

Dětská revmatologie

MUDr. Hana Malcová

Oddělení revmatologie dětí a dospělých FN Motol

Charakteristika zánětlivých revmatických onemocnění dětského věku

- etiologie nejasná: kombinace genetických vlivů s faktory prostředí
- patogeneze - autoimunitní proces u disponovaných jedinců
- zánětlivé postižení pojivové tkáně, orgánů/ systémů
- faktory prostředí působí jako spouštěče
- dysregulace imunity (nevhodné imunomodulační preparáty, očkování)

Charakteristika zánětlivých revmatických onemocnění dětského věku

- chronická onemocnění - společenský, ekonomický, zdravotnický problém
- široká a pestrá škála symptomů - vysoké nároky na DDG
- systémová onemocnění - mimokloubní projevy (plíce, srdce, ledviny, CNS, kůže,..)
- orgánově nespecifické protilátky - mohou reagovat s jakoukoli strukturou v těle (ANA)
- všechna revmatická onemocnění dětského věku jsou vzácné choroby

Revmatické choroby dětského věku

- Juvenilní idiopatická artritida
- Juvenilní systémový lupus erthematodes
- Juvenilní dermatomyositida
- Juvenilní sklerodermie
- Primární systémové vaskulitidy – Kawasakiho nemoc, Henoch-Schonleinova purpura
- Autoinflamatorní onemocnění – juvenilní sarkoidóza, chronická multifokální osteomyelitida, syndromy periodických teplot – HIDS, CAPS, TRAPS, PAPA

Juvenilní idiopatická artritida

- chronické zánětlivé onemocnění
- artritida déle než 6 týdnů (nepřetržitě)
- začátek před 16. rokem věku
- artritida = otok nebo výpotek kloubu, omezení hybnosti, ztuhlost, bolest při pohybu, proteplení kloubu (není zarudnutí)

Juvenilní idiopatická artritida

Klasifikace ILAR 1997:

1. systémová
2. polyartritida: seronegativní (RF-)
3. polyartritida: séropozitivní (RF+)
4. oligoartritida persistující/rozšířená (po 6ti měs. do poly)
5. artritida s entezitidou
6. psoriatická artritida
7. nediferencovaná artritida

zařazení 6 měsíců od prvních příznaků

Systemová



Artritida + horečka minim. 2 týdny doprovázená alespoň jedním dalším příznakem:

- prchavý, nestálý erytematózní **rash**
- generalizované zvětšení **lymfatických uzlin**
- **hepatomegalie, splenomegalie**
- **serozitida** - perikarditida, pleuritida, peritonitida

Polyartritida seronegativní



- postihuje 5 a více kloubů
- častá mezi 2.-3. rokem věku, preadolescentní věk, více chlapci
- často provázená tendosynovitidami
- častěji dlouhá remise
- častěji uveitida

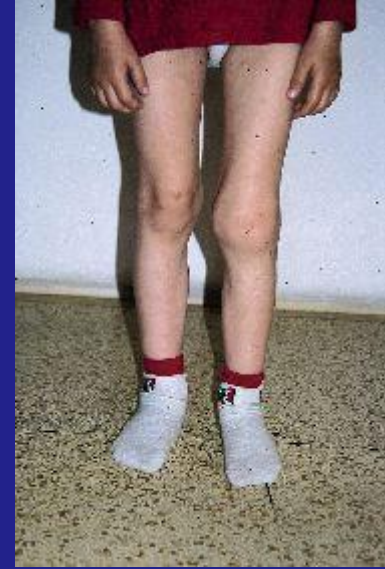
Polyartritida seropozitivní



- postihuje 5 a více kloubů
- častěji starší dívky
- pozitivní RF (IgM) ve dvou vyšetřeních s odstupem nejméně 3 měsíce
- nízká incidence 5%, prognosticky velmi závažná
- artritida velkých i malých kloubů, symetrická, často uzlíky

Oligoartritida

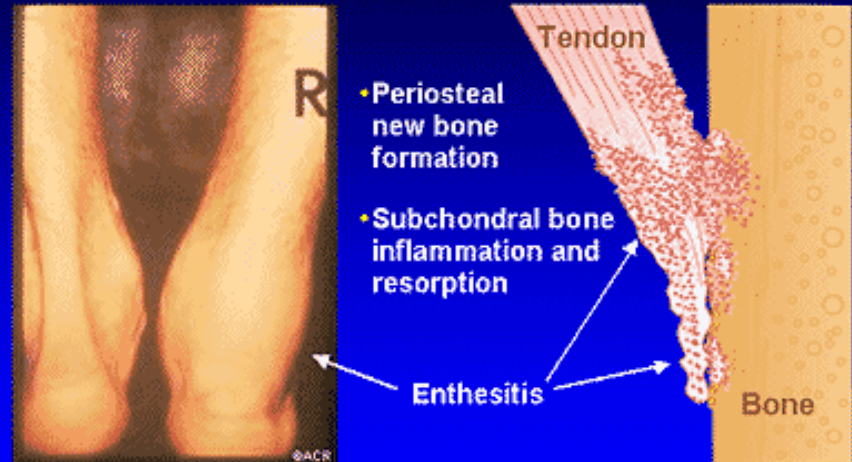
- Nejčastější, 50-60%
- 80% dívky, peak 1-3 rokem věku
- Koleno a kotník jsou nejčastěji postižené klouby
- 50% má při manifestaci monoartritidu
- Nebolí!, není zarudlý!, dítě si nestěžuje, vypadá dobře, nemá teploty
- Přizpůsobí se, pravák → levák
- Atrofie, kontraktury, přerůst postižené končetiny
špatné postavení páteře
- RF je negativní
- Cca 50% progrese do poly JIA (5+ kloubů)
během prvních 6 měs. → rozšířená oligoJIA, horší prognóza



