

ELSEVIER ESSENTIALS

Reumatologia

A. Pfeil P. Oelzner J. Böttcher
C. Jung G. Wolf (red.)

Redakcja wydania polskiego
Włodzimierz Samborski

Alexander Pfeil, Peter Oelzner, Joachim Böttcher,
Christian Jung, Gunter Wolf (red.)

ELSEVIER ESSENTIALS

Reumatologia

Współpraca: Joachim Böttcher, Gera (rozdz. 1.2, 1.3, 3); Martin Busch, Jena (rozdz. 7); Oliver Frey, Jena (rozdz. 1.1); Christian Jung, Düsseldorf (rozdz. 9.4); Uwe Lange, Bad Nauheim (rozdz. 9.3); Gabriele Lehmann, Jena (rozdz. 8); Amelie Lupp, Jena (rozdz. 9.1); Peter Oelzner, Jena (rozdz. 5, 6); Alexander Pfeil, Jena (rozdz. 1.3, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9.1, 9.2, 10); Gunter Wolf, Jena (rozdz. 7, 9.1)

Redakcja wydania polskiego

Włodzimierz Samborski

Tytuł oryginału:
Elsevier Essentials Rheumatologie

1. Auflage 2018
© Elsevier GmbH, Deutschland

This 1st edition of *Elsevier Essentials Rheumatologie* by Alexander Pfeil, Peter Oelzner, Joachim Böttcher, Christian Jung, Gunter Wolf (editor) is published by arrangement with Elsevier GmbH, Urban & Fischer Munich.

Książka *Elsevier Essentials Rheumatologie*, wyd. 1, autorzy: Alexander Pfeil, Peter Oelzner, Joachim Böttcher, Christian Jung, Gunter Wolf (red.), została opublikowana zgodnie z umową z Elsevier GmbH, Urban & Fischer Munich.

ISBN 9783437214011

Wszelkie prawa zastrzeżone, zwłaszcza prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna z części tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawnictwa.

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych lub odmienne nieraz opinie na temat leczenia oraz diagnozowania, jak również możliwość wystąpienia pomyłki, prosimy, aby w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznej uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje. Pomoże to zmniejszyć ryzyko wystąpienia błędu.

© Copyright for the Polish edition by Edra Urban & Partner, Wrocław 2019

Redakcja naukowa I wydania polskiego: prof. dr hab. med. Włodzimierz Samborski

Tłumaczenie z języka niemieckiego:
mgr farm. Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz – rozdz. 1-5
lek. med. Katarzyna Zwierzyńska – rozdz. 6-10

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti
Dyrektor wydawniczy: lek. med. Edyta Błażejewska
Redaktor prowadzący: Renata Wręczycka
Weryfikacja merytoryczna: dr n. med. Dorota Sikorska

ISBN 978-83-66310-16-2

Edra Urban & Partner
ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław
tel. +48 71 7263835
biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Paweł Kazimierczyk

Druk:  opolgraf
Drukarnia

Spis treści

1	Diagnostyka chorób reumatycznych	1	6	Choroby mięśni: zapalenie wielomięśniowe i zapalenie skórno-mięśniowe	69
1.1	Diagnostyka laboratoryjna	1			
1.2	Diagnostyka obrazowa	4			
1.3	Rozpoznanie	14			
2	Choroby stawów obwodowych	15	7	Choroby naczyń	73
2.1	Reumatoidalne zapalenie stawów	15	7.1	Przegląd	73
2.2	Zapalenie stawów w przebiegu choroby Whipple'a	19	7.2	Zapalenie dużych naczyń	78
2.3	Bakteryjne zapalenie stawów	20	7.3	Zapalenie tętnic średniego kalibru: guzkowe zapalenie tętnic (<i>polyarteriitis nodosa</i>)	81
2.4	Wirusowe zapalenie stawów	24	7.4	Zapalenie małych naczyń	83
2.5	Dnawe zapalenie stawów	26	7.5	Zapalenie tętnic i żył: choroba Behçeta	92
2.6	Choroba Still'a u dorosłych	29	7.6	Polimialgia reumatyczna	94
2.7	Zapalenie stawów w przebiegu sarkoidozy	31	8	Osteologia	97
2.8	Choroby degeneracyjne stawów obwodowych	32	8.1	Osteoporoza	97
3	Schorzenia kręgosłupa	35	8.2	Niedobór witaminy D i osteomalacja	102
3.1	Osiowe spondyloartropatie	35	8.3	Choroba Pageta	104
3.2	Zespół SAPHO	39	9	Leczenie schorzeń reumatycznych	109
3.3	Infekcyjne zapalenie krążków międzykręgowych	40	9.1	Terapia farmakologiczna	109
3.4	Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa	42	9.2	Szczepienia	147
4	Schorzenia stawów obwodowych i kręgosłupa	45	9.3	Terapia fizykalna	147
4.1	Łuszczykowe zapalenie stawów	45	9.4	Schorzenie współistniejące	151
4.2	Enteropatyczne zapalenie stawów	50	10	Anatomiczne umiejscowienie oraz badania immunologiczne i genetyczne w chorobach reumatycznych	153
4.3	Reaktywne zapalenie stawów	52	10.1	Anatomiczne umiejscowienie chorób reumatycznych	153
5	Schorzenia tkanki łącznej	55	10.2	Parametry immunologiczne i genetyczne a choroby reumatyczne	158
5.1	Twardzina układowa	55			
5.2	Mieszana choroba tkanki łącznej	59			
5.3	Zespół Sjögrena	60			
5.4	Toczeń rumieniowaty układowy	62			
5.5	Fibromialgia	65			
				Indeks	163

Choroby stawów obwodowych

Najważniejsze informacje

- **Reumatoidalne zapalenie stawów** jest przewlekłą chorobą zapalną obejmującą zwłaszcza małe stawy rąk i stóp.
- **Choroba Whipple'a** jest zapalną chorobą stawów spowodowaną infekcją *Tropheryma whipplei*. Dodatkowo mogą wystąpić: gorączka, biegunka, objawy neurologiczne, kardiologiczne i pulmonologiczne.
- Do **bakteryjnych stanów zapalnych stawów** należą: ostra gorączka reumatyczna rozwijająca się w wyniku zakażenia paciorkowcami, bakteryjne zapalenie stawów wywołane gronkowcem złocistym i odkleszczowe zapalenie stawów spowodowane boreliozą.
- **Wirusowe zapalenie stawów** jest rzadko spotykane. Głównymi patogenami są parwowirus B19, wirus różyczki, WZW B i C, HIV i herpeswirusy.
- **Dnawe zapalenie stawów** jest zapalną chorobą stawów spowodowaną odkładaniem się kryształków kwasu moczowego w stawie.
- **Choroba Stilla** dorosłych jest rzadką chorobą zapalną z autoagresji, która może przebiegać z zapaleniem stawów. Nierzadko dochodzi do zajęcia wielu narządów.
- W przebiegu **sarkoidozy** może wystąpić przewlekłe lub ostre zapalenie stawów. Najczęściej obserwuje się ostre, obustronne zapalenie stawów skokowych w połączeniu z rumieniem guzkowatym i limfadenopatią (zespół Löfgrena).
- **Choroba zwyrodnieniowa stawów (artroza)** jest degeneracyjną chorobą stawów, w przebiegu której dochodzi do postępującego niszczenia stawów i otaczających je struktur.

2.1 Reumatoidalne zapalenie stawów

DEFINICJA

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą immunologiczną chorobą zapalną stawów, która manifestuje się głównie w obrębie nadgarstków, stawów śródrečno-paliczkowych i śródstopno-paliczkowych.

Próba **klasyfikacji** RZS podejmowana jest przez kryteria ACR/EULAR 2010 (> tab. 2.1). Ponadto RZS można podzielić ze względu na czas występowania choroby na **bardzo wczesne RZS** (czas występowania objawów poniżej 6 miesięcy) i **wczesne RZS** (czas występowania objawów poniżej 24 miesięcy). Ze względu na rodzaj i występowanie przeciwciał (RF i anty-CCP, ACPA) postać choroby można podzielić na **seropozytywną** postać RZS (RF obecny i ACPA obecne) lub **seronegatywną** postać RZS (RF nieobecny i ACPA nieobecne). W niektórych sytuacjach istnieje możliwość występowania tylko jednego typu przeciwciał (RF lub ACPA).

