriasis

Két nagy, egymást átfedő kategória

- Röntgen eltéréssel nem járó axiális SpA
- Spondylitis ankylopoetica



Döntően axiális SpA

- Reaktív arthritis
- Arthritis psoriatica
- IBD-vel összefüggő arthritis
- Differenciálatlan SpA



Döntően perifériás SpA

A spondyloarthritisek (SpA) klasszifikációs kritériumai

Olyan betegnél, akinél ≥ 3 hónapja **derékfájás** áll fenn és a panaszok kezdete < 45 év

Sacroileitis képpalkotóval és ≥ 1 SpA tünet

VAGY

HLA-B27 és ≥ 2 másik SpA tünet

SpA tünetek:

- gyulladós derékfájdalom,
- enthesitis (sarok),
- uveitis,
- dactylitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- jó terápiás válasz NSAID-kre,
- családi anamnézisben SpA,
- HLA-B27,
- emelkedett CRP.

Olyan betegnél, akinek CSAK **perifériás tünete** van

Arthritis vagy enthesitis vagy dactylitis

és

≥ 1 SpA tünet:

- uveitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- megelőző fertőzés,
- HLA-B27,
- sacroileitis képpalkotóval.

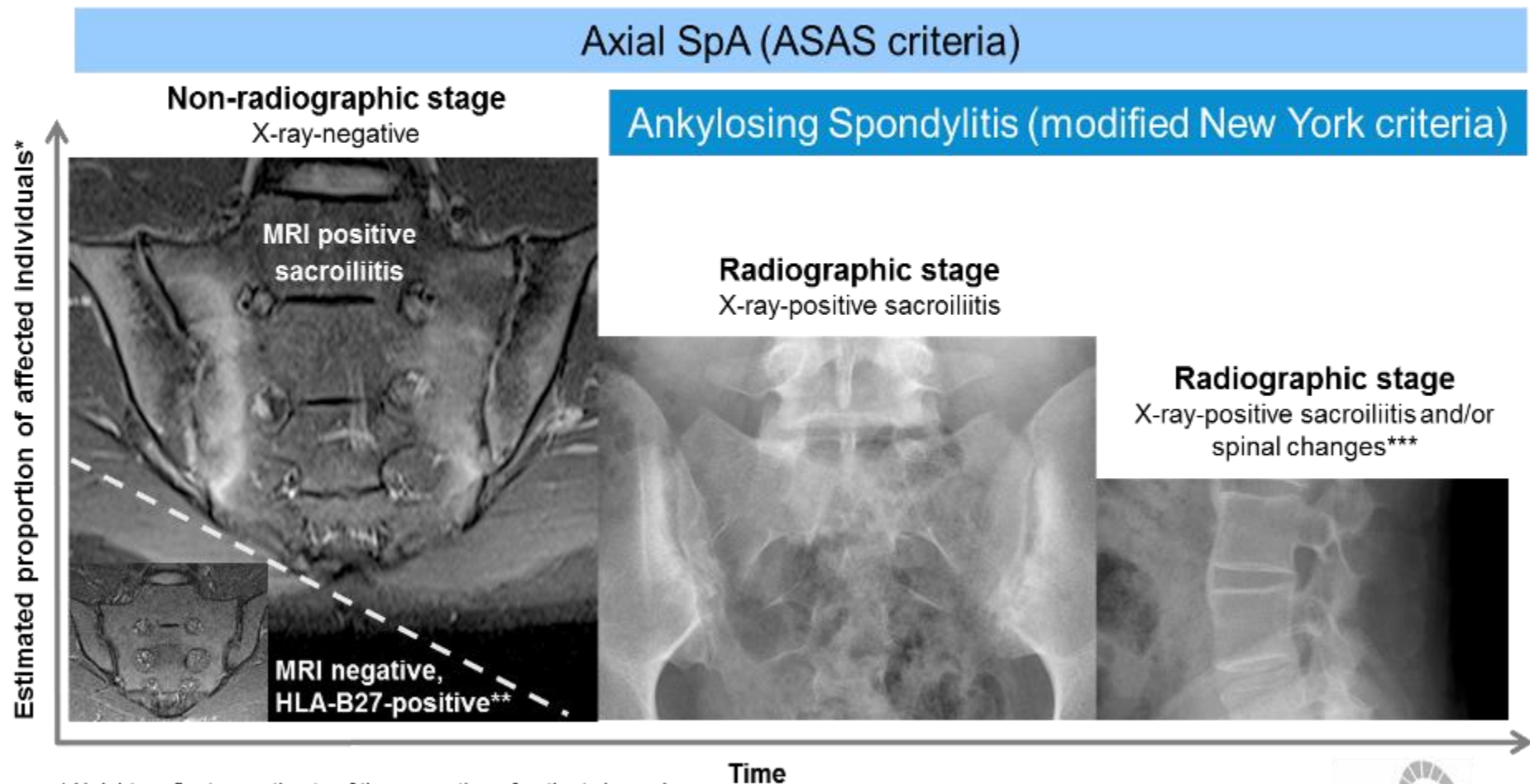
VAGY

≥ 2 másik SpA tünet:

- arthritis,
- enthesitis,
- dactylitis,
- gyulladós derékfájdalom (bármikor),
- családi anamnézisben SpA.

Spectrum of Axial Spondyloarthritis

Patients with chronic back pain ≥ 3 months and aged < 45 years



* Heights reflect an estimate of the proportion of patients in each group

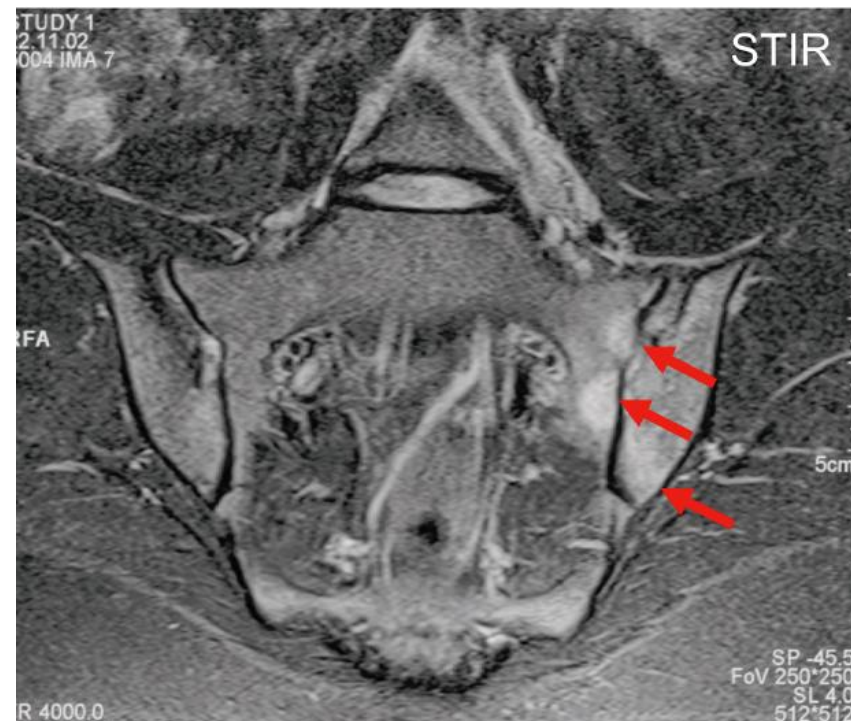
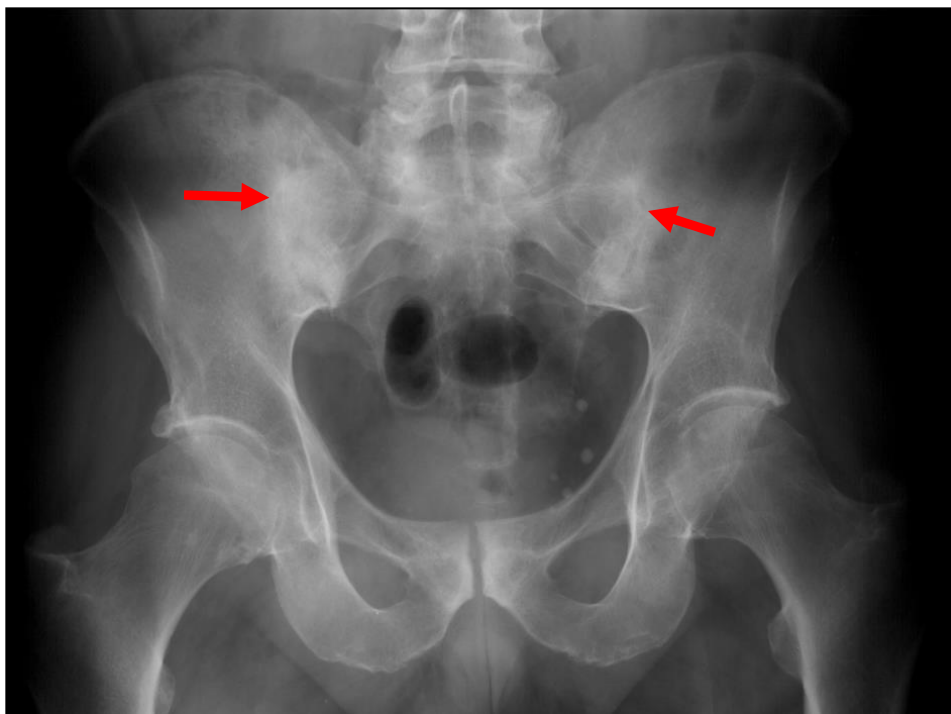
** Clinical arm if non-radiographic axial SpA