Artritida s entezitidou

- **entezitida** = zánět šlachových úponů s bolestivou palpací nad úpony šlach, vazů, kloubních pouzder
- **chlapci po 6. roce věku**
- **HLA B27 pozitivita**
- bolestivost SI kloubů
- přední akutní uveitida
- rodinný výskyt (B27 pozitivní artritida, uveitida, nespecifický střevní zánět u příbuzných první nebo druhé generace)

Inflammatory Enthesitis



McGonagle D. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1080-1096.



Psoriatická artritida

kombinace artritidy s psoriázou

pokud je jen artritida, pak alespoň dva další příznaky:

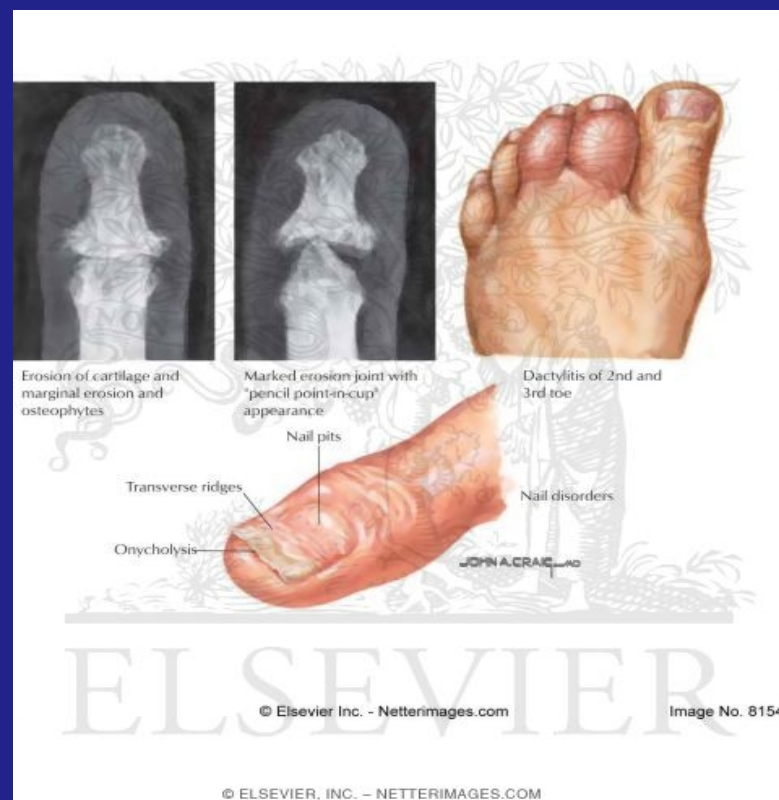
- daktylitida
- abnormality nehtů (dolíčkování, onycholýza)
- rodinný výskyt psoriázy nejméně u jednoho příbuzného prvního stupně