Epidemiologia, klasyfikacja i podział

RZS jest najczęstszą zapalną chorobą stawów, dotykającą około 0,3–1,0% społeczeństwa. Zapadalność wynosi 0,1 do 0,5‰ u osób dorosłych. Najczęściej chorują kobiety >50 r.ż. Stosunek zachorowań kobiet i mężczyzn wynosi 3:1.

Objawy kliniczne

Pacjenci często skarżą się na ból w okolicy rąk i stóp, przy czym pierwsze objawy RZS obserwuje się w okolicach stawów nadgarstkowych oraz stawów śródrečno-paliczkowych i sta-

Tab. 2.1 Kryteria klasyfikacyjne RZS według ACR i EULAR z 2010 r. Warunkiem do przeprowadzenia analizy jest występowanie klinicznie jawnego zapalenia błony maziowej co najmniej jednego stawu, którego nie można lepiej wyjaśnić inną chorobą. Jeżeli istnieje więcej niż 6 pozytywnych punktów, należy zdiagnozować RZS (za: Aletaha i wsp. 2010)

Cecha		Punkty
Obrzęknięte/bolesne stawy	1 (średnio-) duży staw (barkowy, łokciowy, biodrowy, skokowy)	0
	2–10 (średnio-) dużych stawów (barkowy, łokciowy, biodrowy, skokowy)	1
	1–3 małych stawów (stawów międzypaliczkowych, międzypaliczkowych bliższych, śródstopno-paliczkowych II-V, nadgarstka) (z zajęciem dużych stawów albo bez)	2
	4–10 małych stawów (stawów międzypaliczkowych, międzypaliczkowych bliższych, śródstopno-paliczkowych II-V, nadgarstka) (z zajęciem dużych stawów albo bez)	3
	>10 stawów (w tym ≥ 1 mały staw)	5
Serologia (konieczny jest wynik ≥ 1 testu)	RF i ACPA ujemne	0
	RF lub ACPA obecne w niskim mianie	1
	RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	2
Wskaźniki ostrej fazy (konieczny jest wynik ≥ 1 testu)	Stężenie CRP w normie i OB w normie	0
	Stężenie CRP zwiększone lub OB przyspieszony	1
Czas trwania objawów	<6 tyg.	0
	>6 tyg.	1

wów śródstopno-paliczkowych (> ryc. 2.1). Stawy międzypaliczkowe dalsze zwykle nie są zajęte. Dolegliwości bólowe wykazują maksimum we wczesnych godzinach porannych i ulegają zmniejszeniu w ciągu dnia. Dodatkowo często występuje poranna sztywność stawów. Zaczerwienienie stawów zwykle nie występuje w przebiegu RZS. Niekiedy w ciężkiej i przewlekłej postaci choroby można stwierdzić podskórnie położone guzki reumatoidalne.

Manifestacje pozastawowe, w obrębie serca (zapalenie osierdzia), płuc (zapalenie opłucnej, guzki), nerek (zapalenie kłębuszków nerkowych), oczu (zespół suchego oka) i naczyń krwionośnych (zapalenie żył) występują rzadko.

Diagnostyka laboratoryjna i obrazowa

Powinno się wykonać oznaczenie stężenia CRP w surowicy i szybkości OB. Następnie konieczne jest wykonanie oznaczenia aktywności przeciwciał RF i ACPA. W celu różnicowania z kolagenozami należy wykonać ilościowe oznaczenie aktywności ANA (przeciwciała przeciwjądrowe, > rozdz. 5).



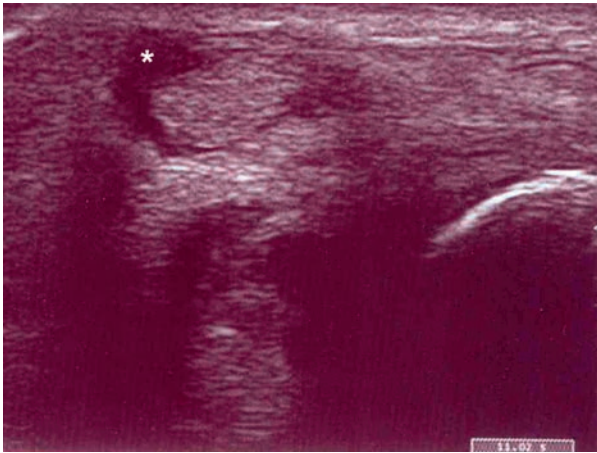
Ryc. 2.1 Obraz kliniczny późnego RZS z podwichnięciem stawów śródrečno-paliczkowych i stawu międzypaliczkowego bliższego III (gwiazdka). Obrzęk nad wyrostkiem rylcowatym kości łokciowej lewej (strzałka). [T816-2]

Standardowymi badaniami obrazowymi w RZS są **zdjęcia RTG rąk i stóp** w dwóch płaszczyznach. Za wczesne radiograficzne manifestacje RZS uznaje się osteoporozę przystawową i zwężenie szpary stawowej stawów śródrečno-paliczkowych i śródstopno-paliczkowych. W dalszym przebiegu obserwuje się nadżerki oraz zmiany w położeniu (podwichnięcia, zwichnięcia) i kostnienie stawów (ankilozę) (> ryc. 2.2). Na podstawie dwóch typowych zmian nadżerkowych na zdjęciu RTG można postawić diagnozę RZS. Dodatkowo istnieją różne skale umożliwiające ocenę stopnia ciężkości choroby. Metody te wykorzystywane są w głównej mierze w badaniach klinicznych.

Badanie ultrasonograficzne stawów umożliwia bardzo dobrą ocenę wysięków stawowych, zapalenia błony maziowej i pochewki ścięgnowej (> ryc. 2.3).



Ryc. 2.2 Zdjęcie RTG ręki z wyraźną osteoporozą przystawową (gwiazdka), zwężeniem szpary stawowej stawów śródrečno-paliczkowych (główki strzałek) i nadżerką (strzałka). [T816-3]



Ryc. 2.3 Ultrasonografia stawów z uwidocznieniem zapalenia ścięgna prostownika ręki (gwiazdka). [T816-2]

Metoda rezonansu magnetycznego jest również obecnie wykorzystywana w przypadku RZS jako diagnostyka uzupełniająca do wczesnego wykrywania kostnych (obrzęk okostnej i nadżerki) i stawowych zmian zapalnych (zapalenie błony maziowej i pochewki ścięgniastej).

RZS może manifestować się zgrubieniem tkanki łącznej (*pannus*) w obrębie stawu skroniowo-żuchwowego. Z tego powodu początkowo i w czasie trwania choroby należy sporządzać **zdjęcia RTG odcinka szyjnego kręgosłupa** w dwóch płaszczyznach. Pozwala to wykluczyć zgrubienie tkanki łącznej dzięki ocenie poszerzenia szpary stawowej stawu szczękowo-żuchwowego. W przypadku stwierdzenia poszerzenia wymienionej szpary stawowej, diagnostykę obrazową należy uzupełnić o badanie MR.

Aktywność choroby i wymiar niepełnosprawności

Do oceny aktywności choroby wykorzystuje się **Disease Activity Score 28** (DAS28, > tab. 2.2). Badanie opiera się na ocenie bolesności i obrzęku 28 stawów referencyjnych (nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe) oraz parametrów stanu zapalnego CRP lub OB. Dodatkowo ocenia się nasilenie bólu stawów, wykorzystując wzrokową skalę analogową bólu (VAS). Wynik integruje się ze skalą DAS28.

Tab. 2.2 Disease Activity Score 28 (Wells i wsp. 2009)

DAS 28	Aktywność
< 2,6	remisja
2,6–3,2	niska aktywność RZS
3,2–5,1	średnia aktywność RZS
> 5,1	wysoka aktywność RZS

Tab. 2.3 Niekorzystne czynniki prognostyczne dla RZS

- umiarkowana lub duża aktywność choroby podczas terapii konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD – *disease modifying antirheumatic drugs*)
- duża liczba obrzękniętych stawów
- podwyższone wartości CRP i OB
- duże miana przeciwciał (RF i ACPA)
- wczesne wykrycie nadżerek
- niepowodzenie dwóch lub większej liczby terapii konwencjonalnych

Na podstawie **Health Assessment Questionnaire** (HAQ) ocenia się stopień niepełnosprawności i ograniczenia jakości życia oraz aktywności spowodowane reumatoidalnym zapaleniem stawów. HAQ jest ankietą wypełnianą samodzielnie przez pacjentów, dotyczącą ośmiu obszarów życia codziennego. Można uzyskać od 0 do 3 punktów. Wartość 0 oznacza brak ograniczeń w życiu codziennym spowodowanych RZS, wartość 3 wiąże się ze znacznymi ograniczeniami. W > tab. 2.3 zestawiono negatywne czynniki prognostyczne dla przebiegu RZS, które mają wpływ na podejmowanie decyzji terapeutycznych.

