Piotr A. Klimiuk i Otylia Kowal-Bielecka

Kurs przed Lekarskim Egzaminem Końcowym Reumatologia

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Przypadek 1

Pacjentka lat 54, zgłasza bóle stawów kolanowych, nadgarstkowych, stawów MCPII (śródręczno-paliczkowych II) obustronnie i MCPIII po stronie prawej utrzymujące się od 3 miesięcy.

Przedmiotowo stwierdza się bolesność uciskową i obrzęk prawego stawu kolanowego, prawego stawu nadgarstkowego i obu stawów MCP II oraz rumień skóry dłoni.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się obecność przeciwciał anty-CCP, przyśpieszone OB.

Prawidłowa wstępna diagnoza:

1. choroba zwyrodnieniowa stawów
2. dna moczanowa
3. reumatoidalne zapalenie stawów
4. łuszczycowe zapalenie stawów
5. reaktywne zapalenie stawów

Kryteria klasyfikacyjne RZS (wg ACR / EULAR z 2010r.)

Ocenie powinni być poddani pacjenci:

- z co najmniej 1 obrzękniętym stawem (*synovitis*)
- z *synovitis* (obrzękiem), które nie może być wytłumaczone innym schorzeniem

Jako chorzy na RZS powinni być klasyfikowani pacjenci:

- z nadżerkową postacią choroby typową dla RZS, u których dotychczasowy przebieg choroby spełniał niniejsze kryteria
- z długotrwałym przebiegiem choroby (w tym z nieaktywnym RZS), u których dotychczasowy przebieg choroby spełniał niniejsze kryteria

Kryteria klasyfikacyjne RZS (wg ACR / EULAR z 2010r.)

A. Zajęcie stawów (obrzęk lub bolesność uciskowa)
- 1 duży staw (barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy) – 0 pkt.
- 2-10 dużych stawów (z powyższych) – 1 pkt.
- 1-3 małe stawy (MCP, PIP, IP kciuka, II-V MTP, nadgarstki) – 2 pkt.
- 4-10 małych stawów – 3 pkt.
- > 10 stawów (w tym co najmniej 1 mały) – 5 pkt.

PIP - proximal interphalangeal - międzypaliczkowe bliższe
MCP - metacarpophalangeal - śródręcznopaliczkowe
MTP - metatarsophalangeal - śródstopnopaliczkowe

Kryteria klasyfikacyjne RZS (wg ACR / EULAR z 2010r.)

B. Serologia (co najmniej 1 pkt. niezbędny do klasyfikacji)
- nieobecny RF i nieobecne ACPA (anty-CCP) – 0 pkt.
- niski RF lub niskie ACPA – 2 pkt.
- wysoki RF lub wysokie ACPA (> 3 krotności górnej granicy normy) – 3 pkt.

C. Wskaźniki ostrej fazy (co najmniej 1 pkt. niezbędny do klasyfikacji)
- prawidłowe CRP i prawidłowe OB – 0 pkt.
- nieprawidłowe CRP lub nieprawidłowe OB – 1 pkt.

RF – rheumatoid factor **ACPA** – anti-citrullinated protein antibody

Kryteria klasyfikacyjne RZS (wg ACR / EULAR z 2010r.)

D. Czas trwania objawów *synovitis* (bólu, obrzęku, bolesności uciskowej) stawów klinicznie objętych procesem chorobowym w chwili klasyfikacji – wg relacji pacjenta

- < 6 tygodni – 0 pkt.
- ≥ 6 tygodni – 1 pkt.

Liczba punktów z kryteriów A-D ≥ 6/10 upoważnia do postawienia rozpoznania RZS

Stosując kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR/EULAR z 2010r. przy ocenie zajęcia stawów 3 punkty możemy uzyskać u pacjenta, u którego jest obrzękniętych lub bolesnych:

1. 3 małe i 5 dużych stawów
2. 1 mały i 7 dużych stawów
3. 4 małe i 1 duży staw
4. 3 małe i 6 dużych stawów
5. 3 małe i 3 duże stawy

Cechy bólu „zapalnego”:

1. zmniejsza się po odpoczynku
2. występuje w pierwszej połowie nocy
3. zmniejsza się w trakcie ruchu
4. występuje w godzinach rannych
5. pojawia się w trakcie ćwiczeń

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,2 B. 1,5 C. 2,5 D. 3,4 E. tylko 2

We wczesnym RZS zajęte są głównie stawy:

1. nadgarstkowe
2. MCP i PIP
3. barkowe
4. łokciowe
5. biodrowe

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,2 B. 3,4 C. 4,5 D. 3,5 E. tylko 4