častěji děvčata

asymetrická, destrující artritida

chronická asymptomatická

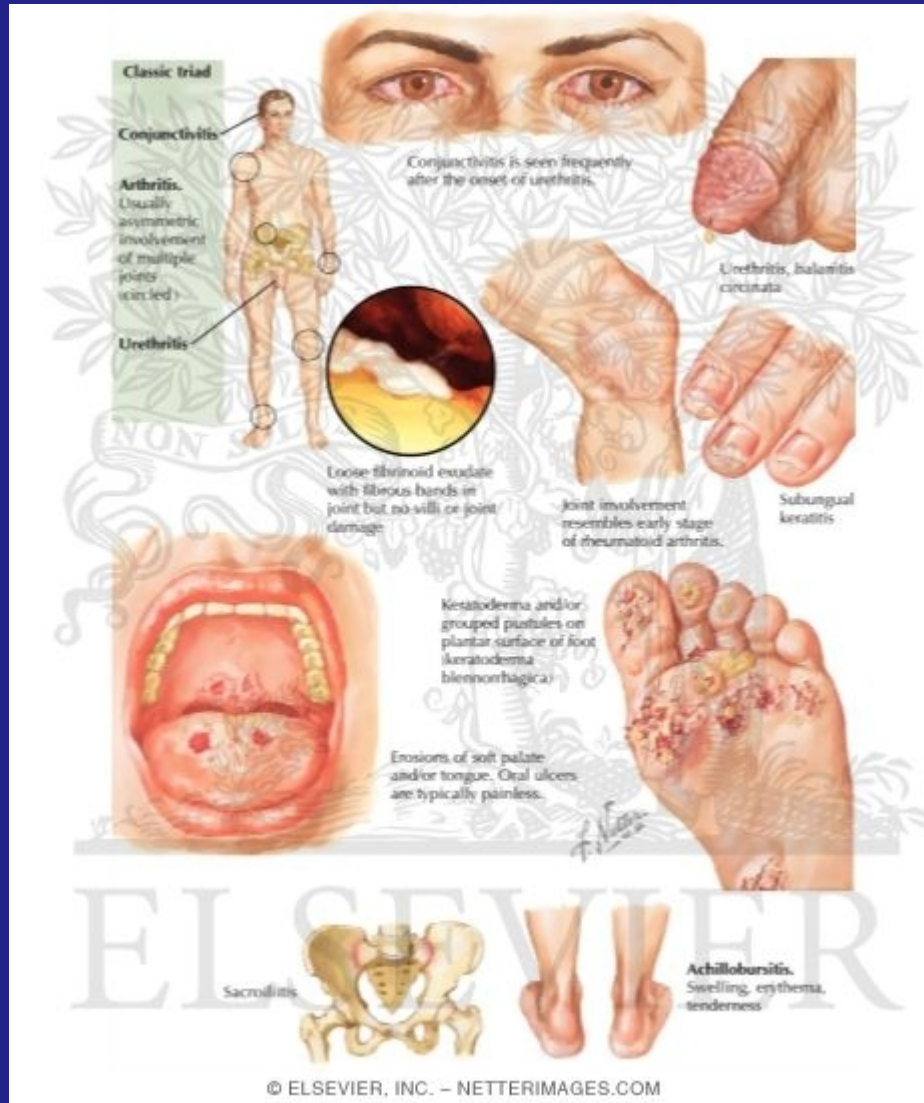
uveitida





Reaktivní artritida (Reiterův sy)

- aseptický zánět kloubů bezprostředně po proběhlé infekci nebo při současně probíhající infekci dýchacích cest, GIT nebo urogenitálního systému
- artritida/ artralgie DK
- oční komplikace (uveitidy, episkleritidy, konjunktivitidy)



yersinie, salmonely, shigelly, campylobakter, chlamydie, hemofilus, streptokoky, stafylokoky, neisserie, leptospiry, brucela, ureaplasma

Artritida asociovaná s nespecifickými střevními záněty

- komplikací m. Crohn, colitis ulcerosa
- častěji periferní artritida
- u HLA B27 pozitivních sakroileitida
- erythema nodosum

Artritida asociovaná s nespecifickými střevními záněty

Erythema Nodosum



© 1996, Dermatology, University of Iowa

Artritida dětí versus dospělých

- Polyartritida se symetrickým postižením kloubů a pozitivním RF je jen u 5% dětí x cca 70% dospělých
- Oligoartritida s časným začátkem a ANA+ u dětí 50% se u dospělých nevyskytuje
- Systémová forma artritidy u dětí 10%, u dospělých velmi vzácná

Léčba - doporučení ACR 2011, update 2013

- Účinná a rychlá kontrola kloubního zánětu a dalších projevů
- Prevence poškození organismu
- Minimalizovat nežádoucí účinky (poruchy růstu, osteoporóza, poškození kloubů, funkční limitace)

Artritida bez systémových projevů postihující maximálně 4 klouby



- 1) **NSAR** na 1-2 měsíce (Nurofen, Ibuprofen, Nagesin S),
- 2) **Intraartikulární aplikace depotního steroidu** (triamcinolon hexacetonid), u persistující artritidy, která nereaguje na léčbu NSAR, bezprostřední efekt, dlouhotrvající výsledek bez systémových NÚ, co nejrychleji pokud je významný přerůst, svalová atrofie nebo kloubní kontraktury, lze opakovat až 3x za rok ve stejném kloubu

3) opakovat nebo sDMARDS

(Methotrexat s.c.)

4) Biologická léčba anti TNF α

(etanercept, adalimumab, golimumab), IL6 (tocilizumab)

V případě uveitidy systémová terapie!



Artritida bez systémových projevů postihující 5 a více kloubů



- 1) **Methotrexat s.c. / p.o.** – lze kombinovat s NSAR a intraartikulárními aplikacemi, je zlatým standardem, přes 30 let, dobře tolerované, efektivní u **75%** pacientů

Sulfasalazin - alternativa methotrexatu hlavně u entezopatické JIA

po minim. 3 měs.

- 2) **anti TNF α s.c.**

po minim. 4 měs.

- 3) jiný **anti TNF α s.c. nebo abatacept i.v.**
(nebo tocilizumab – IL6 i.v.)