Diagnostyka różnicowa

RZS różnicuje się z łuszczycowym zapaleniem stawów, które w przeciwieństwie do RZS wykazuje linijne zajęcie stawów paliczkowych i brak przeciwciał (RF i ACPA). Łuszczycowe zapalenie stawów zazwyczaj powiązane jest z łuszczycą (> 4.1). Duże miana przeciwciał ANA w połączeniu z obrzękiem całych palców powinny przywołać na myśl kolagenozę (twardzina układowa > 5.1, mieszana choroba układowa tkanki łącznej > 5.2). W przypadku bakteryjnego lub dnawego zapalenia stawów można stwierdzić zaczerwienie i obrzęk stawu. Różnicowanie pomiędzy **bakteryjnym zapaleniem stawu** (> 2.3) i **dnawym zapaleniem stawu** (> 2.5) udaje się dzięki wykonaniu punkcji stawu. W przypadku **spondyloartropatii** zajęte mogą być również stawy międzypaliczkowe dalsze (> 3.1).

Leczenie

Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów powinno zostać podjęte tak szybko, jak tylko zostanie ono stwierdzone. W terapii wykorzystuje się konwencjonalne, syntetyczne i biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) oraz kortykosteroidy. W leczeniu wykorzystuje się również dostosowaną terapię przeciwbólową niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

- **Początkowo:** metotreksat (15 mg/tydzień) i prednizolon (10–20 mg/dobę).
- **Duża aktywność choroby po 4–6 tygodniach:** zwiększenie dawki metotreksatu (20–25 mg/tydzień) i dostosowanie dawki prednizolonu (<5 mg/dobę).

- **Duża aktywność choroby po 3 miesiącach bez niekorzystnych czynników prognostycznych:** zamiana terapii na leczenie leflunomidem lub sulfasalazyną, ewentualnie w połączeniu z metotreksatem.
- **Duża aktywność choroby po 3 miesiącach i obecność niekorzystnych czynników prognostycznych:** włączenie pierwszych biologicznych DMARD w połączeniu z metotreksatem zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi lub celowana terapia syntetycznymi DMARD z inhibitorem kinazy JAK (tofacytynib lub barycytynib).
- **Duża aktywność choroby po 3–6 miesiącach:** włączenie drugiego biologicznego DMARD w połączeniu z metotreksatem zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi lub celowana terapia syntetycznymi DMARD albo zmiana inhibitora kinazy JAK.

W leczeniu aktywnego RZS początkowo podaje się **kortykosteroidy**, którym towarzyszy standardowa terapia konwencjonalnym syntetycznym DMARD. Leki modyfikujące przebieg choroby hamują jej progresję.

Zastosowanie kortykosteroidów (dawka inicjująca 10–20 mg ekwiwalentu prednizolonu/dzień) pozwala na zmniejszenie aktywności zapalnej, a tym samym na modyfikację przebiegu choroby w ostrej fazie RZS. Powinny one być stosowane tylko krótkotrwale i tak szybko, jak tylko będzie to możliwe, powinny zostać stopniowo odstawione.

UWA GA

Długotrwałe leczenie kortykosteroidami jest związane ze zwiększonym ryzykiem infekcji i wtórnej osteoporozą.

Konwencjonalne syntetyczne DMARD

Jako **syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby** do dyspozycji są metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna. Pierwszym DMARD wykorzystywanym w terapii jest metotreksat (15 mg jeden raz w tygodniu). W przypadku istnienia przeciwwskazań do podjęcia terapii metotreksatem należy zastosować leflunomid lub sulfasalazynę. Podczas leczenia konwencjonalnymi syntetycznymi DMARD trzeba regularnie kontrolować obraz morfologiczny krwi, parametry charakteryzujące czynność wątroby i funkcję nerek (szczegółowe informacje dotyczące każdego leku: > 9.1).

W przypadku niepowodzenia monoterapii konwencjonalnym syntetycznym DMARD (utrzymująca się duża aktywność choroby przez 3 miesiące) należy, w przypadku braku negatywnych czynników prognostycznych (> tab. 2.3), zamienić leczenie na inny konwencjonalny syntetyczny DMARD (leflunomid lub sulfasalazynę) albo wprowadzić politerapię składającą się z połączenia różnych konwencjonalnych syntetycznych DMARD (metotreksat z leflunomidem lub metotreksat z sulfasalazyną).

Leczenie lekami biologicznymi i celowana terapia syntetycznymi DMARD

Kiedy występują niekorzystne czynniki prognostyczne (> tab. 2.3), wskazane jest podjęcie leczenia **biologicznymi DMARD** lub **terapią celowaną** (hamowanie kinazy JAK). Nowym postępowaniem terapeutycznym jest wykorzystywanie w terapii celowanej inhibitorów drobnocząsteczkowych, takich jak tofacytynib i barycytynib, będących inhibitorami kinazy JAK. [W Polsce brak jeszcze refundacji dla inhibitorów kinazy JAK. Ponadto, według obecnie obowiązującego programu lekowego refundacja leków biologicznych przez NFZ przewidziana jest standardowo dopiero po nieskuteczności lub nietolerancji dwóch konwencjonalnych syntetycznych DMARD, nawet przy istnieniu niekorzystnych czynników prognostycznych – *przyp. red.*].

Mechanizm działania biologicznych DMARD opiera się na:

- hamowaniu czynnika martwicy nowotworu (TNF- α) (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab),
- hamowaniu szlaku sygnałowego interleukiny-6 (tocylizumab, sarilumab),
- przeciwciałach dla limfocytów B (rytuksymab),
- zahamowaniu aktywacji limfocytów T poprzez modulowanie kostymulacji limfocytów T (abatacept).

W leczeniu pierwszego wyboru biologicznymi lekami DMARD stosuje się inhibitory TNF- α , inhibitory szlaku sygnałowego IL-6 i modulator kostymulacji limfocytów T, abatacept. W przypadku niepowodzenia jednej terapii biologicznej i celowanej DMARD możliwa jest zmiana na inny lek biologiczny lub syntetyczny, wykorzystywany w terapii celowanej. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu można zastosować przeciwciało przeciwko limfocytom B – rituksymab.

Biologiczne DMARD powinny być łączone z terapią metotreksatem zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi. W przypadku istnienia przeciwwskazania do podjęcia terapii metotreksatem lub nietolerancji, możliwe jest zastosowanie adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, sarilumabu i tocylizumabu w monoterapii.

W przypadku dobrze kontrolowanej remisji RZS można rozważyć zmniejszenie intensywności terapii DMARD.

WYTYCZNE

Aktualne możliwości leczenia RZS przedstawiono w zaleceniach European League Against Rheumatism (*EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update*) <http://ard.bmj.com/content/early/2017/03/06/annrheumdis-2016-210715>

Oprócz leków biologicznych w terapii RZS do dyspozycji są również leki biopodobne. Po wygaśnięciu ochrony patento-

wtarzane raz w miesiącu). Alternatywnie można zastosować kanakinumab, anakinrę, cyklofosfamid lub plazmaferezę.

Przebieg, choroby towarzyszące i powikłania

Weryfikacja aktywności choroby następuje na podstawie oceny klinicznej, parametrów stanu zapalnego i stężenia ferrytyny.

Ostra postać choroby Still'a u dorosłych jest stanem zagrożenia życia, może przebiegać z niewydolnością wielonarządową wynikającą z ostrej niewydolności płuc, zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zatorowymi mikroangiopatiami i piorunującym zapaleniem wątroby. W przypadku przewlekłej postaci choroby bez odpowiedzi na leczenie może rozwinąć się amyloidozę AA.