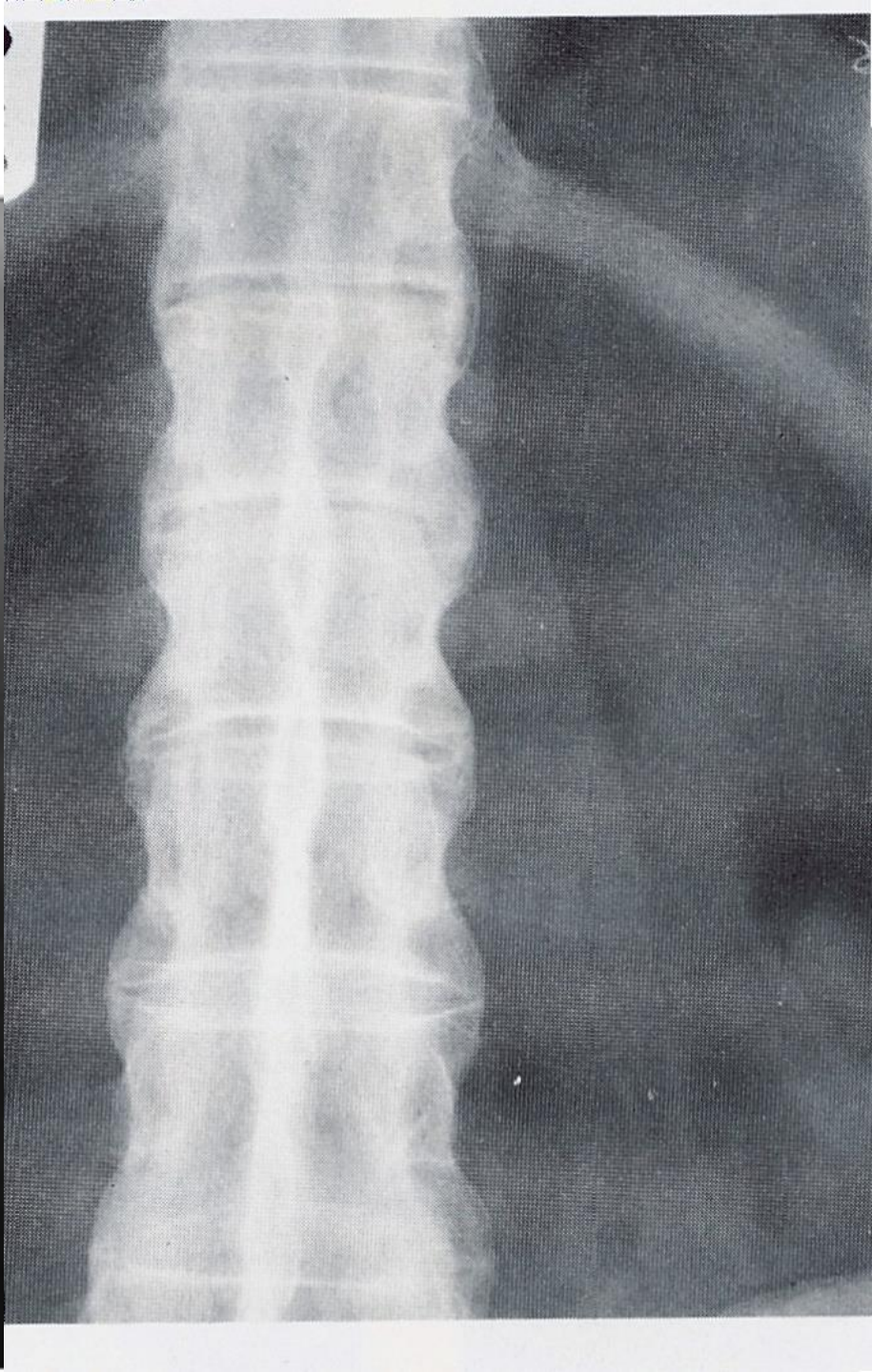
*** Radiographic evidence if inflammatory spinal changes including i.e., syndesmophytes, fusion or posterior element involvement

This illustration was adapted from an illustration that was developed by, and is the intellectual property of, the UK Axial SpA Special Interest Group: Used with permission.



A röntgen és az MRI axiális SpA-ban





Spondylitis ankylopoetica (SPA) Klinikum

Típusos kezdet

- 15-40 év közti férfi derékfájdalma

Tünetek

1. Derékfájdalom

- reggel rosszabb, terhelésre csökken
- éjszaka felébred a fájdalomra

2. Mellkasi fájdalom, légzési nehézség

3. Perifériás ízületek (50%)

- csípő, váll, térd, sarok (enthesitis)

4. **Extraarticularis**

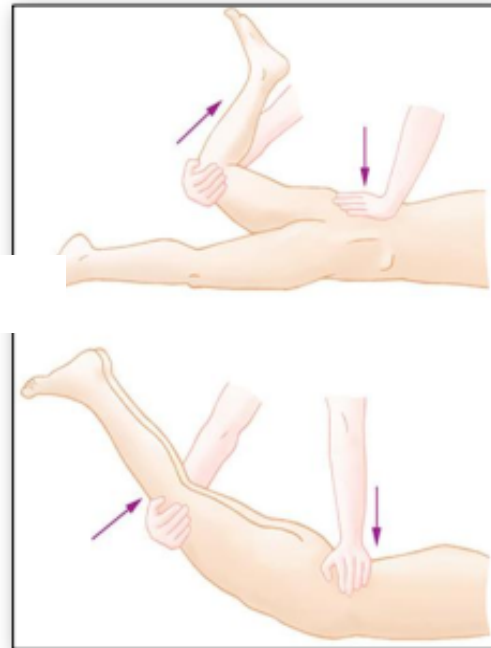
- aorta insufficientia (3-5%)
- tüdőérintettség (felső tüdőmezőkben fibrózis)
- szem belső képleteinek gyulladása: uveitis (25%)
- vese (IgA nephropathia - ritka)

Diagnózis

Fizikális vizsgálat

- SI ízületek nyomásérzékenysége
- Pozitív SI-Mennel jel
- Extraarticularis tünetek jelenléte

SI-Mennel: A sacrum rögzítése mellett az egyik alsó végtag emelésével feszülést hozunk létre az SI-ízületben



Laborvizsgálat

- Gyulladásos paraméterek emelkedése
- Anaemia, thrombocytosis
- Gamma-globulin szaporulat
- HLA-B27 pozitivitás
- Rheumatoid factor negativitás

LS-Mennel: Az L5 rögzítése mellett az mindkét alsó végtag emelésével feszülést hozunk létre a LS-szegmensben

Diagnózis – gerincmozgás követése

Gerincmozgás – módosított Schober



- A beteg egyenesen áll.
- Helyezzünk egy jelet a két spina iliaca superior posteriort képzeletben összekötő vonalon (1).
- A következő jelet 10 cm-re feljebb helyezzük (2).
- A beteg maximálisan előrehajlik, lemérendő a két jel közti különbség (3).
- Rögzítendő a növekmény (cm-ben, 0,1 cm pontossággal) .
- Két vizsgálatból a jobbik rögzítendő.

ASAS handbook, Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl II) (engedéllyel)

Gerincmozgás – mellkaskitérés



- A karjait a beteg felemeli, vagy a tarkó mögé helyezi
- 4. intercostalis magasságban, elől mérünk
- Maximális belégzés (1) és kilégzés (2) különbségét adjuk meg cm-ben
- Két vizsgálat közül a nagyobb rögzítendő

Diagnózis – gerincmozgás követése

Gerincmozgás - occiput-fal (fekete nyíl) és a tragus-fal távolság (fehér nyíl)



- A sarkak és a hát a falnak támasztva.
- Az állcsúcs a szokásos szinten.
- Maximális erőfeszítéssel a fejet (occiput) a falhoz közelíteni.
- Rögzítendő a két próbálkozásból a jobbik (cm-ben) a fal-occiput távra és a bal és jobb fal-tragus táv átlaga.

ASAS handbook, Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl II) (engedélyvel)

Gerincmozgás – oldalhajlás



- A sarkak és a hát a falnak támasztva. Nincs se térdhajlítás, se előrehajlás.
- Tegyük egy jelet a combra (1) s hajoljon a beteg oldalra anélkül, hogy a térdét hajlítsa vagy sarkát emelje vagy csipővel, vállal elmozdulna. (2)
- A második jellel a maximális oldalhajlítást jelöljük.
- Két kísérletből a jobbik eredménye rögzítendő, a jobb és bal oldalon külön-külön. (3)
- Végül a jobb és a bal átlaga rögzítendő (cm-ben 0,1 pontossággal).