Artritida se systémovými projevy

- podle počtu kloubů a aktivity onemocnění

1) **NSAR**

systémové KS i.v., nebo p.o.

anakinra – IL-1

2) **sDMARDS** (Methotrexat s.c.), lze kombinovat s intraartikulárními aplikacemi

3) **bDMARDS** (tocilizumab – IL-6, canakinumab – IL-1, blokátory TNF α)

Fyzioterapie

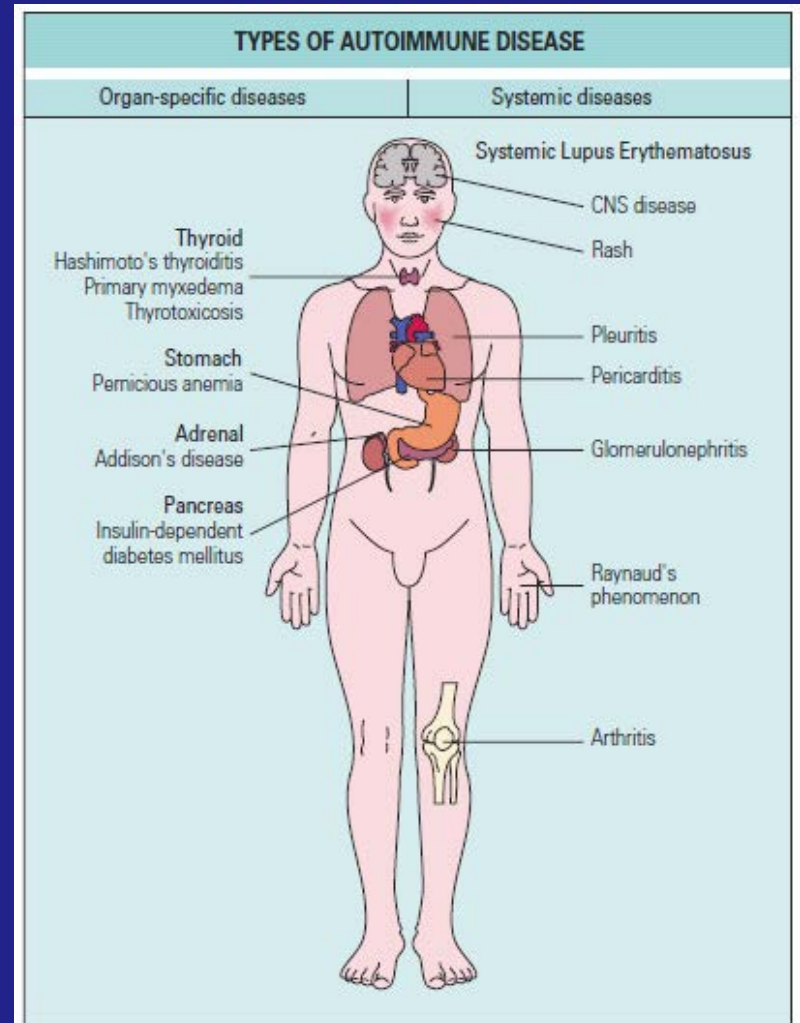


- Od počátku choroby
- Zvládání bolesti
- Prevence kontraktur - dlahování
- Prevence svalové slabosti, atrofií – kondiční cvičení
- Vyrovnání diskrepance délky končetin