Typowe deformacje w RZS to:

1. palce butonierkowate
2. deformacje typu łabędziej szyi
3. ulnaryzacja palców rąk
4. płaskostopie poprzeczne
5. płaskostopie podłużne

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,2,4 B. 1,3,5 C. 2,3,5 D. 2,3,4 E. 1,2,3

Inne objawy kliniczne w RZS

- guzki reumatoidalne
- zanik mięśni – międzykostnych i glistowatych
- podwichnięcie zęba obrotnika
- zajęcie stawów skroniowo-żuchwowych
- cysta Bakera, „pęknięta” cysta Bakera
- zapalenie pochewki ścięgna, zerwanie ścięgna
- zapalenie kaletki stawowej

Powikłania układowe w RZS:

- zapalenie naczyń - vasculitis - skóra, narządy wewnętrzne
- amyloidoza reaktywna - biopsja podskórna tk. tłuszczowej, dziąsła, odbytnicy, nerki
- włóknienie płuc - rtg, HRCT, scyntygrafia płuc
- zapalenie osierdzia i mięśnia serca
- zmiany hematologiczne - niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna, nadpłytkowość (małopłytkowość – jatrogenna)
- splenomegalia, limfadenopatia
- zmiany w układzie nerwowym - polineuropatie
- narząd wzroku - zapalenie spojówek, tęczówki, twardówki

Typowe zmiany radiologiczne w RZS to:

1. osteofity
2. nadżerki
3. geody z otoczką sklerotyczną
4. ankylozy włoknisto-kostne
5. wyrośla kostne

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,3 B. 1,5 C. 2,4 D. 3,5 E. tylko 3

Niezależne czynniki złego rokowania w RZS wg EULAR to:

1. obecność czynnika reumatoidalnego lub przeciwciał anty-CCP (ACPA) szczególnie w wysokim mianie
2. wczesne pojawienie się nadżerek
3. duża aktywność choroby wyrażona złożonymi wskaźnikami: DAS, DAS28, SDAI, CDAI
4. przyśpieszone OB
5. wysokie stężenie CRP

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,4 B. 1,5 C. 1,2,3 D. 4,5 E. 3,4

Przypadek 2

U pacjentki lat 48, od 3 lat leczonej metotreksatem w dawce 15mg/tydzień w trakcie wizyty kontrolnej stwierdzono zwiększoną aktywność transaminazy alaninowej powyżej 3 krotności górnej granicy normy. Po zmniejszeniu dawki metotreksatu do 7,5 mg/tydzień aktywność transaminazy alaninowej nadal utrzymywała się powyżej 3 krotności górnej granicy normy.

Po wykluczeniu innych niż jatrogenne działanie metotreksatu przyczyn zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej i po normalizacji jej aktywności, jakie LMPCh można zaproponować pacjentce.

Proponowane leki do wyboru to:

1. cyklosporyna
2. sulfasalazyna
3. infliksymab
4. leflunomid
5. anakinra

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,3 B. 1,5 C. 2,4 D. 3,5 E. tylko 5

Celowany syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby w reumatoidalnym zapaleniu stawów to:

1. cyklosporyna
2. metotreksat
3. tofacytynib
4. leflunomid
5. anakinra

Leczenie RZS

NLPZ

- nie łączyć różnych NLPZ

Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)

- syntetyczne (sLMPCh)
  - konwencjonalne (ksLMPCh)
  - celowane (csLMPCh)
- biologiczne (bLMPCh)
  - oryginalne (boLMPCh)
  - biopodobne (bpLMPCh)

Leczenie RZS

Konwencjonalne syntetyczne LMPCh (ksLMPCh)

- MTX - (10-30mg/tydzień)
- sulfasalazyna EN - (2-3g/dobę)
- leflunomid (Arava) - (100mg 3 dni, następnie 10-20mg/dobę)
- chlorochina (Arechina) - (250mg/dobę)
- hydroksychlorochina (Plaquenil) - (200mg/dobę)
- sole złota - (10-20mg/tydzień, następnie co 1-4 tygodnie)
- cyklosporyna - (2,5-5 mg/kg/dzień w dawkach podzielonych) - w skojarzeniu z MTX

Leczenie RZS

Celowane syntetyczne LMPCh (ksLMPCh)

- tofacytynib - wybiórczy inhibitor kinaz janusowych (JAK3 i JAK1)

Lekiem biologicznym skierowanym przeciwko TNF-α jest:

1. tocilizumab
2. abatacept
3. certolizumab
4. rytuksymab
5. anakinra

Który z wymienionych leków biologicznych skierowanych przeciwko TNF-α musi być stosowany łącznie z metotreksatem:

1. infliksymab
2. adalimumab
3. golimumab
4. etanercept
5. certolizumab

Lekiem biologicznym skierowanym przeciwko IL-6 jest:

1. certolizumab
2. abatacept
3. tocilizumab
4. rytuksymab
5. anakinra

Który z wymienionych leków biologicznych może być stosowany w chorobie nowotworowej:

1. infliksymab
2. adalimumab
3. golimumab
4. etanercept
5. rytuksymab

Biologiczne LMPCh - Leki anty-TNF-α:

- infliksymab (Remicade)
  chimeryczne ludzko-mysie przeciwciała monoklonalne anty-TNF-α
  (wlewy i.v. 3mg/kg m.c.) w tygodniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni
- adalimumab (Humira)
  ludzkie przeciwciała monoklonalne anty-TNF-α
  (40mg s.c. co 2 tygodnie)
- golimumab (Simponi)
  ludzkie przeciwciała monoklonalne anty-TNF-α
  (50mg s.c. co miesiąc)
- etanercept (Enbrel)
  rozpuszczalne receptory dla TNF-α (50mg s.c./tydzień)
- certolizumab (Cimzia)
  rekombinowany, humanizowany fragment Fab' przeciwciała przeciwko TNF-α (200mg 2xdz. s.c. w tygodniach 0, 2, 4, potem 200mg co 2 tyg.)

Biologiczne LMPCh - inne:

- anakinra (Kineret)
  antaganista receptora IL-1β (1-2 mg/kg s.c. 1 x dziennie)
  obecnie niepolecany
- tocilizumab (RoActemra)
  humanizowane monoklonalne przeciwciała p-ko receptorom IL-6
  (wlew i.v. 8 mg/kg m.c. co 4 tygodnie)
- abatacept (Orencia)
  połączenie ludzkiego antygenu CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4) i fragmentu Fc immunoglobuliny G1
  (wlew i.v. 500mg (<60kg m.c.), 750mg (60-100kg) lub 1000mg (>100kg) w tygodniu 0, 2 i 4 a następnie co 4 tygodnie)
- rytuksymab (MabThera)
  chimeryczne ludzko-mysie przeciwciała monoklonalne
  wiążące antygen CD20 na limfocytach B (wlew i.v. 1000mg w tygodniu 0 i 2, ewentualnie kolejne 2 wlewy po 6 miesiącach)

W leczeniu pacjenta z reumatoidalnym zapaleniu stawów współistniejącym z zapaleniem naczyń zastosujesz:

1. cyklosporynę
2. cuprenil
3. cyklofosfamid
4. leflunomid
5. hydroksychlorochinę

W leczeniu pacjenta z reumatoidalnym zapaleniu stawów współistniejącym z amyloidozą zastosujesz:

1. cyklosporynę
2. cuprenil
3. cyklofosfamid
4. leflunomid
5. kolchicynę

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,2 B. 1,4 C. 2,4 D. 3,5 E. tylko 2

Remisję reumatoidalnego zapalenia stawów według EULAR stwierdza się gdy DAS jest mniejsze niż:

1. 1,6
2. 2,6
3. 3,2
4. 3,6
5. 5,1

Remisję reumatoidalnego zapalenia stawów według EULAR stwierdza się gdy DAS28 jest mniejsze niż:

1. 2,6
2. 2,8
3. 3,2
4. 3,6
5. 5,1

Kryteria poprawy wg EULAR

(DAS28)

<table>
<tr><th rowspan="2">Końcowa wartość DAS28</th><th colspan="3">Poprawa w DAS28</th></tr>
<tr><th>zmiana > 1,2</th><th>>0,6 i ≤ 1,2</th><th>zmiana ≤ 0,6</th></tr>
<tr><td>≤ 3,2</td><td>dobra</td><td rowspan="2">umiarkowana</td><td rowspan="3">brak</td></tr>
<tr><td>> 3,2 i ≤ 5,1</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>> 5,1</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

Lutt J.R. Drugs 2008; 68: 591-606

Aktywność choroby

(wg DAS i DAS28)

Remisja	Niska	Umiarkowana	Wysoka
DAS			
< 1,6	1,6 - 2,3	2,4 - 3,7	> 3,7
DAS28			
< 2,6	2,6 - 3,1	3,2 - 5,1	> 5,1