ASAS handbook, Ann Rheum Dis 2009, 68 (Suppl II) (engedélyvel)

Kéz-talaj távolság



BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

	Pontérték		
	0	1	2
Tragus-fal távolság	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lumbalis flexió	>4cm	2-4 cm	<2cm
Cervicalis rotáció	>70 fok	20-70 fok	<20 fok
Lumbális oldalhajlás	>10 cm	5-10 cm	<5cm
Intermalleolaris távolság	>100 cm	70-100 cm	<70 cm

Spondylitis ankylopoetica terápiája

Korai diagnózis esetén, axiális érintettség

- Gyógyszeres kezelés
 - 2 NSAID, teljes adagban, legalább 1-1 hónapig
 - Ha hatástalan (BASDAI>40):
 - **célzott terápia**
 - **Első vonal: TNF alfa gátlók**
 - **Második vonal:**
 - **IL-17 gátló kezelés**
 - **Janus kináz gátlók (JAK gátlók)**
 - Gerinctorna (extenziós gyakorlatok). Légzőtorna

Egyéb érintettség

- Lokális szteroidinjekció (enthesitis, gyulladt perifériás ízület)
- Rövid szteroidkezelés
 - uveitis esetén
 - jelentősebb perifériás érintettség vagy igen kifejezett gyulladósos laboratóriumi eredmények esetén, bázisterápiával (methotrexat, sulfasalazin, leflunomid)
- **Célzott terápia: TNF-alfa gátlók, 2. vonalban IL-17 gátló vagy JAK gátló, IL-23 gátló**

Követés - betegségaktivitás

A 100 mm-es vízuál analóg skálákon a beteg megjelöli az elmúlt hétre vonatkozó válaszait.

A BASDAI-érték kiszámítása során az 5. és 6. válasz átlagát egy értéknek véve az első 4 kérdéssel együtt számítunk átlagot:
 $(1.+2.+3.+4.+(5.+6.)/2)/5.$

Aktivitás: 40 mm felett

BASDAI-index		
1. Hogyan jellemezné az általában tapasztalt fáradtság/levertség szintjét?	semmi _____	nagyon súlyos
2. Hogyan jellemezné a nyak, a hát vagy csípő fájdalom általában tapasztalt szintjét?	semmi _____	nagyon súlyos
3. Hogyan jellemezné az ízületeiben tapasztalt fájdalom/duzzadás általános szintjét, a nyaki, háti, vagy csípőízületeket kivéve?	semmi _____	nagyon súlyos
4. Hogyan jellemezné az érintésre vagy nyomásra érzékeny területeken tapasztalt kellemetlen érzés általában tapasztalt szintjét?	semmi _____	nagyon súlyos
5. Hogyan jellemezné a reggeli felkelést követő merevség általában tapasztalt szintjét?	semmi _____	nagyon súlyos
6. A felébredést követően mennyi ideig tart reggelente a merevség?	0 óra _____	2 óra vagy több

Elkésett esetek terápiaja

- Betegfelvilágosítás a gerinctörés veszélyéről
- Korrekciós műtétek
- Restriktív ventilációs zavar kezelése
- Hagyományos NSAID kezelés

Reaktív arthritisek

- “Asepticus” arthritis
- Trigger: ízületen kívül elhelyezkedő ágens
- Remissio, exacerbatio jellemzi
- 40 év alatti a betegek 3/4-e
- Férfi dominancia

Differenciáldiagnózis: HIV asszociált arthritis (korai infekciónál különösen differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet) , Behcet syndroma (oralis, genitalis laesiók fájdalmasak, panuveitis vagy posterior uveitis van), parvovirus arthropathiák

Febris rheumatica, brucellosishoz társuló arthritis: nem tartoznak ebbe a csoportba!

Epidemiológia, Pathogenesis

- **triász:**
 - arthritis
 - steril urethritis
 - conjunctivitis
- Epidemiológia
 - kor: fiatal felnőttek
 - nem: férfi: nő = 8:1 (nőknél a tünetek, pl. cervicitis könnyebben elnézhető)
- Pathogenezis
 - HLA-B27 pozitívitas: 75-80%
 - infekció
 - postdysenterias (Yershinia, Salmonella, Shigella, Campylobacter)
 - postvenereás (Chlamydia) - non-gonorrh.
 - ritkábban légúti infekciók

Mucocutan laesiók

- Balanitis circinata (fájdalmatlan, éles határú)
- Erythemás, fájdalmatlan oralis mucosalis laesio
- Uveitis



Terápia, Prognózis

Antibiotikum: **nem**

- esetleg: tetraciklin Chlamydia urethritisben

NSAID (diclofenac, naproxen, stb)

Steroid: csak polyarthrités esetén

- lokálisan adható

Bázisterápia

- sulfasalazin megpróbálható enyhe esetben
- methotrexate: 15 mg/hét súlyos esetben
- azathioprin: 50-150 mg/die lehet
- szemészeti: lokális vagy orális steroid
- keratoderma: nehéz, methotrexat, esetleg etretinát

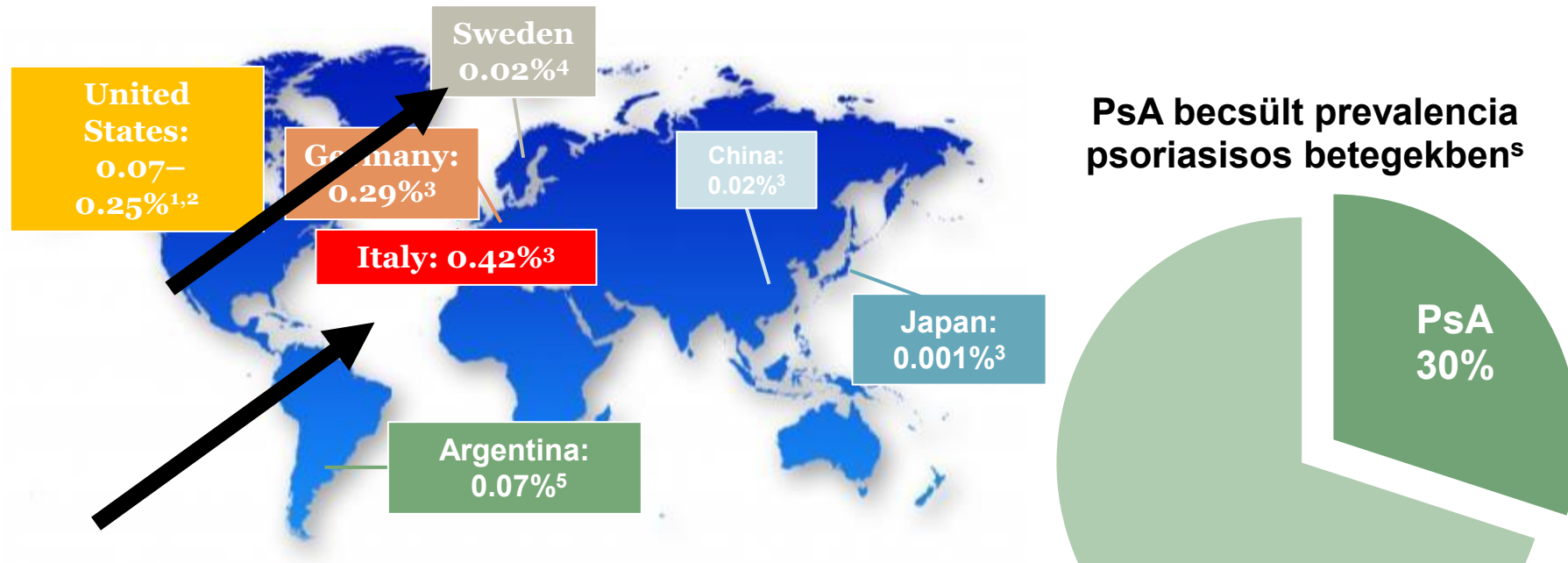
Lefolyás

- 3-4 hónap alatt általában remisszió
- 25-40%: krónikus, hullámzó

Reactiv arthritist okozó microorganismusok

- **Genito-urinalis**
 - Chlamydia trachomatis
 - Ureaplasma urealyticum
 - Neisseria gonorrhoeae
- **Gastrointestinalis**
 - Clostridium difficile
 - Entamoeba histolytica
 - Giardia lamblia
 - Shigella törzsek
 - Escherichia coli (enterotoxicus törzsek)
 - **Yershinia törzsek** (Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis)
 - **Salmonella törzsek** (S. typhimurium, S. enteritidis, stb)
- Egyéb
 - Chlamydia pneumoniae
 - Streptococcus pyogenes
 - Borrelia burgdorferi
 - Blastocystis hominis

Arthritis Psoriatica (PsA)



- ▶ PsA globális prevalencia: 0.001–0.42%¹⁻⁵
- ▶ Psoriasis globális prevalencia: 1–3%⁶
- ▶ Az USA-ban és EU-ban⁷ több, mint 3 millió PsA érintett ember van
- ▶ PsA prevalencia alábecsült lehet az alul- és félre diagnosztizálás miatt^{3,6}
- ▶ A HLA-B*27 pozitív psoriasisos betegek 30%–60% -ban alakul ki PsA⁸

HLA=human leukocyte antigen; PsA=psoriatic arthritis.