X dlouhodobá imobilizace, sádra

Juvenilní systémový lupus erythematoses

multisystémové
chronické onemocnění

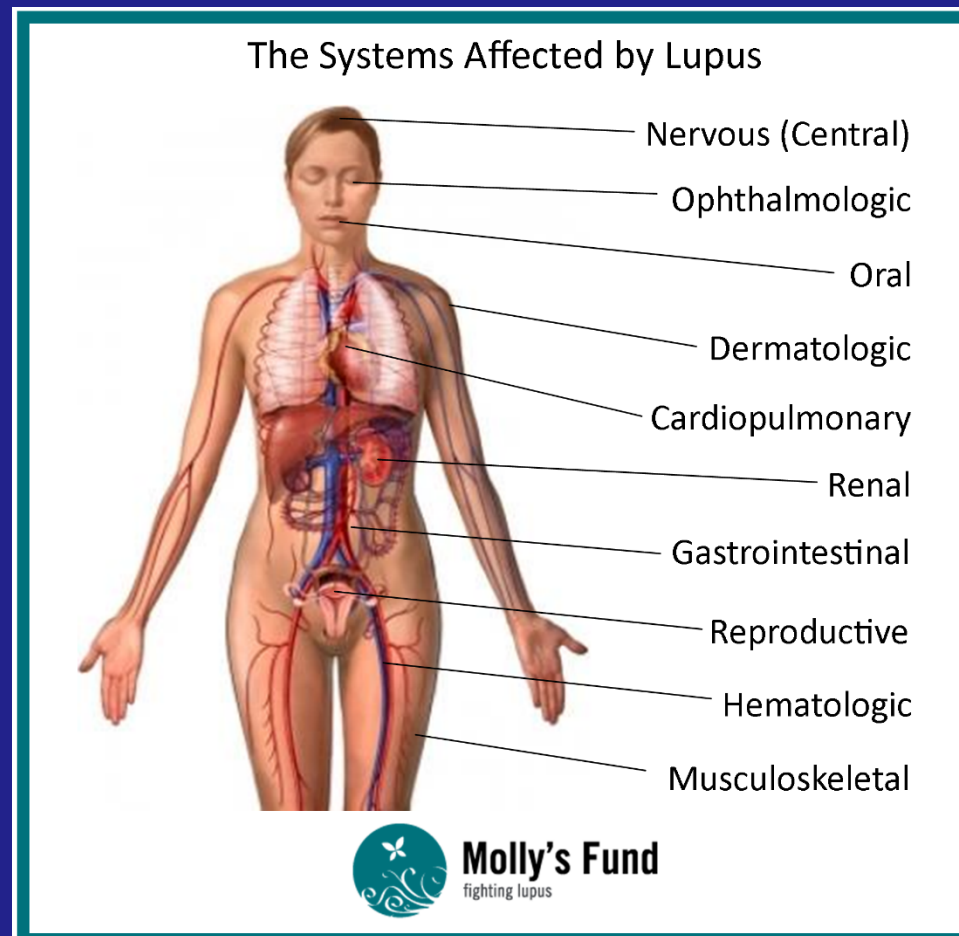


Juvenilní systémový lupus erythematoses

- nejasná etiologie
- zánět pojivové tkáně, imunokomplexová vaskulitis, autoreaktivní protilátky – hyperaktivita B lymfocytů
- často sdruženo s imunodeficity - IgA deficit, deficit komplementu C3/C4
- 90% ANA pozitivní
- **Hormonální faktory** (estrogen, hyperprolaktinémie), dívky v pubertálním věku
- **Zevní faktory**
 - superantigeny
 - viry (retroviry, EBV)
 - UV záření
 - léky indukovaný lupus – antiarytmika (prokainamid), antihypertenziva (hydralazin, metyldopa), antipsychotika (lithium), antibiotika (INH, aminocyklin), D-penicilamin, antikonvulziva, sulfasalazin, interferon alfa, beta i gama, anti-TNF alfa terapie

Juvenilní systémový lupus erythematoses

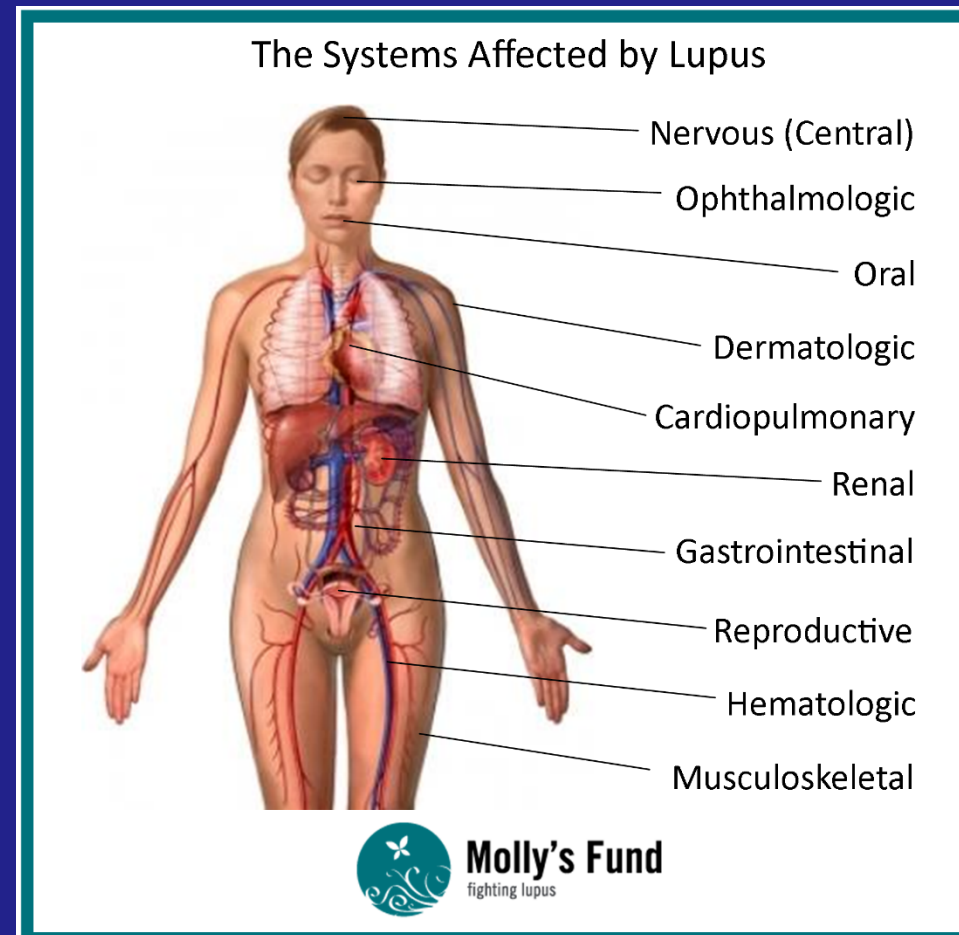
- **Celkové příznaky** – únavnost, horečka, hubnutí (50-100%), retardace růstu
- **Kožní** (fotosenzitivita, motýlovitý erytém, diskoidní lupus)
- **Muskuloskeletální** (artralgie, myalgie, artritidy, avaskulární nekróza)
- **Hematologické** (cytopenie - leukopenie, lymfopenie, anemie nebo trombocytopenie)
- **Kardiální** (perikarditida, myokarditida)