Sesin C.A., Bingham C.O. Semin. Arthritis Rheum. 2005; 35: 185-196

Kryteria poprawy wg ACR

(American College of Rheumatology)

(dawniej ARA, American Rheumatism Association)

ACR 20 (ACR 50, ACR 70)
zmniejszenie o 20% (50%, 70%):

- **liczby bolesnych i obrzękniętych stawów**

oraz wartości 3 z 5 parametrów:

- **ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta,**
- **ogólna ocena stanu zdrowia przez lekarza,**
- **ocena bólu przez pacjenta (VAS),**
- **stopień niesprawności (HAQ),**
- **wskaźnik ostrej fazy (OB, CRP)**

Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. i wsp. Arthritis Rheum. 1995; 6: 727-35

Przypadek 3

U pacjenta lat 25, od ponad 6 miesięcy utrzymują się bóle okolicy L-S kręgosłupa występujące w godzinach rannych, zmniejszające się po ćwiczeniach a nie zmniejszające się podczas odpoczynku.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono ograniczenie rozszerzalności klatki piersiowej.

W badaniach radiologicznych stwierdzono zmiany o charakterze zapalnym 3 stopnia w prawym stawie krzyżowo-biodrowym.

Prawidłowa wstępna diagnoza to:

1. choroba Forestiera
2. spondyloza
3. zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
4. dyskopatia
5. choroba Scheuermanna

Zmodyfikowane nowojorskie kryteria rozpoznawcze ZZSK (1984r.):

Kryteria kliniczne

1. Ból ok. L-S >3 m-cy, zmniejszający się po ćwiczeniach, nie zmniejszający się podczas odpoczynku.
2. Ograniczenie ruchomości odc. lędźwiowego kręgosłupa.
3. Ograniczenie rozszerzalności klatki piersiowej.

Kryterium radiologiczne

1. Obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub jednostronne 3-4 stopnia.

Rozpoznanie pewne: spełnione kryterium rtg i 1 kliniczne

Rozpoznanie prawdopodobne: spełnione tylko kryterium rtg lub tylko 3 kliniczne

Okresy rtg w stawach krzyżowo-biodrowych.

Okres 0. Prawidłowe rtg.

Okres 1. Zwężenie szpar stawowych.

Okres 2. Nierównomierne poszerzenie szpar stawowych i sklerotyzacja brzeżna w obrębie kości.

Okres 3. Liczne nadżerki.

Okres 4. Zarośnięcie szpar stawowych.

Wcześniejsze zmiany można wykryć dzięki MRI

Bez sacroiliitis nie możemy rozpoznać ZZSK !

W leczeniu pacjenta z postacią osiową zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa zastosujesz jako lek pierwszego rzutu:

1. sulfasalazynę
2. meloksykam
3. cyklofosfamid
4. naproksen
5. metotreksat

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,3 B. 1,5 C. 2,4 D. 3,5 E. tylko 5

W leczeniu pacjenta z obwodową postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa zastosujesz jako lek pierwszego rzutu:

1. sulfasalazynę
2. etanercept
3. cyklofosfamid
4. certolizumab
5. metotreksat

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 2,3 B. 2,5 C. 2,4 D. 3,5 E. 1

W leczeniu pacjenta z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i współistniejącym nieswoistym zapaleniem jelit lub nawracającym zapaleniem błony naczyniowej gałki ocznej zastosujesz :

1. infliksymab
2. adalimumab
3. etanercept
4. rituksymab
5. anakinra

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,2 B. 1,3 C. 2,3 D. 3,4 E. 4,5

Przypadek 4

57-letni mężczyzna zgłasza epizody bólów i obrzęków stawów śródstopno-palcowych (zwłaszcza I-szego) i skokowych. Zajęty staw bywa czerwony i bardzo bolesny przy dotyku co uniemożliwia chodzenie. Dolegliwości zwykle pojawiają się w nocy, osiągają maksimum w ciągu kilku godzin i ustępują w ciągu kilku dni, niezależnie od przyjmowania NLPZ.

W badaniach laboratoryjnych, wykonanych w okresie bezobjawowym, stwierdzono OB=11 mm/h, ujemny odczyn Waalera-Rosego, stężenie kwasu moczowego w surowicy= 6,5 mg/dL.