1. Asgari MM et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(8):842-849. 2. Gelfand JM et al. J Am Acad Dermatol. 2005;53(4):573-e13. 3. Liu JT et al. World J Orthop. 2014;5(4):537-543. 4. Madland TM et al. J Rheumatol. 2005;32(10):1918-1922. 5. Soriano ER et al. Rheumatology (Oxford). 2011;50(4):729-734. 6. van de Kerkhof PCM et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(10):2002-2010. 7. Decision Resources Group Psoriatic Arthritis Report; 2014. 8. Queiro R et al. Rheumatology (Oxford). 2016;55(2):221-229. 9. National Psoriasis Foundation (NPF). www.psoriasis.org/sites/default/files/publications/PsoriaticArthritisFactSheet.pdf

PsA 5 fő típusa



Szimmetrikus arthritis^{1,2,3}

- **~20%** a PsA betegeknek
- RA-hoz hasonló; általában több szimmetrikus ízületet érint



Asszimmetrikus oligoartikuláris arthritis^{1,2,3}

- **~70%** a PsA betegeknek
- Bármelyik ízületet érint



Disztális, dominánsan disztális interphalangealis (DIP)^{1,2}

- DIP ízületek főleg, gyakran körömérintettséggel párosul



Spondylitis^{1,2}

- A PsA egyik fő jellemzője, akár **50%** -át érintheti a PsA betegeknek³
- Gyakori tünetek: gerincpanaszok¹



Arthritis mutilans^{1,2}

- **5%** -a a PsA betegeknek
- Súlyos deformitás a kéz és láb kisízületeiben

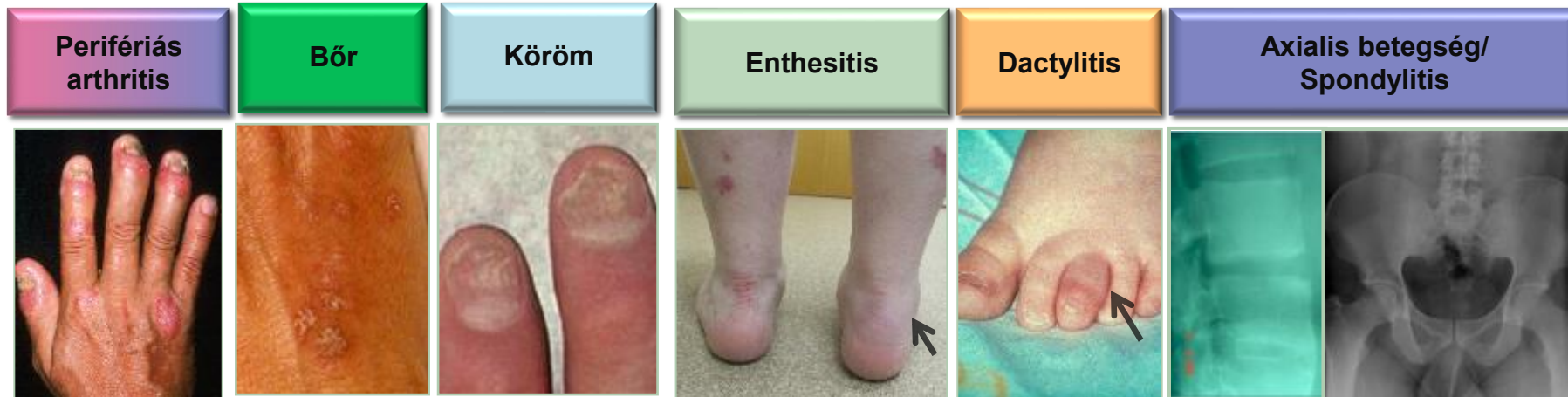
DIP=distal interphalangeal predominant; PsA=psoriatic arthritis; RA=rheumatoid arthritis.

1. Arthritis Foundation website. <http://www.arthritis.org/about-arthritis/types/psoriatic-arthritis/what-is-psoriatic-arthritis.php>. Accessed April 6, 2016. 2. Yamamoto T. Eur J Dermatol. 2011;21:660-666. 3. Mease PJ. Ann Rheum Dis. 2011;70(suppl 1):i77-i84.

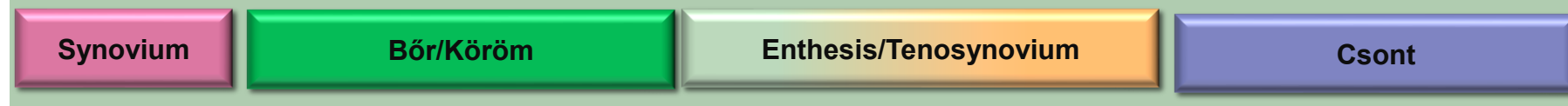


PsA fő klinikai doménjai

6 jelentősebb klinikai PsA domén
(GRAPPA ajánlás szerint)¹



A klinikai képet 4 különböző szövettípus komplex egymásra hatása alakíthat ki²⁻⁴:



Images ©2016 American College of Rheumatology. Used with permission. GRAPPA=Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; PsA=psoriatic arthritis.

1. Coates LC et al. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-1071. 2. Cantini F et al. Int J Rheum Dis. 2010;13(4):300-317. 3. Yamamoto T. Eur J Dermatol. 2011;21(5):660-666. 4. FitzGerald O and Winchester R. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):214.

Köröm psoriasis főbb klinikai megjelenései



Psoriasisos bőrtünetek



Psoriasisos bőrtünetek lokalizációja



Psoriasisos bőrtünetek lokalizációja



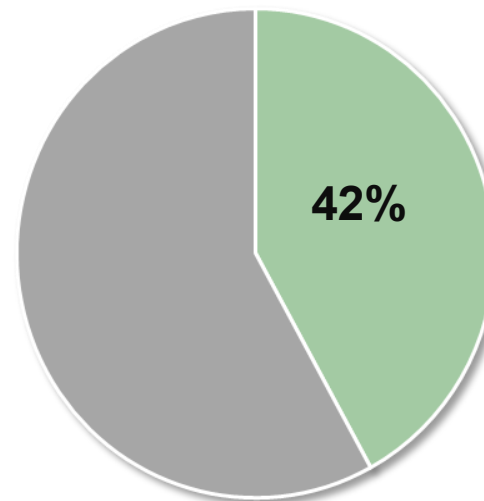
Psoriasisos bőrtünetek lokalizációja



PsA-s betegekben fokozott a komorbiditások kialakulásának kockázata

Gyakoribb komorbiditások PsA betegekben ¹	
Komorbiditás	%
Obezitás ²⁻⁴	30–60
Hipertenzió ²⁻⁶	19–37
Infekció ²	34
Depreszió/anxiétás ²⁻⁶	15–27
Hyperlipidémia ²⁻⁶	8–62
Diabetes ²⁻⁶	5–16
Malignitás ^{2,4,6}	7–9
Kardiovaszkuláris betegsége ²⁻⁹	3–43
Gastrointesztinális betegségek ^{2,4,6}	1–7
Májbetegségek ^{2,4}	2-3

≥3 komorbiditással rendelkező beteg²



- Egyéb fontos komorbiditások: szembetegségek, metabolikus eltérések, osteoporózis, NAFLD,^{4,10-12}
- PsA betegeknek nagyobb a mortalitás kockázata, mely gyakran kardiovaszkuláris elváltozások miatt következik be¹³⁻¹⁴

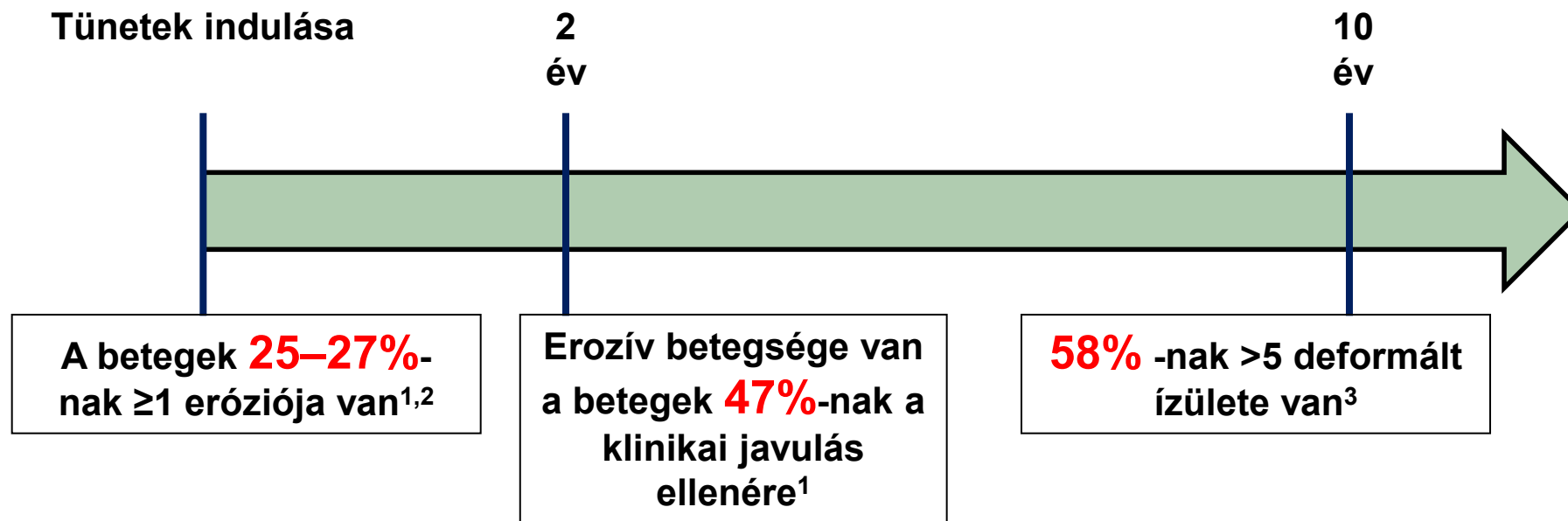
Table adapted from Husni ME. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):677-698. CVD=cardiovascular disease; NAFLD=nonalcoholic fatty liver disease; PsA=psoriatic arthritis.