Juvenilní systémový lupus erytematodes

- **Neuropsychiatrické** (centrální a periferní)
- **Renální** (akutní nebo chronické selhání ledvin, nefritický a nefrotický syndrom)
- **Plicní** (pleuritida, pleurální výpotek, pneumonitida, plicní hypertenze, intersticiální plicní postižení)
- **Gastrointestinální** (nausea, dyspepsie, bolesti břicha, hepatopatie)
- **Cévní** (trombózy, embolie)



Autoprotilátky

- **ANA** autoprotiátky (95% pacientů)
- Některé autoprotiátky jsou vysoce specifické pro SLE – **anti-dsDNA** (riziko renálních projevů), **anti-Sm**, anti-ribozomální P (riziko neuropsychiatrických projevů).
- Hladina některých autoprotiátek odráží aktivitu onemocnění.
- **Lupus antikoagulans a ACLA** protiátky – antifosfolipidový syndróm

ACR klasifikační kritéria pro SLE

Table 2

ACR CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF SLE

Condition	Description
Malar rash	A "butterfly rash" of flat or raised fixed erythema tending to spare the nasolabial folds
Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging associated with scarring
Photosensitivity	A reaction to sunlight causing rash that may last for several weeks after brief sun exposure
Oral ulcers	Often painless oral or nasopharyngeal ulceration
Arthritis	Nonerosive arthritis tenderness, swelling, or effusion involving 2 or more peripheral joints
Serositis	Pleuritis (chest pain on inspiration) or pericarditis; note that premature coronary artery disease is associated with inflammatory conditions like SLE
Renal disorder	Persistent proteinuria
Neurologic disorder	Seizures or psychosis in the absence of offending drugs or known metabolic derangements
Hematologic disorder	Leucopenia (often an early sign), hemolytic anemia, lymphopenia, thrombocytopenia in the absence of offending drugs
Immunologic disorder	Positive LE cell preparation, anti-DNA, anti-Sm, or false positive serologic test for syphilis
Antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with "drug-induced lupus" syndrome

ACR= American College of Rheumatology; LE =lupus erythematosus; SLE = systemic lupus erythematosus. Adapted from references 3, 4, and 7.

Dg: 4 z 11

SLICC klasifikační kritéria pro SLE

SLICC[†] Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

rheumTutor.com
rheumTutor.com

Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria)
OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA

Clinical Criteria

1. Acute Cutaneous Lupus*
2. Chronic Cutaneous Lupus*
3. Oral or nasal ulcers *
4. Non-scarring alopecia
5. Arthritis *
6. Serositis *
7. Renal *
8. Neurologic *
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia *
11. Thrombocytopenia ($<100,000/\text{mm}^3$)

Immunologic Criteria

1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid Ab *
5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)

[†]SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

* See notes for criteria details

Rozdíly

Juvenilní SLE	Dospělý SLE
Více akutní průběh a závažnější projevy	
Poměr pohlaví dívky : chlapci 4:1	ženy : muži 9:1
Častěji pozitivní humorální aktivita (ANA, ds-DNA)	
Malární raš	Fotosenzitivita, diskoidní lupus
Častěji renální, neurologické a hematologické postižení	Častěji artritida, tromboembolické komplikace, kardiovaskulární komplikace, Sjögrenův syndrom
2x vyšší riziko mortality než u dospělého SLE	

Léčba

- zvládnutí aktivní nemoci
- udržení remise onemocnění
- zabránění vzniku závažného orgánového postižení

- **Režimová opatření**: eliminace slunění/ UV, ochranné opalovací krémy
- **Nesteroidní antirevmatika (NSAID)** – symptomatické potlačení projevů choroby, jako je únava, teploty, muskuloskeletální projevy, mírné serozitidy.
- **Antimalarika** – terapie kožních forem lupusu, muskuloskeletální postižení, mírnější serozitidy.
- **Glukokortikoidy** – nejúčinnější v léčbě SLE. Lokální léčba u kožních projevů, injekčně při entezopatiích a synovitidach, perorálně a parenterálně.

Léčba

- **Imunosupresivní léčba**

- **Azathioprin** – u aktivních forem s orgánovým postižením
- **Metotrexát** – artritida
- **Mykofenolát mofetil** – nefritida
- **Cyklofosfamid** v kombinaci s glukokortikoidy u nefritidy, CNS postižení
- **Cyklosporin A** – lupus nefritida

- **Biologická**

- **Belimumab** – monoklonální protilátka proti molekule Blyss, která ovlivňuje aktivaci a přežití B lymfocytů. Léčba středně závažných a závažných forem SLE, s výjimkou aktivní lupusové nefritidy a neurolupusu.

- **Rituximab** – chimérická protilátka anti CD20. Léčba refrakterních forem lupusu, zejména nefritidy, u kterých selhala terapie cyklofosfamidem a/nebo mykofenolátem.