W czasie steroidoterapii trzeba wykonać badania densytometryczne wraz ze sprawdzeniem wskazań do prowadzenia specyficznej terapii osteoporozy (> rozdz. 8).

2.7 Zapalenie stawów w przebiegu sarkoidozy

DEFINICJA

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą przebiegającą z wytworzeniem guzków zapalnych o nieznannej etiologii. Może ona przebiegać z zapaleniem stawów skokowych, kolanowych, rąk i stóp.

Epidemiologia

Współczynnik chorobowości wynosi 4,7–64 na 100 000 mieszkańców, zapadalność szacuje się na 1–35 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie. Szczyt zachorowań obserwuje się pomiędzy 20. a 40. r.ż. Kobiety chorują częściej niż mężczyźni. U do 25% pacjentów z sarkoidozą może się rozwinąć zapalenie stawów.

Klasyfikacja i podział

W celu diagnostyki ostrego zapalenia stawów w przebiegu sarkoidozy można wykorzystać kryteria zamieszczone w > tab. 2.8.

Objawy kliniczne

Objawem klinicznym sarkoidozy jest ostre lub przewlekłe zapalenie stawów. **Ostre zapalenie stawów** manifestuje się

Tab. 2.8 Kryteria diagnostyczne ostrego zapalenia stawów w przebiegu sarkoidozy. Spełnienie co najmniej 3 punktów związane jest z występowaniem ostrego zapalenia stawów (zaadaptowano z: Visser i wsp. 2002)

Cecha	Punkty
Obustronne zapalenie stawów skokowych	1
Czas trwania objawów mniej niż 2 miesiące	1
Rumień guzowaty	1
Wiek <40 lat	1

w przebiegu sarkoidozy głównie w dużych stawach kończyn dolnych (kolanowym, skokowym). Zapalenie może dotyczyć również stawów nadgarstka i śródreżca. Z reguły związane jest ono z wnękową limfadenopatią i rumieniem guzowatym (zespół Löfgrena, > ryc. 2.7). Ostry stan zapalny może też przebiegać z zapaleniami okołostawowymi (zapalenie ścięgien, zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców).

Przewlekłe zapalenie stawów często przebiega z zajęciem wielu narządów, przyjmując postać sarkoidozy układowej. Daje ono objawy w obrębie stawów skokowych, kolanowych, rąk i stóp.

Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przypadku sarkoidozy przebiega z bólem w głębokich obszarach kręgosłupa i ze sztywnością odcinka lędźwiowego lub stawów krzyżowych.

Diagnostyka laboratoryjna

Diagnostycznie **ostre zapalenie stawów** w przebiegu sarkoidozy charakteryzuje się zwiększonymi wartościami CRP i przyspieszonym OB. Konwertaza angiotensyny (ACE) nie posiada wartości diagnostycznej, ponieważ wykazuje zwiększoną aktywność zaledwie u połowy pacjentów. Znacznie bardziej czułym parametrem jest stwierdzenie zwiększonej ilości rozpuszczalnego receptora interleukiny-2 [dostępne tylko w badaniach naukowych; nie jest to badanie rutynowe



Ryc. 2.7 Zapalenie stawu skokowego z rumieniem guzowatym w przebiegu zespołu Löfgrena. [T816–2]

w Polsce – *przyp. red.*]. Ponadto mogą wystąpić hiperkalcemia i hipergammaglobulinemia.

W materiale pochodzącym z punkcji biodra w **przewlekłym zapaleniu stawów** podczas sarkoidozy można stwierdzić komórki mono- i polijądrowe. W materiale z biopsji błony maziowej stwierdza się nieserowaciejące ziarniniaki.

Diagnostyka obrazowa

W przypadku **ostrego zapalenia stawów** nie można radiograficznie wykazać zmian w ich obrębie. Na zdjęciu RTG klatki piersiowej można uwidocznic wnekową limfadenopatię (> ryc. 2.8). Poprzez wykonanie USG stawów można stwierdzić zapalenie błony maziowej lub ścięgien.

Radiologicznymi objawami **przewlekłego zapalenia stawów** są obrzęk tkanek miękkich, demineralizacja powierzchni okołostawowych i zmiany torbielowate uwidaczniane w badaniu RTG.

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej przewlekłego zapalenia stawów należy wykluczyć:

- RZS (> 2.1),
- łuszczycowe zapalenie stawów (> 4.1),
- zapalenie stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit (> 4.2),
- dnawe zapalenie stawów (> 2.5),
- reaktywne zapalenie stawów (> 4.3),
- bakteryjne zapalenie stawów (> 2.3.2).

Leczenie

- W leczeniu **ostrego zapalenia stawów** w przebiegu sarkoidozy można zastosować niesteroidowe leki przeciwzapalne

(NLPZ), miejscowe iniekcje z glikokortykosteroidami lub małe doustne dawki glikokortykosteroidów (prednizon 20–25 mg/dobę).

- W przypadku braku odpowiedzi na leczenie można zastosować metotreksat, azatioprynę lub leflunomid.
- W leczeniu **zespołu Löfgrena** jako lek rezerwowy może być stosowana hydroksychlorochina.
- W przypadku **przewlekłego zapalenia stawów**, które nie odpowiada na NLPZ i glikokortykosteroidy, preferowane powinno być leczenie metotreksatem, azatiopryną lub leflunomidem.
- W przypadku **schorzenia opornego na leczenie** należy rozważyć zastosowanie inhibitorów TNF- α .

Przebieg i choroby towarzyszące

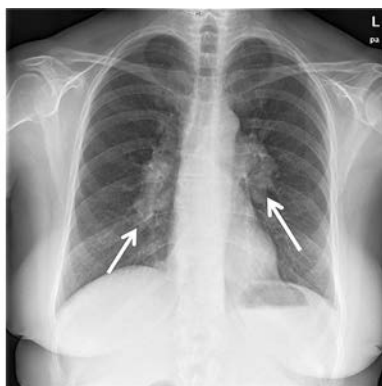
Ocena aktywności choroby następuje poprzez ustalenie poziomu CRP i szybkości OB.

Nie istnieją charakterystyczne choroby towarzyszące. Ze względu na prowadzenie długotrwałej terapii glikokortykosteroidami w przewlekłym zapaleniu stawów istnieje zwiększone ryzyko rozwoju osteoporozy (> 8.1).

2.8 Choroby degeneracyjne stawów obwodowych

DEFINICJA

Zwyrodnienie stawów obwodowych (artroza) jest degeneracyjną, niezapalną chorobą stawów, której przyczyny są wieloczynnikowe (np. genetyczne, biologiczne, komponenty biomechaniczne). Prowadzi do zniszczenia tkanki chrzęstnej, kości oraz graniczącej z nimi torebki stawowej i ścięgien. Zniszczeniu stawu może towarzyszyć proces zapalny.



Ryc. 2.8 Obustronne poszerzenie wnek płuc w przebiegu limfadenopatii podczas zespołu Löfgrena (strzałki). [T816–3]

Epidemiologia

Artroza może dotyczyć każdego stawu. Istnieją jednak takie, dla których określono współczynnik chorobowości. Najczęściej dotknięty jest staw kolanowy (ok. 50%) oraz biodrowy (ok. 25%). Zwyrodnienia stawów ręki i palców występują częściej u kobiet (37%) niż u mężczyzn (16%). Początek choroby pojawia się często między 50. a 60. r.ż., a chorobowość zwiększa się wraz z wiekiem. Kobiety chorują znacząco częściej niż mężczyźni. Po 60. r.ż. 5–10% mężczyzn i 5–15% kobiet cierpi z powodu zwyrodnienia stawu biodrowego. Na zwyrodnienia stawu kolanowego cierpi 15% kobiet i 10% mężczyzn.