1. Husni ME. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):677-698. 2. Husted JA et al. *J Rheumatol.* 2013;40:1349-1356. 3. Khraishi M et al. *Clin Rheumatol.* 2014;33(10):1495-1500. 4. Husted JA et al. *Arthritis Care Res.* 2011;63:1729-1735. 5. Edson-Heredia E et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(5):955-963. 6. Feldman SR et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(5):708-717. 7. Ogdie A et al. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326-32. 8. Polachek A et al. *Arthritis Care Res.* 2016. 9. Gladman DD et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1131-1135. 10. Ogdie A et al. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(2):118-126. 11. Coates LC et al. *Arthritis and Rheumatol.* 2016;68:1060-1071. 12. Chang CA et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;13;7:588-598. 13. Gladman DD et al. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(suppl II):ii14-ii17. 14. Arumugam R and McHugh NJ. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:32-35.

Extraartikularis manifesztációk

- **Cardialis** : MPS , vezetési zavarok, BK hypertrophia, funkció csökkenés
- **Szem**: conjunctivitis, iritis, episcleritis, KCS, iridocyclitis
- **Vese** : haematuria , proteinuria, cylindruria, IgA nephropathia
- Májlézió, tüdőfibrosis, nem gyulladásos myopathia
- (Metabolikus syndroma)

A PsA egy súlyos progresszív betegség



A PsA lassan vagy rapidan progresszív formában is jelentkezhet⁴

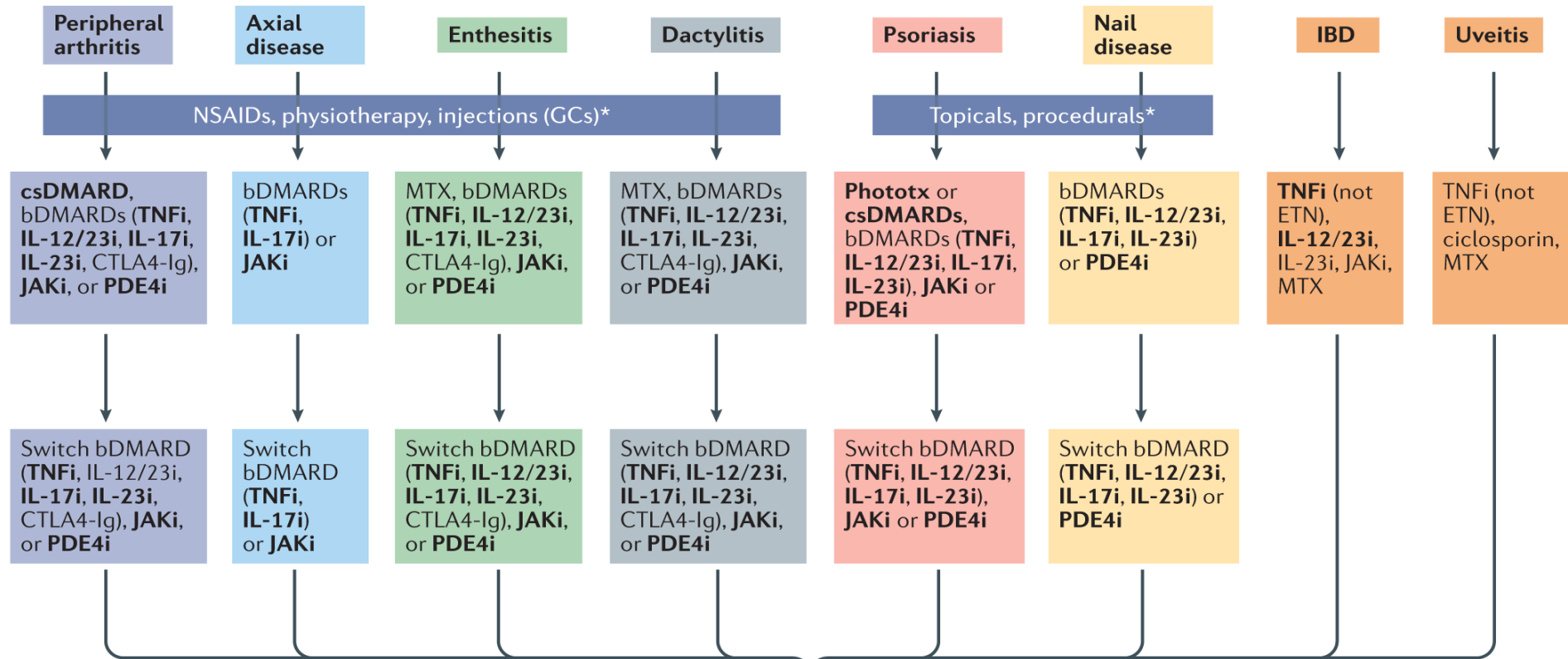
PsA=psoriatic arthritis.

1. Kane D et al. *Rheumatology*. 2003;42(12):1460-1468. 2. Coates LC et al. *Lancet*. 2015;386:2489-2498. 3. Gladman DD. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(2):379-394. 4. Chang CA et al. *Nature Rev Rheumatol*. 2011;7(10):588-598.

Arthritis psoriatica GRAPPA kezelési ajánlás 2021

Kez →

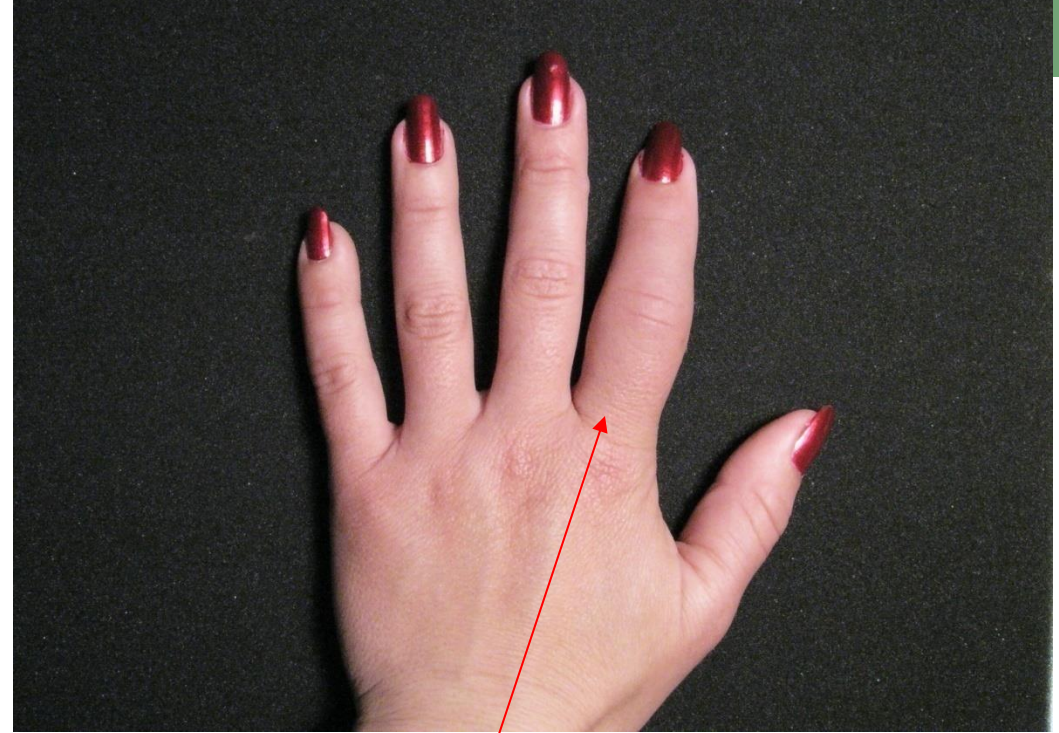
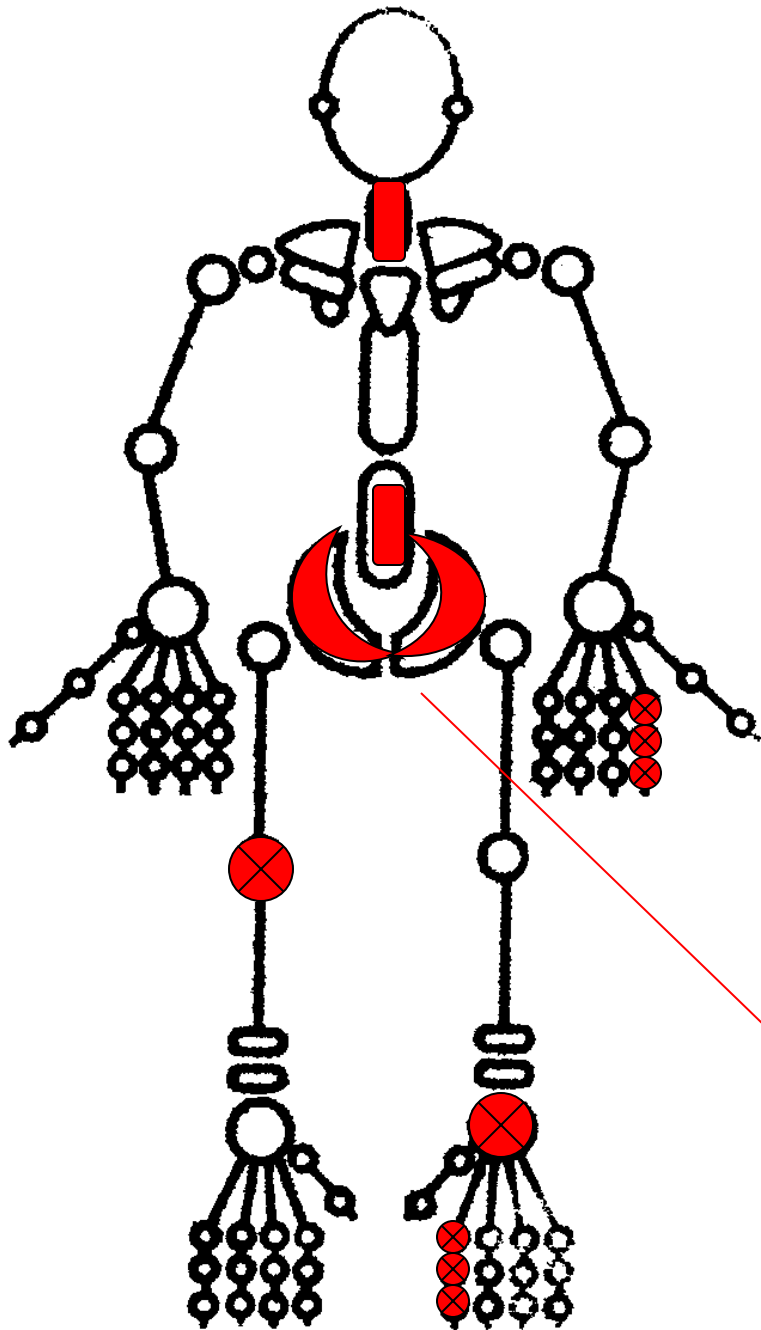
Consider which domains are involved, patient preference, previous/concomitant therapies; choice of therapy should address as many domains as possible