Juvenilní idiopatické zánětlivé myopatie

- Chronický zánět kosterní svaloviny neznámé etiologie, JDM: 85% (+ kožní příznaky) JPM: 8%
- U dětí vzácně: myozitida při překryvných syndromech, myozitída oční, paraneoplastická, fokální, proliferativní, s inkluzními tělísky, eozinofilní, granulomatózní
- symetrická slabost svalů končetinových pletenců
- mezi 5.-10. rokem věku
- zvýšení svalových enzymů (CK, myoglobin, AST, ALT)
- MR svalu – edém, zánětlivé změny
- pozitivní histologický nález ze svalu
- zánětlivá myopatie na EMG

Dermatomyositida



Léze na dorsu ruky demonstrují fotosenzitivitu u dermatomyositidy



Source: IMACS

Gottronovy papuly a teleangiektázie v oblasti nehtů



Malární rash, heliotrop,
Gottronovy papuly

POZOR:

- Svalové enzymy nemusí být zvýšené - až v 10% jsou normální
- Běžné zánětlivé parametry mohou být normální a ANA negativní
- Typické kožní projevy nemusí být přítomny od začátku sval. potíží, nemusí být typické, mohou je předcházet (amyopatická myozitída)
- Necílená svalová biopsie či EMG mohou být normální až ve 20%

Léčba

Medikamentózní:

- kortikoterapie (suplementace Ca a D vit., K)
- protizánětlivá a imunosupresivní (hydroxychlorochin, MTX, CFM, CyA, IVIG)
- biologická (anti TNF, rituximab)

Podpůrná a rehabilitační:

udržení funkce svalů a kloubů, dechová RHB, event. dechová podpora,
výživa sondou či parenterálně při polykacích potížích a respir. insuficienci, hydratace (myoglobinurie)

Juvenilní sklerodermie

- vzácná
- **lokalizovaná** - ztuhnutí kůže a podkoží
 - Morphea - oválné, ohraničené indurace různé četnosti a hloubky postiž. tkáně
 - Lineární sklerodermie - končetiny nebo hlava, často i sval, kost, epilepsie, orgán.postižení

Lineární sklerodermie



Juvenilní sklerodermie

- **systemová**

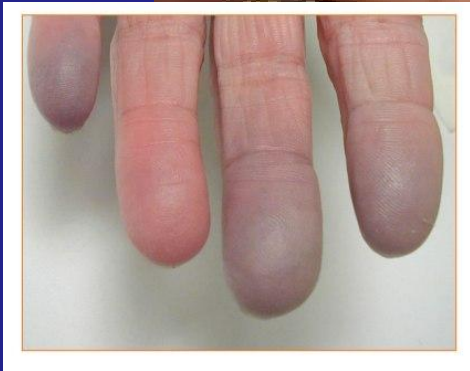
- **difuzní** sklerodaktylie, Raynaudův fenomén (90%), artritida/altralgie, svalová slabost, kalcifikace, ischemické ulcerace prstů, dysmotilita střev – bolesti břicha, dysfágie, perikarditida, plicní fibróza, plic. hypertenze, vaskulitida renálních tepen se systém.hypertenzí

- **limitovaná** syndrom CREST (Calcinóza, Raynaudův fenomén, Ezofageální dysmotilita, Sklerodaktylie, Teleangiektázie)

Sklerodermie



Sklerodaktilie s
digitálními ulceracemi a
kontrakturami kloubů



Raynaudův fenomén - zblednutí špiček
prstů a promodránání (hyperemie) špičky
palce

Sklerodermie



Léčba

Imunomodulační léky

- **Cyklofosfamid** – ovlivnění intersticiálního plicního procesu – aktivní alveolitidy.
- **Metotrexát** – kožní postižení.
- **Mykofenolát mofetil** – postižení kůže a plic.
- **Azathioprin**

Antifibrotická terapie

- **Interferon (α , β , γ)**
- **Inhibitory tyrosinkinázy**
- **TGF- β -blokátory**

Orgánově specifická léčba

- **Raynaudův fenomén a akrální ulcerace** – blokátory kalciových kanálů, pentoxyfyllin, sartany, analoga prostaglandínů v sériích infuzí, slibné se ukazuje i dlouhodobé podávání statinů.
- **Gastrointestinální projevy** – prokinetika, antacida, inhibitory protonové pumpy.
- **Intersticiální plicní nemoc** – v pokročilých stádiích oxygenoterapie.
- **Plicní arteriální hypertenze** – prostanoidy, antagonisté receptorů pro endotelin (bosentan, ambriestan) a blokátory 5-fosfodiesterázy (sildenafil).
- **Renální krize** – ACE inhibitory

Systemové vaskulitidy

- **Velké arterie** Takayashu arteritis, CNS angiitida
- **Střední arterie** Kawasakiho choroba, Polyarteritis nodosa
- **Malé a střední a.** Granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatosa), Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (Churg-Strauss vaskulitida), Mikroskopická polyangiitida
- **Malé cévy** Henoch- Schönleinova purpura

Henoch-Schönleinova purpura

- Nejčastější dětská vaskulitida, 5-15 let, benigní
- Kožní, kloubní, GIT a renální postižení
- Nekrotizující vaskulitida drobných cév, depozita IgA
- Příznaky: palpovatelná purpura na DK, hýždích, otok až zarudnutí scrota, artritida/ artralgie, bolesti břicha, meléna, perforace střeva, glomerulonefritida (50%), postižení CNS
- Prognóza limitována orgánovým postižením, zejm. glomerulonefritidou (tvoří pod 5% ze všech příčin renálních selhání u dětí)
- 2/3 se uzdraví do 4 týdnů, 50% alespoň 1 recidiva výsevu