Prawidłowa wstępna diagnoza:

1. choroba zwyrodnieniowa stawów
2. reumatoidalne zapalenie stawów
3. dna moczanowa
4. łuszczycowe zapalenie stawów
5. reaktywne zapalenie stawów

Rozpoznanie dny moczanowej wymaga koniecznie stwierdzenia:

1. obecności kryształów kwasu moczowego w płynie stawowym
2. podwyższonego stężania kwasu moczowego w surowicy
3. typowych nadżerek w rtg stawów rąk lub stóp
4. przynajmniej 1 epizodu obrzęku, bólu lub tkliwości stawu obwodowego lub kaletki maziowej
5. ujemnych testów na obecność czynnika reumatoidalnego

Kryteria klasyfikacyjne dny moczanowej wg ACR/EULAR (2015)

Kryterium wstępne*

Przynajmniej 1 epizod obrzęku, bólu lub tkliwości stawu obwodowego lub kaletki maziowej

Kryterium wystarczające**

Obecność kryształów moczanu sodu w zajętym (kiedykolwiek) stawie lub kaletce (n.p. w płynie stawowym) lub w guzku dnawym

LUB

Kryteria dodatkowe***

- Kliniczne
- Laboratoryjne
- Obrazowe

Score ≥ 8

DNA MOCZANOWA

*To kryterium jest konieczne dla rozpoznania dny

**Jeśli jest obecne (razem z kryterium wstępnym) nie jest konieczne stosowanie pozostałych kryteriów

***Stosowane jeśli brak kryterium wystarczającego

Neogi T, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1789

Kryteria klasyfikacyjne dny moczanowej wg ACR/EULAR (2015)

Kryteria kliniczne	Kategoria	Score
1. Rodzaj stawów/kaletek zajętych w czasie ostrych epizodów (kiedykolwiek)	Staw skokowy lub śródstopia poza I-szym stawem śródstopno-palcowym	**1**
	I-szy staw śródstopno-palcowy	**2**
2. Charakterystyka epizodów klinicznych (kiedykolwiek)		
▪ Zaczerwienienie stawu (wg pacjenta lub lekarza, kiedykolwiek)	Jedna cecha	**1**
▪ Duża wrażliwość na dotyk lub ucisk (nie do zniesienia)	Dwie cechy	**2**
▪ Duże problemy z chodzeniem lub niemożność użycia zajętego stawu	Trzy cechy	**3**
3. Przebieg epizodów klinicznych		
Obecność ≥ 2 cech niezależnie od leczenia przeciwzapalnego		
Maksymalny ból < 24 h	1 typowy epizod	**1**
Ustąpienie objawów ≤ 14 dni	Nawracające typowe epizody	**2**
Całkowity brak objawów w okresach pomiędzy epizodami		
4. Obecność guzków dnawych		**4**

Neogi T, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1789–1798

Kryteria klasyfikacyjne dny moczanowej wg ACR/EULAR (2015)

Kryteria laboratoryjne	Kategoria	Score
1. Stężenie kwasu moczowego w surowicy (metodą urykazy)	<4 mg/dL (<0.24 mmol/L)	**- 4**
	4 – <6 mg/dL (0.24 - < 0.36 mmol/L)	**0**
	6 – <8 mg/dL (0.36–<0.48 mmol/L)	**2**
	8 – <10 mg/dL (0.48–<0.60 mmol/L)	**3**
	≥10 mg/dL (≥0.60 mmol/L)	**4**
2. Analiza płynu stawowego z bezobjawowego stawu/kaletki (kiedykolwiek)	Brak	**- 2**
Kryteria obrazowe		
1. Dowody na obecność złogów moczanów w zajętym (kiedykolwiek) stawie lub kaletce (usg, DECT - Dual Energy Computed Tomography**)**	Obecne	**4**
2. Obecność typowych dla dny uszkodzeń stawów (co najmniej 1 nadżerka w konwencjonalnym rtg rąk i/lub stóp)	Obecne	**4**

Score ≥ 8 jest postawą rozpoznania dny moczanowej

http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz

Neogi T, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1789–1798

W leczeniu ostrego napadu dny moczanowej stosuje się:

1. diklofenak
2. kolchicynę
3. allopurynol
4. urykazę
5. glikokortykosteroidy

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,2,3 B. 1,2,4 C. 1,2,5 D. 2,3,4 E. 2,3,5

Leczenie dny moczanowej

Leczenie ostrego napadu dny moczanowej

- **Niesteroidowe leki przeciwzapalne**
- **Glikokortykosteroidy**
- **Kolchicyna**
- **Blokery IL-1**

Profilaktyka ostrych napadów

Przewlekłe leczenie dny moczanowej

- **Dieta**
- **Styl życia (redukcja wagi ciała)**
- **Eliminacja czynników ryzyka**
- **Profilaktyka napadów (farmakologiczna):**