Schorzenia stawów obwodowych i kręgosłupa

Najważniejsze informacje

- Do chorób autoimmunologicznych manifestujących się w obrębie stawów obwodowych i kręgosłupa należą łuszczycowe zapalenie stawów, zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit i celiakii oraz reaktywne zapalenie stawów.
- **Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)** jest przewlekłą zapalną chorobą stawów występującą w przebiegu łuszczycy. Nie wykazuje specyficznej reakcji immunologicznej. Leczenie składa się z podania NLPZ i klasycznych syntetycznych lub biologicznych leków z grupy DMARD.
- Zapalenie stawów w przebiegu **nieswoistych zapaleń jelit (CED)** może dodatkowo wykazywać objawy pozastawowe w obrębie skóry, oczu, serca i układu moczowo-płciowego. Do leczenia w zależności od obrazu choroby wykorzystuje się inhibitory COX2 (koksyby), glikokortykosteroidy i sulfasalazynę oraz inhibitory TNF- α .
- Diagnoza **zapalenia stawów w przebiegu celiakii** powinna zostać potwierdzona badaniem gastroenterologicznym. Laboratoryjnie celiakia objawia się niedokrwistością, niedoborem kwasu foliowego i witaminy D₃ oraz zwiększonymi parametrami stanu zapalnego. Leczenie stanowi dieta bezglutenowa.
- **Reaktywne zapalenie stawów** to sterylne zapalenie błony maziowej, które może się rozwinąć po infekcji bakteryjnej. Możliwe jest zajęcie struktur pozastawowych. W leczeniu wykorzystuje się NLPZ.

4.1 Łuszczycowe zapalenie stawów

DEFINICJA

Łuszczycowe zapalenie stawów (**PsA**) to przewlekła, immunologiczna, zapalna choroba stawów, w większości przypadków związana z łuszczycą plackowatą; i nie wykazuje specyficznej reakcji immunologicznej (RF i anty-CCP pozostają w normie). Może manifestować się w postaci obwodowej lub osiowej.

Epidemiologia, klasyfikacja i podział

PsA wykazuje współczynnik chorobowości na poziomie 0,05–0,3%, przy czym zależnie od grupy badanej u 6 do 42%

pacjentów z łuszczycą rozwija się PsA. Zapadalność szacowana jest na 0,06‰ na rok. Kobiety chorują z podobną częstością jak mężczyźni.

Zgodnie z objawami klinicznymi chorobę dzieli się na postać obwodową i osiową. W przypadku **postaci obwodowej** wyróżnia się zapalenie niewielu stawów (≤ 4 stawów) lub zapalenie wielostawowe (≥ 5 stawów). Klasyfikacja następuje zgodnie z kryteriami CASPAR (\rightarrow tab. 4.1).

Postać osiowa (z zajęciem kręgosłupa) charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych lub obwodowym zapaleniem wielostawowym. Ze względu na zajęcie osiowe PsA klasyfikowana jest jako jedna z obwodowych spondyloartropatii. W klasyfikacji mogą być wykorzystywane kryteria ASAS, które zostały stworzone dla obwodowej postaci zapalenia stawów międzykręgowych (\rightarrow tab. 4.2).

Tab. 4.1 Kryteria CASPAR rozpoznania łuszczykowego zapalenia stawów. Kryteria pozwalają na stwierdzenie PsA, gdy wynik wynosi ≥ 3 pkt i w przypadku obecności zapalenia stawów, kręgosłupa, ścięgien lub przyczepów ścięgniastych (za: Taylor i wsp. 2006)

Zmiana	Punkty
1. Łuszczyca <ul style="list-style-type: none"> – aktualna łuszczyca – łuszczyca w wywiadzie – dodatni wywiad rodzinny dla łuszczycy 	2 1 1
1. Zmiany paznokci w przebiegu łuszczycy (oddzielanie się paznokcia, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie)	1
1. Ujemny wynik oznaczenia czynnika reumatoidalnego	1
1. Zapalenie palców (definiowane jako obrzęk całego palca) obecnie lub w wywiadzie odnotowanym przez reumatologa	1
1. Cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy	1

Tab. 4.2 Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii obwodowej według ASAS. Dodatkowo do zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniastych lub zapalenia palców pacjenci muszą spełniać jedno kryterium z lewej części lub dwa z prawej

Arthritis lub Enthesitis lub Daktylitis

+ 1 kryterium z poniższych:

- łuszczyca
- nieswoiste zapalenia jelit
- poprzedzające zakażenia
- obecny HLA-B27
- zapalenie błony naczyniowej oka
- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniach obrazowych (RTG lub MR)

+ 2 z poniższych kryteriów:

- zapalenie stawów
- zapalenie przyczepów ścięgniastych
- zapalenie palców
- zapalny ból pleców w wywiadzie
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku spondyloartropatii



Ryc. 4.1 Obraz kliniczny PsA z rozwiniętymi zmianami obustronnie w obrębie przedniej części kolan. [T816–2]

Objawy kliniczne

Łuszczycę (> ryc. 4.1) często poprzedza manifestacja w obrębie stawów. W przebiegu **obwodowej PsA** możliwe są manifestacje w postaci asymetrycznego zapalenia niewielkiej liczby stawów lub wielostawowego. Zapalenie wielostawowe często nie jest symetryczne, co powoduje, że zajęte mogą być pojedyncze stawy palców rąk i stóp. Ponadto w przebiegu PsA zajęte mogą być dystalne stawy międzypaliczkowe, które nie są zmienione w przebiegu RZS (> ryc. 4.2). U części pacjentów łuszczyca manifestuje się jako zapalenie stawu kolanowego. Zmienione zapalnie stawy wykazują obrzęk, ból przy ucisku i ograniczenia ruchomości. Obrzęk jednego palca ręki lub stopy nazywany jest zapaleniem palców (*daktylitis*).

Osiowa postać łuszczykowego zapalenia stawów manifestuje się w obrębie kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych. Osiowa PsA może być związana z obwodowym zapaleniem stawów. Zapalny ból pleców odzwierciedla stan zapalny w szkielecie osiowym (> 3.1). U pacjentów z osiową postacią choroby może dodatkowo występować zapalenie błony naczyniowej oka i tęczęwki.



Ryc. 4.2 Łuszczykowe zapalenie stawów. Obrzęk proksymalnej części stawu międzypaliczkowego bliższego V (a, strzałka) i łuszczyca plackowata (a i b) w przedniej części stawu międzypaliczkowego bliższego III obustronnie oraz wewnętrznych części rąk (groty strzałek). [T816–2]

Oprócz stanu zapalnego w obrębie stawów obwodowych i osiowych łuszczycy typowo przebiega również z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i pochewek ścięgniastych.

Diagnostyka laboratoryjna

Powinno się wykonać oznaczenie CRP i OB. Oba parametry są zmienione w aktywnej fazie choroby. Nie ma specyficznych przeciwciał mogących pomóc w diagnostyce. W celach diagnostyki różnicowej w pierwszym rozpoznaniu choroby należy oznaczyć czynnik reumatoidalny, przeciwciała anty-CCP (> 2.1) i przeciwciała przeciwjądrowe (> rozdz. 5). W razie podejrzenia zajęcia osiowego zaleca się oznaczenie HLA-B27.

Diagnostyka obrazowa

Do oceny **obwodowych postaci** PsA należy wykonać **zjęcia RTG rąk i stóp** w dwóch płaszczyznach. PsA wykazuje częściowo niesymetryczne zajęcie stawów palców. Najczęściej bliższe stawy międzypaliczkowe są dość wczesnie zmienione chorobowo. Jako sygnały radiologiczne trzeba odróżnić zmiany o podłożu osteodestrukcyjnym (zweżenie szpary międzystawowej, erozja i ankiloza) od zmian wytwórczych kości (prolifracja kości i okostnej) (> ryc. 4.3).

USG stawów jako technika nieinwazyjna i pozbawiona promieniowania jest bardzo dobrą opcją do oceny zapalenia maziówki stawowej, ścięgien i przyczepów ścięgniastych. W celach diagnostycznych zapalenia palców można stosować ustawienie Power-Doppler, które umożliwia zobrazowanie hiperwaskularyzacji.



Ryc. 4.3 RTG ręki z wyraźną osteoporozą okostawową i zweżeniem szpary stawowej stawu międzypaliczkowego bliższego V z nadżerkami (grot strzałki) oraz zmianami wytwórczymi kości (strzałka). [T816–3]

W **postaci osiowej PsA** należy wykluczyć zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa za pomocą **rezonansu magnetycznego** wymienionych stawów. MR umożliwia wczesne wykrycie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie obrzęku okostnej, niemożliwego do zaobserwowania na zdjęciu RTG.

Aktywność choroby

Ze względu na mnogość objawów choroby niełatwo jest ocenić jej aktywność. W przypadku zmian skórnych i w obrębie paznokci niezbędna jest współpraca z dermatologami.