Henoch-Schönleinova purpura

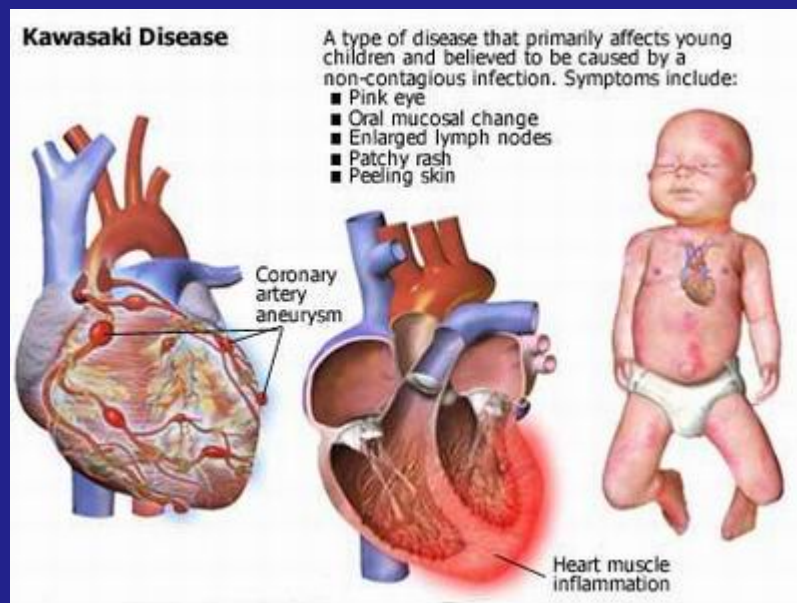


Henoch-Schönleinova purpura

- Laboratorní nálezy nespecifické, vysoká FW, CRP, leukocytóza, trombocytóza, IgA
- Terapie: NSAR, u postižení GIT a renálního kortikoidy 1-2 mg/kg/d, event. azathioprin

Kawasakiho choroba

- mukokutánní lymfo-nodulární syndrom
- multisystémové onemocnění s projevy vaskulitidy
- kojenci a mladší děti
- panarteritida šířící se z malých na střední cévy, hlavně koronární, vznik aneurysmat, trombózy



Kawasakiho vaskulitida

Signs & Symptoms of Kawasaki Disease



Images courtesy of the Kawasaki Foundation

- **Horečka** (100%) - déle než 5 dnů
- A: Konjunktivitida** (85%) - bilat., bulbární, nehnisavá
- B,C: Změny sliznic** (90%) - červené rty, malinový jazyk, erytém orofaryngu
- D: Lymfadenopatie** (70%) - krční, akutní, nehnisavá, >1,5 cm
- E: Raš** (80%) - polymorfní
- F,G: Změny na konč.** (70%) - erytém dlaní a plosek, edém, olupování

Kawasakiho choroba

- Laboratorně: vysoká FW, CRP, leukocytóza, trombocytóza, vyšší transaminázy)
- Terapie: kyselina acetylsalicylová
IVIG 2g/kg
kortikosteroidy
fibrinolytická léčba - ASA
infiximab
blokáda IL1 - anakinra

Akutní revmatická horečka

- Typicky monoartritida většího kloubu, migrující
- Artritida transitorní, trvá hodiny, dny
- Dobře reaguje na NSAR
- Modifikovaná Jonesova kritéria



velká	malá	doplňující
Polyartritida	Klinická:	Zvýšené ASLO
Karditida	Teploty, artralgie	Pozit. výtěr z krku
Chorea	Laboratorní:	
Erythema marginatum	Sedimentace, CRP	
Podkožní uzlíky	Prodloužený PR interval	

- 2 velká nebo 1 velké a 2 malá při prokázané streptokok. infekci

Léčba – akutní revmatická horečka

- 10 dnů p.o. antibiotika (PNC)
- Aspirin 100 mg/kg/den ve 4 dávkách p.o. 3-5 dnů, 75 mg/kg/d na 4 týdny (možno nahradit naproxenem)
- Prednison – při karditidě, kardiomegalii
- Digoxin při srd. selhávání
- Carbamazepin, Fenobarbital, Haloperidol, Chlorpromazine při chorea
- Profylaxe:
do 21 let nebo 5 let po atace

Subcutaneous nodules



Poststreptokoková reaktivní artritida

Rozdíl od akutní RH:

- nemigratorní artritida
- typicky oligoartrtida velkých kloubů na DK + axiální postižení 25%
- kratší interval od angíny(<10 dnů) x akutní RH (14-21 dnů)
- protrahovaný průběh
- horší odpověď na NSAR
- kardiitida 5% (50% u akutní RH)

Léčba:

- 10 dnů p.o. antibiotika (PNC)
- ASA nebo NSAR
- doporučuje se antibiotická profylaxe stejně jako u akutní RH, alespoň 1 rok

Děkuji za pozornost



kreslenytip.cz

„Zdravý určitě nejste, protože
dnes už je medicína tak pokročilá,
že zdravý člověk neexistuje.“