- **Leki obniżające poziom kwasu moczowego:**

Allopurinol/febuksostat

Probenecyd

Urykaza

- Kolchicyna

- NLPZ

Leczenie dny moczanowej

Leczenie ostrego napadu dny moczanowej

- **Niesteroidowe leki przeciwzapalne**
- **Glikokortykosteroidy**
- **Kolchicyna**
- **Blokery IL-1**

Aspiryna może indukować ostry napad dny moczanowej poprzez zmniejszenie wydalania kwasu moczowego i/lub zakwaszenie

Profilaktyka ostrych napadów

Przewlekłe leczenie dny moczanowej

- **Dieta**
- **Styl życia (redukcja wagi ciała)**
- **Eliminacja czynników ryzyka**
- **Profilaktyka napadów (famakologiczna):**

- **Leki obniżające poziom kwasu moczowego:**

Allopurinol/febuksostat

Probenecyd

Urykaza

- Kolchicyna

- NLPZ

Przypadek 5

34-letnia kobieta zgłasza okresowe bielenie i sinienia palców rąk pod wpływem zimna. Dolegliwości występują od ok 3 lat i stopniowo nasilają się (występują coraz częściej, trwają coraz dłużej).

Badanie przedmiotowe, poza napadem intensywnego zbielenia a następnie zasinienia placów rąk w czasie wizyty, nie wykazało odchyleń od normy

Badania laboratoryjne (OB, CRP, morfologia, badanie ogólne moczu, testy wątrobowe) są prawidłowe. W badaniach immunologicznych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w wysokim mianie.

Prawidłowa wstępna diagnoza:

1. Pierwotny zespół Raynauda (choroba Raynauda)
2. Wtórny zespół Raynauda
3. Twardzina układowa
4. Toczeń rumieniowaty układowy
5. Reumatoidalne zapalenie stawów

	Pierwotny objaw Raynauda (Choroba Raynauda)	Wtórny objaw Raynauda (Zespół Raynauda)
Częstość występowania	Częsty (3-15% populacji)	Rzadko
Płeć	Częściej kobiety	Kobiety i mężczyźni
Początek	Wczesny, zwykle przed 40 r.ż	W każdym wieku, często po 30 r.ż.
Symetria ataków	Symetryczne	Symetryczne lub asymetryczne
Przebieg choroby	Zwykle łagodny	Różnorodny, często intensywne napady
Martwica tkanek	Nie występuje	Możliwe powikłania w postaci owrzodzeń i/lub martwicy
Tendencja do ustępowania objawów	Często	Rzadko Narastanie objawów !!
Współistnienie choroby układowej lub choroby tętnic	Brak	Obecne
Przeciwciała przeciwjądrowe	Brak	Mogą być obecne
Mikroangiopatia w badaniu kapilaroskopowym	Brak	Może być obecna
Rokowanie	Dobre	Zależy od choroby podstawowej
Objaw Raynauda w rodzinie	Tak	Tak

Przypadek 6

48-letnia kobieta zgłasza okresowe bielenie i sinienie palców rąk oraz nawracające owrzodzenia opuszek palców rąk.

Badanie przedmiotowe wykazało obrzęki palców rąk, liczne okrągłe teleangiektazje w skórze twarzy, dekoltu i rąk, pojedyncze owrzodzenie oraz naparstkowate blizny na opuszkach palców rąk.

Prawidłowa wstępna diagnoza:

1. Pierwotny zespół Raynauda (choroba Raynauda)
2. Wtórny zespół Raynauda
3. Twardzina układowa
4. Toczeń rumieniowaty układowy
5. Reumatoidalne zapalenie stawów

Kryteria klasyfikacyjne TU (ACR/EULAR 2013)

Kryteria	Pod-kryteria	Punktacja
Pogrubienie skóry palców obu rąk przekraczające stawy śródręczno-paliczkowe (MCP)		9
Pogrubienie skóry palców *(uwzględnij najwyższe z dwóch)*	Obrzęki palców (ang. puffy fingers) Cały palec, dystalnie do stawów MCP	2 4
Uszkodzenia opuszek palców *(uwzględnij najwyższe z dwóch)*	Owrzodzenia opuszek palców Blizny naparstkowate	2 3
Teleangiektazje		2
Nieprawidłowe kapilary wału paznokciowego		2
Tętnicze nadciśnienie płucne i/lub śródmiąższowa choroba płuc		2
Objaw Raynaud'a		3
Autoprzeciwciała charakterystyczne dla TU (którekolwiek z: ACA, anty-topo I (anty-Scl70), p-ko RNA polimerazie III		3

Twardzinę układową można rozpoznać jeśli całkowita punktacja wynosi 9 lub więcej

van den Hoogen F, et al. Arthritis Rheum. 2013 Nov;65(11):2737-47.