Comorbidities and associated conditions may impact choice of therapy and/or guide monitoring

Treat, periodically re-evaluate treatment goals and modify therapy as required

Coates LC et al: Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:139-140.



Kolbászujj

Gyulladásos eredetű derékfájdalom

Enteropathiás arthritis - Klinikum

Tünetek

- általában a gastrointestinalis tünet az első
- oligoarthritis (térd, boka)
- 75%: követi a bélbetegség aktivitását
- spondylitis: SPA

Diagnosztika

- synovialis szövettan: RA
- We, leukocytosis
- Röntgen: nem specifikus (RA, SPA)

Terápia

- a bélbetegség terápiája a fontos
 - **Crohn-ban az infliximab, adalimumab törzskönyvzett**
 - **JAK gátlók törzskönyvezve**
colitis ulcerosaban (tofacitinib, upadacitinib), Crohn-ban (upadacitinib)
- NSAID (vigyázni akut béltünet esetén)
- szteroid: lokálisan

Célzott terápia kizárási kritériumok

1. (Nem alkalmaz fogamzásgátlást)
2. (Terhes vagy szoptat)
3. Aktív TBC vagy más **aktív**, krónikus, opportunista **fertőzés**
megfelelő antivirális kezelés mellett lehetséges HBV poz esetén is
4. A betegnél fertőzés magas kockázata áll fenn:
 - krónikus lábfekély
 - krónikus pyelonephritis
 - a gerinc vagy ízület szeptikus arthritise vagy protetizált ízület szepszise az elmúlt 12 hónapban
 - elhúzódó vagy visszatérő mellkasi fertőzések
 - állandó katéter
5. Egyéb súlyos betegségek:
 - (daganat (kivéve basalioma vagy 5/10 éve tumormentes állapot))
 - demyelinizáló betegség (TNF-alfa gátló kezelésnél)
 - közepes vagy komoly szívelégtelenség
 - SLE vagy primer Sjögren szindróma (TNF-alfa gátlóknál)
 - ILD (TNF-alfa gátlóknál)

Nyomonkövetés

- tbc
- fertőzések
- allergiás reakciók
- tumor
- anti-DNA (drog indukált lupus: nagyon ritka)
- általános laboratóriumi vizsgálatok

KÖSZVÉNY

Rohamszerű ízületi gyulladás ± tophus képződés ± extraartikuláris elváltozások
Mononátrium-urát-monohidrát (MNU) kristályok kicsapódása az

-ízületbe

-egyéb szövetekbe

A következmény: **gyulladás**

Akutan: **Akut arthritis**

Krónikusan: Deformáló, **polyarticularis gyulladás**, akut shubokkal ±
MNU lerakódás kötőszövetben gazdag szövetekben (subcutis) ±
Köszvényes nephropathia (ritka)



XIV. Lajos



VIII. Henrik



Augustus Császár

Köszvény

A felnőtt lakosság **1-2%-a** érintett.



Marcus Agrippa



Cosimo de Medici



I. Erzsébet



V. Károly



2

Mátyás király



Pázmány Péter



Könyves Kálmán

Epidemiológia

- Az iparosodott világ felnőtt lakosságának 1-2%-át érinti
- Az utóbbi 30 évben előfordulási gyakorisága 100%-al nőtt
- 2017-ben becslések alapján **41,2 millió** ember volt érintett (több, mint az RA-s betegek **kétszerese**)
- Életkor előrehaladtával a gyakorisága nő, különösen a 75 év feletti férfiaknál
- Férfi:nő arány: 4-9:1
- Prevalencia M.o. 250-500/100000 lakos
- 17%-al magasabb össz-halálozás a köszvényes betegeknél, kardiovaszkuláris ok a vezető halálok.
- Mortalitás nem javul
- Az átlag szérum húgysav szint 100 év alatt 200 $\mu\text{mol/l}$ -ről 300-ra nőtt -> civilizációs betegség

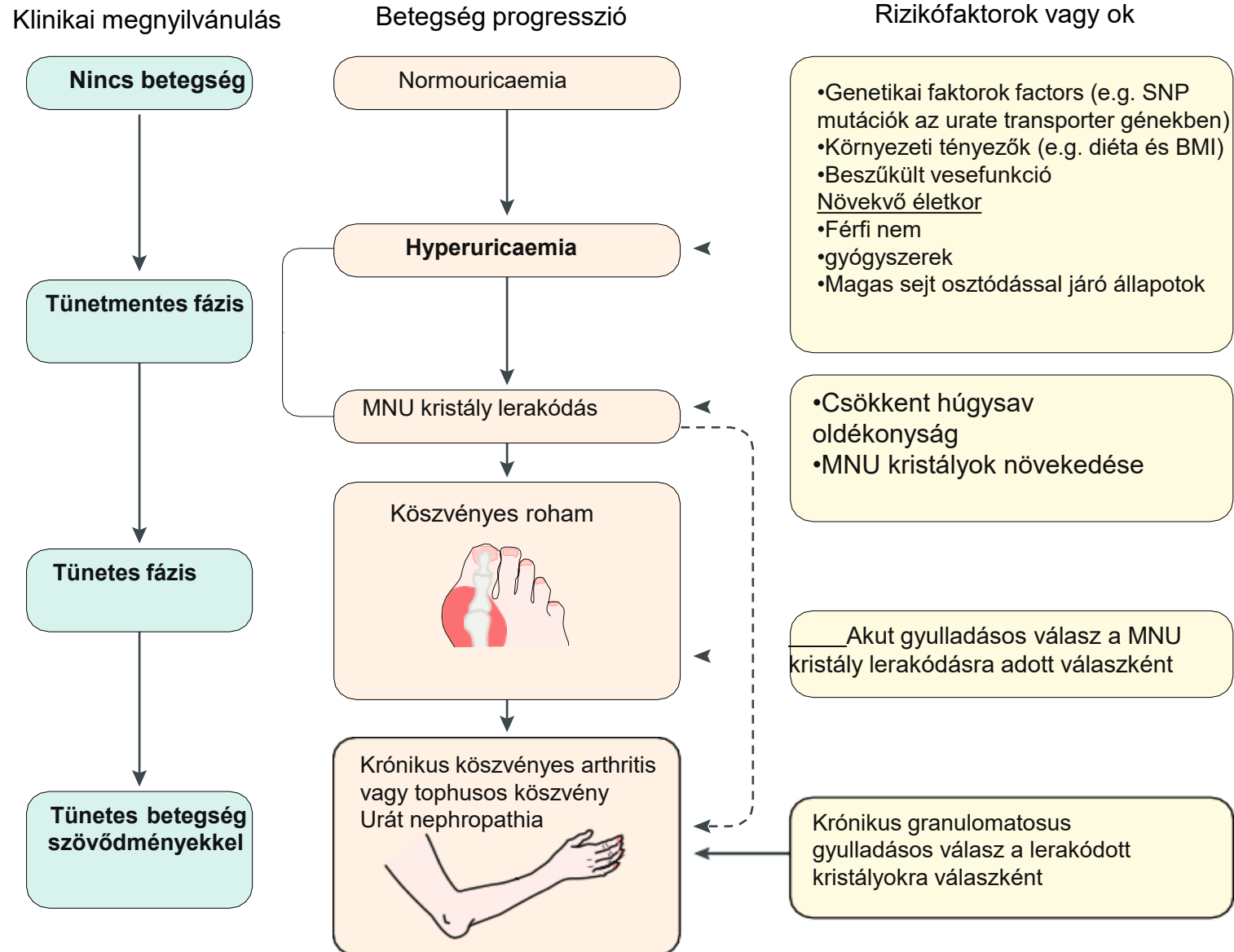
1. Afinogenova Y et al. *Curr Opin Rheumatol*. 2022; 34:118-124.