W badaniach klinicznych aktywność choroby mierzona jest za pomocą skali **Disease Activity Score 28** (> 2.1) opracowanej dla RZS, która nie odzwierciedla w pełni PsA. Ocena nasilenia bólu może być przeprowadzona z użyciem **skali wizualno-analogowej** (VAS).

Ustalenie stopnia ciężkości łuszczycy jest możliwe dzięki **Psoriasis Area and Severity Index** (PASI), który ocenia zaczerwienienie, grubość i łuszczenie się. Małe wartości odpowiadają małemu stopniowi ciężkości.

Diagnostyka różnicowa

Łuszczycowe zapalenie stawów obwodowych należy różnicować z **reumatoidalnym zapaleniem stawów**, które w przeciwieństwie do PsA manifestuje się w obrębie stawów śródrezcza i śródstopno-paliczkowych oraz bliższych stawów międzypaliczkowych. Dystalne stawy międzypaliczkowe zwykle nie są dotknięte chorobą. Ponadto RZS często wykazuje reakcję immunologiczną; oznacza to, że RF i przeciwciała anty-CCP są podwyższone (> 2.1).

W przypadku obrzęku palców należy wykluczyć **kolagenozę** (> rozdz. 5). Ponadto zapalenie błony maziowej palców, rąk i łokci z obrzękiem zewnętrznej części rąk i stóp może przemawiać za **zespołem RS3PE** (nawracające symetryczne seronegatywne zapalenie błony maziowej z obrzękiem tworzącym dołeczki). Diagnostycznie zespół ten charakteryzuje się zwiększeniem parametrów stanu zapalnego bez przeciwciał. Po podaniu glikokortykosteroidów dochodzi do całkowitego ustąpienia objawów choroby.

Dodatkowo trzeba wykluczyć **bakteryjne zapalenie stawów** (> 2.3), **dnawe zapalenie stawów** (> 2.5) i poliartrozę palców (> 2.8). W przypadku osiowej postaci choroby należy wykluczyć osiowe i obwodowe **spondyloartropatie** (> 3.1).

Leczenie

Leczenie PsA powinno przebiegać przy współpracy dermatologa z reumatologiem.

- **Obwodowa postać PsA**
 - **Początkowo:** NLPZ. W przypadku braku skuteczności NLPZ i złych czynników prognostycznych metotreksat (15–25 mg/tydzień). W przypadku nietolerancji metotreksatu zaleca się zastosowanie leflunomidu, cyklosporyny lub sulfasalazyny.
 - **Aktywność choroby po 3–6 miesiącach:** zamiana na leflunomid, cyklosporynę, sulfasalazynę, dwa syntetyczne DMARD lub wszczęcie podawania biologicznego DMARD.
- **Osiowe zapalenie stawów kręgosłupa**
 - **Początkowo:** NLPZ.
 - **Aktywność choroby po 3–6 miesiącach:** zmiana na biologiczny DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab).

WYTYCZNE

Obecnie istnieją dwa schematy postępowania w PsA opracowane przez *European League Against Rheumatism* (EULAR) i *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA).
EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update
<http://ard.bmj.com/content/early/2015/12/07/annrheumdis-2015-208337>
GRAPPA-2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis:
www.the-rheumatologist.org/article/2015-treatment-recommendations-psoriatic-arthritis/

Wytyczna EULAR opisuje leczenie zgodnie z klasycznym postępowaniem, wytyczna GRAPPA skupia się na poszczególnych fenotypach PsA i pokazuje różne opcje terapeutyczne (> tab. 4.3) [w Polsce nie wszystkie opcje terapeutyczne są refundowane – *przyp. red.*].

Tab. 4.3 Schematy leczenia PsA w zależności od dominującego fenotypu choroby (dostosowane do wytycznych GRAPPA 2015)

Manifestacja	Leczenie
Obwodowe PsA	<ul style="list-style-type: none"> • NLPZ i dostawowe podanie glikokortykosteroidów lub • standardowe leczenie syntetycznymi DMARD (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) lub biologicznymi DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab) lub terapia celowanym syntetycznym DMARD (apremilast) • <i>nieskuteczność leczenia:</i> biologiczne DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab) lub terapia celowanym syntetycznym DMARD (apremilast) • <i>nieskuteczność leczenia:</i> zmiana biologicznego DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab)
Osiowe PsA	<ul style="list-style-type: none"> • fizjoterapia • NLPZ • <i>nieskuteczność leczenia:</i> biologiczne DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab) • <i>nieskuteczność leczenia:</i> zmiana biologicznego DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab)
Zapalenie przyczepów ścięgniętych	<ul style="list-style-type: none"> • fizjoterapia • NLPZ • <i>nieskuteczność leczenia:</i> biologiczne DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab) lub terapia celowanym syntetycznym DMARD (apremilast) • <i>nieskuteczność leczenia:</i> zmiana biologicznego DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab) lub terapia celowanym syntetycznym DMARD (apremilast)
Zapalenie palców	<ul style="list-style-type: none"> • NLPZ i gdzie wskazane, dostawowe podanie glikokortykosteroidów • <i>nieskuteczność leczenia:</i> standardowe leczenie syntetycznymi DMARD (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) lub terapia celowanym syntetycznym DMARD (apremilast) • <i>nieskuteczność leczenia:</i> biologiczne DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab) • <i>nieskuteczność leczenia:</i> zmiana biologicznego DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab) lub terapia celowanym syntetycznym DMARD (apremilast)
Łuszczyca skóry i paznokci	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie miejscowe i leczenie światłem (PUVA/UVB) • <i>nieskuteczność leczenia:</i> standardowe leczenie syntetycznymi DMARD (metotreksat, cyklosporyna, acytryetyna, estry kwasu fumarowego) lub terapia celowanym syntetycznym DMARD (apremilast) • <i>nieskuteczność leczenia:</i> biologiczne DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab) lub terapia celowanym syntetycznym DMARD (apremilast) • <i>nieskuteczność leczenia:</i> zmiana biologicznego DMARD (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab) lub terapia celowanym syntetycznym DMARD (apremilast)

Leczenie obwodowej postaci łuszczycowego zapalenia stawów według kryteriów EULAR

Zgodnie z zaleceniami EULAR podczas leczenia PsA wszyscy pacjenci powinni otrzymywać niesteroidowy lek przeciwpalny.

W przypadku nieskuteczności leczenia po 3–6 miesiącach bądź istnienia niekorzystnych czynników prognostycznych należy wprowadzić terapię podstawową standardowym syntetycznym **lekiem modyfikującym przebieg choroby** (DMARD). Za niekorzystne czynniki prognostyczne uznaje się:

- co najmniej 5 zmienionych zapalnie stawów,
- radiologiczne zmiany o charakterze PsA na zdjęciu RTG,
- duże wartości parametrów stanu zapalnego,
- manifestacje pozastawowe (zwłaszcza zapalenie palców).

Jako klasyczny syntetyczny DMARD w leczeniu rozwiniętej łuszczycy początkowo powinno się stosować metotreksat (15–25 mg jeden raz w tygodniu). W celu zmniejszenia działań niepożądanych metotreksatu w kolejnym dniu po jego podaniu należy zastosować jednorazową dawkę kwasu foliowego (5 mg). W przypadku nietolerancji lub istnienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu lub dominujących dolegliwości związanych z zapaleniem stawów trzeba stosować leflunomid (20 mg/dobę). Alternatywnymi klasycznymi syntetycznymi DMARD są cyklosporyna (2,5 mg/kg m.c. dobowo w dwóch dawkach podzielonych) i sulfasalazyna (po wysyceniu 2 g na dobę). Sulfasalazyna wykazuje również efekt leczniczy w przypadku osiowej postaci PsA.

W przypadku gdy po kolejnych 3–6 miesiącach nie osiągnięto wystarczającego efektu (remisji lub zmniejszenia aktywności choroby) i nie istnieją niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć możliwość wykorzystania innego klasycznego DMARD lub terapii łączonej dwoma syntetycznymi DMARD.