W leczeniu twardzinowego przełomu nerkowego stosuje się:

1. cyklofosfamid
2. metotreksat
3. inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę
4. antagonistów endoteliny (np. bosentan)
5. glikokortykosterydy

Leczenie twardziny układowej

Powikłanie	Leki
Objaw Raynaud'a	**Blokery kanału wapniowego (pochodne dihydropirydyny)** **Inhibitory PDE-5** **Iloprost i.v. (lub inne dostępne prostanoidy)** **Fluoksetyna**
Owrzodzenia palców	**Inhibitory PDE-5** **Iloprost i.v.** **Bosentan (tylko celem zmniejszenia liczby nowych owrzodzeń)** Leki przeciwkrzepliwe
Tętnicze nadciśnienie płucne	**Antagoniści endoteliny (ambrisentan, bosentan, macitentan),** **Inhibitory PDE-5 (sildenafil, tadalafil)** **Riociguat** **Epoprostenol i.v.** **Inne analogi prostacykliny (iloprost, treprostinil)**

PDE-5: fosfodiesteraza typu 5
Czcionką pogrubioną zaznaczono leki ujęte w rekomendacjach EULAR z 2017 roku i/lub z udokumentowaną skutecznością w oparciu o randomizowane, kontrolowane badania kliniczne

Leczenie twardziny układowej, cd.

Powikłanie	Leki
Zajęcie skóry	**Metotreksat (u chorych z wczesną uogólnioną postacią twardziny układowej)** Inne leki immunosupresyjne (mykofenolat mofetilu, cyklofosfamid, azatiopryna) Przeciwciała anty-CD20 (Rytuksymab)
Śródmiąższowa choroba płuc	**Cyklofosfamid** **Mykofenolat mofetilu** Przeciwciała anty-CD20 (Rytuksymab) Inne leki immunospuresyjne
Gwałtownie postępująca twardzina układowa	**Przeszczepy komórek macierzystych (HSCT); z uwagi na ryzyko poważnych działań ubocznych, zwłaszcza we wczesnym okresie leczenia, konieczna szczególnie rozważna selekcja chorych**
Twardzinowy przełom nerkowy	**Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę** **Glikokortykosterydy (zwłaszcza w większych dawkach) mogą zwiększać ryzyko twardzinowego przełomu nerkowego. Konieczne monitowanie ciśnienia tętniczego krwi i funkcji nerek u chorych leczonych glikokortykosteroidami**
Zajęcie przewodu pokarmowego	**Inhibitory pompy protonowej w leczeniu choroby refluksowej przełyku i jej powikłań** **Prokinetyki w leczeniu zaburzeń perystaltyki** **Antybiotyki w leczeniu zespołu jelitowego przerostu bakteryjnego (SIBO)**

Czcionką pogrubioną zaznaczono leki ujęte w rekomendacjach EULAR z 2017 roku i/lub z udokumentowaną skutecznością w oparciu o randomizowane, kontrolowane badania kliniczne

Wskaż przeciwciała charakterystyczne dla tocznia rumieniowatego układowego:

1. przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)
2. przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA, anty-nDNA)
3. przeciwciała antycentromerowe (ACA)
4. przeciwciała przeciwko RNA polimerazie III (anty RNApol III)
5. przeciwciała anty-Sm

Prawidłowa odpowiedź to:

A. 1,2 B. 1,3 C. 1,4 D. 2,3 E. 2,5

Kryteria klasyfikacyjne TRU: kryteria kliniczne

L.p.	Kryterium	Opis
1.	**Ostry toczeń skórny**	rumień policzkowy (jeśli nie liczyć rumienia krążkowego policzków) toczeń pęcherzowy toksyczna martwica naskórka toczniowa toczniowa wysypka plamisto- grudkowa nadwrażliwość na światło przy wykluczeniu zapalenia skórno- mięśniowego
	Podostry toczeń skórny	(łuszczycopodobne i/lub policykliczne ogniska, które ustępują bez bliznowacenia, chociaż czasami z pozapalnymi przebarwieniami lub teleangiektazjami)
2.	**Przewlekły toczeń skórny**	klasyczny toczeń krążkowy -zlokalizowany powyżej szyi -uogólniony (powyżej i poniżej szyi) przerostowy (brodawkowaty) toczeń toczniowe zapalenie tkanki podskórnej (głębokie) toczniowe zapalenie śluzówek obrzękowy toczeń rumieniowaty chillblain toczeń (toczeń odmrozinowy) toczeń krążkowy/liszaj płaski nakładający się
3.	**Owrzodzenia w jamie ustnej**	podniebienne, ustne, językowe lub owrzodzenia w jamie nosowej przy braku innych przyczyn jak zapalenie naczyń, choroba Behceta, opryszczka, choroba zapalne jelit, reaktywne zapalenie stawów, kwaśne pokarmy