2. Danve A et al. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72:1786–1788.

3. Vargas-Santos AB, et al. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1935–1942.

4. Fisher MC et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1289–1294.

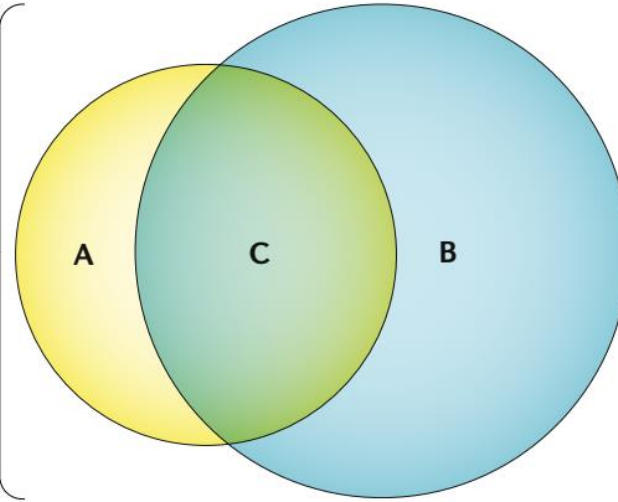
A köszvény betegség klinikai formái



A hyperuricaemia okainak klasszifikációja

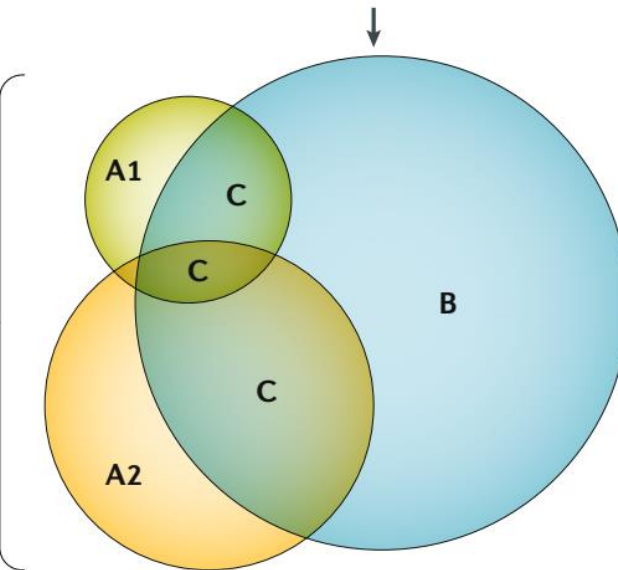
Klasszikus osztályozás

- A. Túltermelő típus:
- Magas sejt turnoverű betegségek
 - Purin gazdag diéta
 - Lesch-Nyhan szindróma
- B. Alacsony renális kiválasztás típus
- Kr. Vesebetegség
 - Metabolikus szindróma
 - Diuretikum használat
 - Renális urát transzporter génmutációk, stb
- C. Kombinált típus



Új osztályozás

- A. Renális túlterhelés típus:
- A1: Túltermelő típus:
- A2: extrarenális csökkent kiválasztás: ABCDG2 diszfunkció a tápcsatorában - bélbetegségek
- B. Alacsony renális kiválasztás típus
- C. Kombinált típus (renális túlterhelés és alacsony renális kiválasztás)



- **myelo- és lymphoproliferatív betegségek!!**
- szolid tumorok nagy sejtosztódási rátával
- haemoglobinopathiák, anaemia perniciosa, haemolysis
- **psoriasis**
- súlyos szisztémás betegség
- **alkohol**

Klinikai formák

Tünetmentes hyperuricaemia

- tartósan magas húgysavszint mellett
 - nincsenek monosodium urátkristály-depozícióra utaló
 - klinikai tünetek vagy jelek
- **DE:**
 - **Tünetmentes hyperuricaemia vs normál HUS**
 - **MNU-depozitumok ízületekben, környékén, $p < 0,0001$**
 - **Tünetmentes hyperuricaemia vs köszvény**
 - **Nincs különbség**

Tünetmentes hyperuricaemia

- **Nincs egységes ajánlás a kezelésre**
- Súlyos hypersensitivitási reakció esélye 0.1-0.4% (napi 300 mg allopurinol tartós szedése esetén).
- Epidemiológia: hyperuricaemia: 20%
- Hyperuricaemia: +1 mg/dl (60 $\mu\text{mol/l}$) +12% CV
 - Cardiovasc. rizikó: főleg nőkben (RR 1,67)
 - stroke RR 1,47
 - Perifériás verőérbetegség: RR 1,23
 - CKD3-as st. vesebetegség
 - Össz halálozás, CV halálozás rizikó is emelkedett
- Célértékek:
 - nők 2,4-6 mg/dl (143-**360 $\mu\text{mol/l}$**)
 - férfiak 3,4-6 mg/dl (202-**360 $\mu\text{mol/l}$**)

A Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének konszenzus-dokumentuma a hyperuricaemiás és a köszvényes betegek ellátásáról

Járai Zoltán dr. ^{1,2}, Alföldi Sándor dr. ¹, Mátyus János dr. ³, Ábrahám György dr. ⁴, Balog Attila dr. ⁴, Csiky Botond dr. ⁵, Farsang Csaba dr. ¹, Kumánovics Gábor dr. ⁵, Pál linkás Márton dr. ⁶, Páll Dénes dr. ³, Reusz György dr. ², Tislér András dr. ², Szekanecz Zoltán dr. ³

1 Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,

2 Semmeweis Egyetem, Budapest,

3 Debreceni Egyetem, Debrecen,

4 Szegedi Tudományegyetem, Szeged,

5 Pécsi Tudományegyetem, Pécs,

6 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

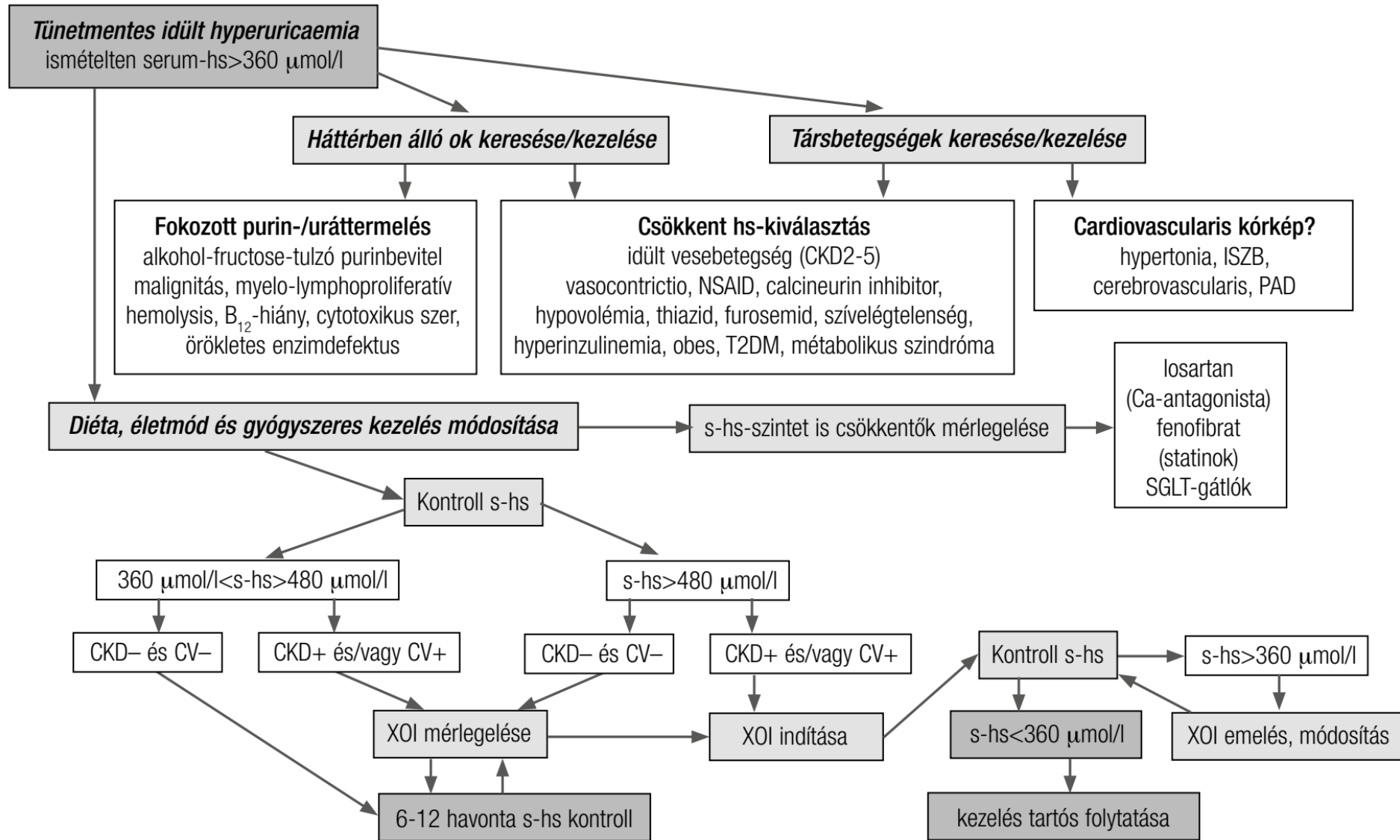
Szerkesztette: Járai Zoltán dr. (Magyar Hypertonia Társaság)

Összeállította: Alföldi Sándor dr. (Magyar Hypertonia Társaság), Mátyus János dr. (Magyar Nephrologiai Társaság), Szekanecz Zoltán dr. (Magyar Reumatológusok Egyesülete)

Jóváhagyta a Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének szakértői testülete:

- Magyar Hypertonia Társaság: Alföldi Sándor dr., Ábrahám György dr., Farsang Csaba dr., Járai Zoltán dr., Páll Dénes dr.
- Magyar Nephrologiai Társaság: Csiky Botond dr., Mátyus János dr., Reusz György dr., Tislér András dr.
- Magyar Reumatológusok Egyesülete: Balog Attila dr., Kumánovics Gábor dr., Pál linkás Márton dr., Szekanecz Zoltán dr.