W przypadku istnienia niekorzystnych czynników prognostycznych i niepowodzenia terapii pierwszego wyboru klasycznymi, syntetycznymi DMARD można rozpocząć **terapię biologicznymi DMARD** (lekami biologicznymi) [w Polsce refundacja dopiero po nieskuteczności leczenia dwoma klasycznymi DMARD – *przyp. red.*]. Można zablokować szlak czynnika nekrozy nowotworów – α (TNF- α) poprzez terapię przeciwciałami monoklonalnymi: adalimumabem, certolizumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem. Istnieją niejednoznaczne dane dotyczące korzyści płynących z połączenia zahamowania szlaku TNF- α z metotreksatem. Jeżeli terapia nie okaże się skuteczna przez 3–6 miesięcy stosowania (brak remisji lub zmniejszenia aktywności choroby), można zmienić leczenie na kolejne inhibitory TNF- α (które jednak mają mniejszy odsetek odpowiedzi na terapię).

Kolejną opcją leczenia z wykorzystaniem DMARD jest zablokowanie szlaku interleukiny-12/23 przez ustekinumab

i zahamowanie szlaku interleukiny 17 przez sekukinumab. Ustekinumab i sekukinumab mogą być stosowane po niepowodzeniu terapii pierwotnej syntetycznymi DMARD z lub bez łączenia z metotreksatem. W przypadku niepowodzenia terapii biologicznymi DMARD należy prowadzić leczenie innym preparatem biologicznym.

Kolejną opcją terapeutyczną jest zastosowanie selektywnego syntetycznego DMARD – apremilastu. Apremilast jest **inhibitorem fosfodiesterazy-4** w komórkach zapalnych. Podczas terapii dochodzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP i zmniejszenia wytwarzania TNF- α , interleukiny-17 i -13 oraz zwiększenia syntezy interleukiny-10 jako mediatora przeciwzapalnego. Apremilast można stosować w niektórych przypadkach po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii syntetycznymi lub biologicznymi DMARD.

Nie ma kontrolowanych badań odnośnie do stosowania **glikokortykosteroidów**. Jednak małe dawki kortykosteroidów wydają się mieć pozytywny wpływ na leczenie PsA. Ponadto w leczeniu stawowych manifestacji zapalenia można stosować glikokortykosteroidy miejscowo, w iniekcjach dostawowych.

Leczenie osiowej postaci łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami EULAR

W leczeniu osiowej postaci PsA w pierwszej kolejności powinny być wykorzystywane NLPZ. Jeżeli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi nie pozwala kontrolować przebiegu choroby (remisja lub mała aktywność choroby) w czasie 3–6 miesięcy lub kiedy istnieje dodatkowo ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniętych, możliwe jest zastosowanie leczenia biologicznymi DMARD. Do dyspozycji są te same leki, które wykorzystywane są w leczeniu obwodowej postaci PsA. Po 3–6 miesiącach powinna nastąpić remisja choroby lub co najmniej zmniejszenie jej aktywności. Jeżeli to nie nastąpi, trzeba prowadzić leczenie innym biologicznym DMARD.

W niedalekiej przyszłości do dyspozycji w leczeniu PsA będą małe cząsteczki, takie jak inhibitory kinazy JAK – tofacytynib lub barycycynib. Więcej wskazówek do prowadzenia i kontroli leczenia: > 9.1.

Powikłania

PsA jako choroba przewlekłe zapalna jest związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych i możliwością wystąpienia amyloidozy AA. Dodatkowo związana jest z występowaniem nadciśnienia tętniczego, dyslipoproteinemii, otyłości i insulinooporności. Ponadto zachodzi ryzyko rozwoju osteoporozy, dlatego wszyscy pacjenci powinni być kontrolowani pod tym kątem (> 8.1).

Christian Jung, Uwe Lange, Amelie Lupp, Alexander Pfeil i Gunter Wolf

Leczenie schorzeń reumatycznych

Najważniejsze informacje

- Do leczenia schorzeń reumatycznych stosuje się terapię farmakologiczną i fizjoterapię. Przy planowaniu leczenia należy brać pod uwagę już istniejące schorzenia współistniejące i te, które mogą się pojawić.
- **Farmakoterapia** obejmuje obok leczenia objawowego przeciwbólowego i glikokortykosteroidów także *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD), które wpływają bezpośrednio na przebieg choroby (leki immunosupresyjne i biologiczne).
- Stosowane preparaty/grupy preparatów przedstawiono w kolejności alfabetycznej; podano również informacje dotyczące zasady działania, wskazań i przeciwwskazań, działań ubocznych, a także wskazówki dotyczące prowadzenia i nadzorowania leczenia.
- Dla pacjentów ze schorzeniami reumatycznymi ważne są **szczepienia** przeciwko tężcowi, błonicy, krztuścowi, *poliomyelitis*, meningokokom, pneumokokom i grypie.
- Szczepienia należy przeprowadzić w miarę możliwości przed włączeniem terapii immunosupresyjnej. Szczepionki żywe atenuowane są przeciwwskazane w przypadku stosowania niektórych leków DMARD.
- Zadaniem **terapii fizykanej** jest ocena zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych, a także wdrożenie odpowiedniego postępowania fizykajnego.
- **Schorzenia współistniejące** pojawiają się nie tylko w ramach podstawowej choroby reumatologicznej, ale również jako następstwa stosowanego leczenia.

9.1 Terapia farmakologiczna

Uwagi wstępne

W tym rozdziale zamieszczono przegląd różnych leków, które są stosowane w leczeniu schorzeń reumatycznych. W celu lepszego zrozumienia zasad działania poszczególnych grup lekowych przedstawiono mechanizmy immunologiczne leżące u podstaw ich działania. Wskazania, przeciwwskazania i działania uboczne zostały także po kolei wymienione. Podano również informacje dotyczące klinicznego i laboratoryjnego monitorowania oraz postępowania w różnych sytuacjach (np. opieka okołoperacyjna i szczepienia) w przypadku stosowania terapii immunosupresyjnej.

Ze względu na przewlekły charakter schorzeń reumatycznych często konieczna jest dożywotnia lub wieloletnia terapia immunosupresyjna. U młodych pacjentek i pacjentów

planujących potomstwo istnieje ryzyko nawrotu choroby po przerwaniu terapii immunosupresyjnej. Dlatego należy ją kontynuować w zależności od rodzaju preparatu. W szczególnych informacjach w przypadku prawie wszystkich preparatów immunosupresyjnych **ciąża i okres karmienia piersią** podawane są jako **przeciwwskazanie**. W tych przypadkach konieczna jest ścisła współpraca i porozumienie reumatologa i ginekologa, aby wspólnie zaplanować odpowiednie leczenie farmakologiczne. W związku z tym planowanie rodziny nie powinno następować w aktywnej fazie choroby.

Informacje o substancjach i ich działaniach ubocznych (> tab. 9.1) oparte są na charakterystyce produktu i zaleceniach dotyczących nadzorowania terapii opracowanych przez Niemieckie Towarzystwo Reumatologiczne i nie są one wyczerpujące. W celu zapoznania się z aktualnymi zmianami odsyłamy do niemieckiego wykazu charakterystyki produktów (<http://www.fachinfo.de/>). W Polsce odpowiednie informacje znaleźć można na stronie <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl>.

Tab. 9.1 Ocena częstości działań niepożądanych

Ocena częstości	Przypuszczalna liczba chorych
Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Czasami	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$