Kryteria klasyfikacyjne TRU: kryteria kliniczne, cd

L.p.	Kryterium	Opis
4.	**Łysienie bez bliznowacenia**	przerzedzenie lub kruchość włosów z widocznymi połamanymi włosami przy braku innych przyczyn jak łysienie plackowate, leki, niedobór żelaza, łysienie androgeniczne
5.	**Zapalenie błony maziowej**	obejmujące 2 stawy, charakteryzujące się obrzękiem i wysiękiem lub tkliwość 2 lub więcej stawów i przynajmniej 30- minutowa sztywność poranna
6.	**Zapalenie błon surowiczych**	typowe zapalenie opłucnej przez więcej niż 1 dzień lub wysięk opłucnowy lub tarcie opłucnej typowy ból osierdziowy (ból w pozycji leżącej, zmniejszający się przy pochyleniu do przodu) trwający więcej niż 1 dzień lub wysięk w osierdziu lub tarcie osierdzia lub cechy zapalenia osierdzia w zapisie elektrokardiograficznym. przy wykluczeniu innych przyczyn jaj infekcja, mocznica, zespół Dresslera
7.	**Nerkowe**	stosunek białka do kreatyniny w moczu (lub w 24- godzinnej zbiórce moczu) wykazujący białkomocz 500 mg/24 h lub krwinkomocz

Kryteria klasyfikacyjne TRU: kryteria kliniczne, cd

L.p.	Kryterium	Opis
8.	**Neurologiczne**	drgawki psychoza wieloogniskowa mononeuropaia zapalenie rdzenia kręgowego obwodowa lub osiowa neuropatia ostry stan majaczeniowy *przy wykluczeniu innych znanych jednostek chorobowych jak pierwotne zapalenie naczyń, zakażenie, cukrzyca i innych przyczyn jak toksyczne, metaboliczne, mocznica, leki, nadciśnienie wrotne, samoistna plamica małopłytkowa,*
9.	**Niedokrwistość hemolityczna**	
10.	**Leukopenia** **lub** **Limfopenia**	(< 4000/mm3 co najmniej raz) *przy wykluczeniu innych znanych przyczyn jak zespół Felty'ego, leki, nadciśnienie wrotne* (< 1000/mm3 przynajmniej raz) *przy wykluczeniu innych znanych przyczyn jak GKS, leki, infekcje)*
11.	**Trombocytopenia**	(< 100 000/mm3 stwierdzana przynajmniej raz) *przy wykluczeniu innych przyczyn jak leki, nadciśnienie wrotne, samoistna plamica małopłytkowa*

Kryteria klasyfikacyjne TRU: kryteria immunologiczne

L.p.	Kryterium	Opis
1.	**Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)**	obecność przeciwciał p/ jądrowych przekraczających normę laboratoryjną
2.	**Przeciwciała anty ds-DNA**	powyżej laboratoryjnej normy referencyjnej (lub 2-krotnie przekraczające zakres referencyjny przy badaniu ELISA)
3.	**Obecność przeciwciał anty-Sm**	
4.	**Przeciwciała antyfosfolipidowe**	definiowane jako: -obecność antykoagulantu toczniowego -fałszywie dodatni test RPR (szybkich reagin osoczowych- p/ kile) -średni lub wysoki poziom przeciwciał antykardiolipinowych (IgA, IgM, IgG) -dodatni test na Beta2-glikoproteinę *I (IgA, IgG, IgM)*
5.	**Obniżone stężenie dopełniacza**	
6.	**Dodatni test Coombsa przy wykluczeniu niedokrwistości hemolitycznej**	

Rozpoznanie TRU w oparciu o kryteria klasyfikacyjne

- **co najmniej 4 kryteria , w tym przynajmniej jedno kryterium kliniczne i jedno kryterium immunologiczne**

lub

- **toczniowe zapalenie nerek (w oparciu o wynik biopsji nerki) + obecność przeciwciał ANA lub anty-dsDNA**