A tünetmentes hyperuricaemia ellátása





Húgysav kristályok – gyulladás

- Kristályok megjelenése a synovialis folyadékban, és a szövetekben
- Gyulladás →erős fájdalom, porcdestrukció
- Inflammasoma aktiválás (NALP3 macromolekuláris komplex – caspase - IL-1 termelődés)
- **purinbázisok** > **hipoxantin** > **xantin** > **húgysav** (xantin oxidáz)



Akut köszvényes roham

- o Leggyakrabban az öregujj MTP ízületében
- o Boka, térdízület, stb
- o Általában nem szimmetrikus, és csak egy ízületet érint
- o Súlyosabb esetek: több ízület is érintett

- **hyperuricaemia** (önmagában nem vezet köszvényhez)

+

- lokális provokáló faktorok

hőmérséklet

pH

dehidráció



Köszvény

Duzzadt, igen fájdalmas, vörös-livid ízület

Infekt arthritis



- infekt arthritis!!!
- köszvényes roham
- arthritis psoriatica



Krónikus köszvény

Rohammentes periódusok megszűnnek

Folyamatos, deformáló krónikus gyulladás

Legtöbbször polyarticularis

Akut shubok lehetnek



Metabolikus X syndoma

- **Diabetes mellitus** – insulin resistentia, NIDDM, glucose intolerantia
- **ISZB** – atherosclerosis hajlam
- **Hyperlipidaemia - dyslipidaemia**
- **Hypertonia**
- **Obesitas**
- **Hyperuricaemia**

Csökkent húgysav kiválasztás

Elsődleges

- ❖ idiopátiás
- ❖ familiaris juvenilis

Másodlagos

- ❖ **hypertonia**
- ❖ hyperparathyreosis
- ❖ myxoedema
- ❖ **gyógyszerek: vízhajtók, béta blokkolók, ACE inhibitorok, szalicilátok (alacsony dózis), cyclosporin, nikotinsav**
- ❖ **krónikus veseelégtelenség**
- ❖ **kevés vizeletmennyiség**

A köszvény diagnosztikája = klinikai kép...

Hyperuricaemia (labor)

We, CRP↑↑ akut rohamban

Leucocytosis

Ízületi punkció, **kristályanalízis**

(„Dual energy”) CT,

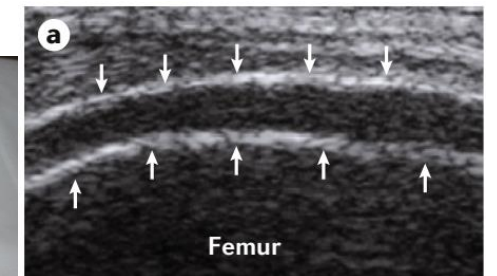
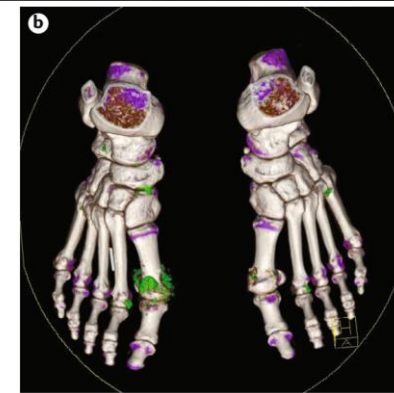
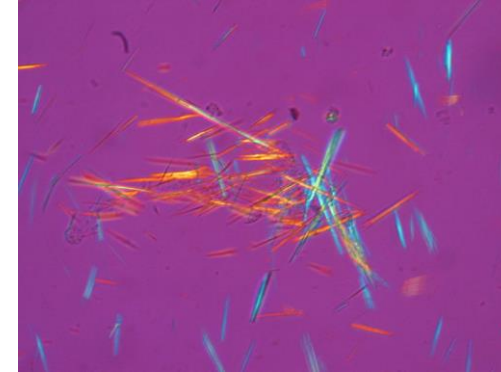
nagy felbontású ultrahang

Konvencionális röntgen („lyukasztóvas-léziók”)

Tophus szövettani vizsgálata

Szekunder okok tisztázása

(Colchicin ex juvantibus)



Differenciáldiagnosztika

Köszvényes roham

- Szeptikus arthritis
- Egyéb kristály arthritis
- Erysipelas
- Inflammált arthrosis
- Reaktív arthritis, egyéb arthritisek

Krónikus köszvényes arthritis

- RA
- Egyéb krónikus arthritisek
- arthrosis

Kezelés

- Akut köszvényes roham kezelése
- A köszvényes roham profilaxisa
- Fenntartó (célérték-vezérelt húgysavszint csökkentő) kezelés
- Nem-gyógyszeres (életmódi) kezelés
- Új (kísérleti) szerek
- Tünetmentes hyperuricaemia

A köszvény gyógyszeres kezelése

- Első vonalban:
 - Colchicin: 1. nap 1 mg, majd 1 óra múlva 0,5 mg,
 - majd 2x0,5 mg fenntartó dózis (GFR>30 ml/p/1,73 m²)
 - NE: verapamil, cyclosporin A, clarithromycin, ketokonazol
 - NSAID (maximális tolerálható dózisban) (GFR>30)
 - Glükokortikoid
 - szisztémás: 30-35 mg/nap prednisolon ekvivalens 3-5 napig
 - intraarticularis
 - Sz.e. ezek kombinációja
- Hatástalanság vagy intolerancia esetén
 - IL-1 gátló kezelés
 - Anakinra (off label!)
 - Canakinumab

A köszvény gyógyszeres kezelése

1. Húgysav termelés csökkentő kezelés:

Xantin oxidáz gátlók:

- Allopurinol napi 100mg-ról, 2-4 hetente 100mg-al emelhető (illesztendő a vesefunkcióhoz) (max dózis: napi 900 mg)
 - HLAB*5801 poz -> allopurinol szenzitivitási szindróma (Han kínai, koreai, thai (7,4%), afro-amerikai (3,8%) nemzetiségűekben)
 - Kaukázusi rassz (0.7%)
- szelektív xanthin-oxidáz gátló (febuxostat) allopurinol ellenjavallat vagy hatástalanság esetén
- Célérték (T2T): köszvény: **360 $\mu\text{mol/l}$** tophus **300 $\mu\text{mol/l}$**

A köszvény gyógyszeres kezelése

Húgysav csökkentő kezelés:

Uricosuriás szerek:

- probenecid, benzbromaron, ha nem kontraindikált (nephrolithiasis, hepatotoxicitás)
- Hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes esetén- losartan, SGLT-2 gátló, fenofibrat adható (uricosuriás hatás)
- *Egyéb:*
 - ~~Lesinurad (2019), (Dotinurad)~~
 - ~~(Rekombináns emlős urikáz: pegloticase)~~

2. Profilaxisként Colchicin (0.5-1 mg/nap) és/vagy NSAID

Nem-gyógyszeres (életmódi) kezelés

Életmód	Fogyás, optimális BMI elérése
Káros (a húgysavszintet növelheti)	Társbetegségek kontrollja (losartan HT-ban, atorvastatin, fenofibrát HLP-ban) Dohányzási tilalom Aktív mozgás, sport Jó hidratáltság (napi 2 l folyadék)
Előnyös (a húgysavszintet csökkenti)	Sör, tömény alkohol, vörös húsok, tenger gyümölcsei, fruktóz-tartalmú (cukrozott) üdítőitalok, A-vitamin
	2-3 dl vörösbor, zsírszegény tejtermékek (túró joghurt, sovány sajt), kávé (nem a koffein!), cseresznye (antocianin), C-vitamin, dió, mogyoró

Speciális szempontok: vesekő esetén bő hidrálás + a vizelet alkalinizálása (K-citrát)
Roham alatt vagy nem-jól beállított köszvény: teljes alkoholtilalom ajánlott!

A febuxostat és allopurinol közti fő különbségek

	Febuxostat	Allopurinol
Kémiai szerkezet és hatásmechanizmus	Non-purine, szelektív xanthine oxidase inhibitor	Purine, nem szelektív xanthine oxidase inhibitor
Hatékonyság	hatékony 360 $\mu\text{mol/l}$ alatti serum húgysavszintet elérve	360 $\mu\text{mol/l}$ alatti serum húgysavszintet elérve is kevésbé hatékony
Excretio	Széklet és vizelet	Elsődlegesen vizelet
Dózis	Hatékony a legalacsonyabb dózisban (80 mg)	Feltitrálás szükséges (100 mg-ról)
Dózis veseelégtelenségben	Enyhe vagy közepesen beszűkült vesefunkció mellett dózis módosítás nem kell	Dózis módosítás szükséges
Dózis időseknél	Standard adagolásban biztonságos	Dózis módosítás szükséges

Köszönöm a figyelmet!