9.1.1 Allopurynol ➤ tab. 9.2

Tab. 9.2 Allopurynol

Substancja: allopurynol	
Sposób działania	Odwracalne hamowanie oksydazy ksantynowej
Wskazania	Hiperurykemia – jeśli niemożliwe jest opanowanie choroby dietą (kliniczne powikłania hiperurykemią, szczególnie objawowa dna moczanowa, nefropatia w przebiegu dny moczanowej, rozpad i zapobieganie tworzeniu się kamieni moczanowych, a także zapobieganie tworzeniu się kamieni ze szczawianów wapnia przy równoczesnej hiperurykemii)
Przeciwwskazania/ostrzeżenia	<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność nerek (filtracja kłębuszkowa < 20 ml/min) Ciąża i okres karmienia
Forma podania i dawkowanie	<i>Doustnie:</i> dawkowanie wzrastające, początkowo 100 mg/dobę (maksymalna dawka dobową 800 mg/dobę)
Nadzór w trakcie terapii	<i>Badania laboratoryjne:</i> kontrola morfologii, kwasu moczowego i parametrów nerkowych
Działania uboczne	<ul style="list-style-type: none"> Często na początku terapii: wywołanie ostrego napadu dny Często: nudności, wymioty i biegunka, reakcje skórne Rzadko: zaburzenia funkcji wątroby Pojedyncze przypadki: zmiany w morfologii, takie jak leukocytopenia, leukocytoza, granulocytoza, eozynofilia, zespół Stevensa-Johnsona i zapalenie naczyń
Interakcje	<ul style="list-style-type: none"> Nie łączyć z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną (zagroza życiu) (szczegóły ➤ 9.1.2) Przy równoczesnym stosowaniu leków wpływających na wydalanie kwasu moczowego (probenecyd, benzbromaron, sulfapyrazon lub salicylany) spowolnienie wydalania allopurynolu z następowym zmniejszeniem działania Wzrost stężenia cyklosporyny w surowicy Przy równoczesnym podawaniu ampicyliny i amoksycyliny częste występowanie reakcji alergicznych (zmiany skórne) Przy równoczesnym podawaniu kaptoprylu i współistnieniu przewlekłej niewydolności nerek zwiększone ryzyko reakcji skórnych Nasilenie działania antykoagulantów z grupy kumaryn Przy równoczesnym współistnieniu przewlekłej niewydolności nerek nasilenie hipoglikemicznego działania przeciwcukrzycowego chlorpropamidu Przy równoczesnym stosowaniu cytostatyków nasilenie zmian w morfologii Przy dużych dawkach hamowanie metabolizmu teofiliny – nasilenie działania teofiliny
Wskazówki terapeutyczne	<ul style="list-style-type: none"> Wdrożyć po ustąpieniu ostrego napadu dny Nie przerywać leczenia, gdy w trakcie terapii wystąpi ostry napad dny Dostosować dawkę, gdy zaburzona jest funkcja wątroby i nerek

Tab. 9.6 Bisfosfoniany dopuszczone do leczenia osteoporozy

Bisfosfoniany	Osteoporoza u kobiet w okresie pomenopauzalnym		Osteoporoza u mężczyzn	Osteoporoza wywołana stosowaniem glikokortykosteroidów	
	Złamania kręgosłupa	Złamania obwodowe		Kobiety	Mężczyźni
Alendronian	70 mg 1×/tydz.	70 mg 1×/tydz.	10 mg/dobę	10 mg/dobę	10 mg/dobę
Rizendronian	35 mg 1×/tydz.	35 mg 1×/tydz.	35 mg 1×/tydz.	5 mg/dobę	nie podawać
Ibandronian	doustnie: 150 mg/mies. dożylnie: 3 mg co 3 mies.	doustnie: 150 mg/mies. dożylnie: 3 mg co 3 mies.	nie podawać	nie podawać	nie podawać
Zolendronian	5 mg 1×/rok	5 mg 1×/rok	5 mg 1×/rok	5 mg 1×/rok	5 mg 1×/rok

9.1.5 Leki biologiczne

DEFINICJA

Terapia lekami biologicznymi, tzw. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD)*, bazuje na leczeniu przeciwciałami. Na skutek zastosowania przeciwciał dochodzi do selektywnego blokowania mediatorów stanu zapalnego lub ich receptorów, jak również wyłączenia komórek, co prowadzi do zahamowania kaskady zapalenia. Dochodzi wówczas do tłumienia reakcji zapalnych.

Leki biologiczne podawane są dożylnie lub podskórnie. Przed włączeniem tego leczenia należy wykonać oznaczenie: morfologii z rozmazem, parametrów stanu zapalnego (OB, CRP), transaminaz, fosfatazy alkalicznej i parametrów nerkowych. Ponieważ leki biologiczne tłumią reakcje zapalne, przed rozpoczęciem leczenia należy koniecznie wykluczyć zmiany zapalne. Szczególną uwagę trzeba zwrócić na gruźlicę – wykonać test IGRA (*Interferon-γ release assays*) oraz RTG klatki piersiowej, aby wykluczyć typowe zmiany. Dodatkowo badaniami serologicznymi należy wykluczyć zapalenie wątroby, zwłaszcza WZW typu B i C.

Jeśli chodzi o szczepienia, to należy przestrzegać zaleceń stałej komisji ds. szczepień (>9.2). Podczas terapii lekami biologicznymi nie należy podawać żywych **atenuowanych szczepionek** (odra, świnka, różyczka [MMR]; wirus *Varicella zoster*, rotawirusy, tyfus, cholera, żółta gorączka). Pomiędzy podaniem szczepionki żywej atenuowanej a rozpoczęciem terapii lekiem biologicznym musi upłynąć co najmniej miesiąc.

UWAGA

Ze względu na **opiekę okołoperacyjną** w tych przypadkach wykonuje się wybiórczo zabiegi operacyjne. Nie dotyczy to interwencji ze wskazań życiowych.

Po wygaśnięciu ochrony patentowej danego leku biologicznego rozprowadzane są przez innych producentów leki naśladujące lek oryginalny (**biosimilar**). Leki te nie są w pełni identyczne z produktami oryginalnymi. Dlatego preparaty te

muszą tak samo przejść postępowanie dopuszczające. Przeważenie z leku biologicznego na lek naśladujący lek oryginalny jest możliwe. Dowolna wymiana w obrębie grupy leków naśladujących lek oryginalny, tj. wymiana pomiędzy preparatami różnych producentów nie jest obecnie zalecana.

Do leczenia chorób reumatycznych jest do dyspozycji wiele leków biologicznych, które zostaną szczegółowo omówione w kolejnych rozdziałach. W > tab. 9.7 podano wstępny przegląd zasad działania poszczególnych preparatów, form ich podawania oraz wskazań, w jakich zostały dopuszczone do stosowania.

Blokery TNF-α

DEFINICJA

TNF-α (*tumor necrosis factor α*) odgrywa jako cytokina główną rolę w reakcji zapalnej w chorobach reumatycznych. Zarówno jako rozpuszczalny, jak i związany z powierzchnią błony komórkowej czynnik w komórkach immunologicznych i nieimmunologicznych TNF-α zostaje uwolniony po rozpadzie enzymatycznym. W obydwu postaciach TNF-α jest aktywny biologicznie.

TNF-α może indukować ostre zapalenie w następujący sposób. Poprzez TNF-α dochodzi do powstania prozapalnych cytokin (np. interleukina-1 i -6), chemokin (np. RANTES [*Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted*]) i mediatorów stanu zapalnego (np. prostaglandyny, czynnik aktywujący płytki). TNF-α powoduje wzrost liczby i aktywności komórek T oraz wpływa na makrofagi i monocyt. Możliwa jest indukcja apoptozy. Następnie TNF-α stymuluje proliferację fibroblastów i angiogenezę.

UWAGA

Podczas stosowania blokerów TNF-α istnieje podwyższone ryzyko reaktywacji lub wystąpienia gruźlicy, jak również oportunistycznych infekcji i nowotworów. W przypadku latentnej gruźlicy (utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy) przed rozpoczęciem podawania blokerów TNF-α należy włączyć profilaktycznie izoniazyd. Powinien on być podawany także w trakcie terapii.

Reumatologia

Ogromny postęp wiedzy z zakresu immunologii doprowadził do rozwoju nowych metod diagnostyki i innowacyjnych sposobów leczenia, które na nowo zdefiniowały postępowanie w chorobach reumatologicznych. Tym samym nie tylko możliwe, ale i kluczowe stało się wczesne i precyzyjne rozpoznanie oraz zastosowanie nowych, bardzo skutecznych leków.

Książka *Elsevier Essentials – Reumatologia* to publikacja skierowana nie tylko do rezydentów, ale i specjalistów z różnych dziedzin medycyny. Dzięki informacjom w niej zawartym można uzyskać szybki dostęp do schematów diagnostyki i leczenia poszczególnych jednostek chorobowych, a także praktycznych wskazówek dotyczących opieki nad pacjentem z chorobą reumatyczną.

W niniejszej publikacji m.in.:

- na początku rozdziałów szybki przegląd omawianych zagadnień
- najważniejsze elementy diagnostyki różnicowej
- schematy terapeutyczne w formie przejrzystych tabel
- zalecenia dla pacjentów

ELSEVIER ESSENTIALS to seria zwięzłych i bardzo praktycznych publikacji.

Tytuł oryginału: **Elsevier Essentials Rheumatologie**. Publikację wydano na podstawie umowy z Elsevier.

ELSEVIER



www.edraurban.pl