

## Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je závažně chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění projevující se nejčastěji chronickou symetrickou polyartritidou, která může být doprovázena dalšími mimokloubními projevy (1). Pokud není onemocnění včas rozpoznáno a adekvátně léčeno, může dojít k nevratnému poškození struktury pohybového aparátu, které bývá spojeno s významným omezením fyzických, sociálních a pracovních schopností a poklesem kvality života. Onemocnění je rovněž spojeno se zvýšenou mortalitou. K nejčastějším příčinám úmrtí pacientů s RA patří kardiovaskulární choroby z důvodu rozvoje akcelerované aterosklerózy (2).

RA postihuje přibližně 0,5–1 % populace, 2–4× častěji ženy. Onemocnění se rozvíjí nejčastěji ve čtvrté a páté dekádě života, ale může postihovat mladší i starší jedince. Riziko rozvoje RA u prvostupňových příbuzných nemocného s RA je přibližně 3× vyšší než v běžné populaci (1).

## Etiopatogeneze

Etiologie RA není doposud zcela objasněna. Na jejím vzniku se podílí faktory genetické a environmentální, spolu s poruchou fungování imunitního systému. Genetické studie prokazují u části pacientů s RA přítomnost skupiny rizikových alel hlavního histokompatibilního komplexu (HLA) v lokusu HLA-DRB1, které bývají označovány jako tzv. sdílený epitop (3). Jejich přítomnost zvyšuje riziko rozvoje především seropozitivní RA vyznačující se přítomností anticitrulinových autoprotilátek (ACPA) a současně určuje i závažnost průběhu onemocnění. Za významný etiologický faktor zevního prostředí, přispívající ke vzniku onemocnění, je považováno kouření cigaret, které může být zodpovědné za 35–50 % případů ACPA pozitivní RA. Mnohé práce rovněž prokazují vztah mezi chronickou periodontitidou a vznikem RA.

Při rozvoji chronického zánětu se zřejmě uplatňují modifikované citrulinované bílkoviny, například fibrinogen, kolagen nebo fibronectin, které bývají detekovány v sérech i v synoviální tkáni nemocných s RA (1). Atypická aminokyselina citrulin vzniká posttranslační úpravou argininu za katalytického působení enzymu peptidyl arginin deimináza (PAD1). V zánětlivé synoviální tkáni je zvýšena přítomnost těchto enzymů, jejichž aktivitu může mimo jiné zvyšovat kouření. Modifikované citrulinované proteiny jsou

prostřednictvím antigen prezentujících buněk (APC) předkládány T-lymfocytům a dochází k jejich aktivaci. V důsledku toho může v synoviální tkáni dojít ke spuštění zánětlivé kaskády, na jejímž udržování se podílí řada buněk imunitního systému, kromě již dříve zmíněných například B-lymfocyty, synoviální fibroblasty nebo neutrofilní granulocyty. Jednotlivé buňky jsou aktivovány pomocí sítě cytokinů, například tumor nekrotizujícím faktorem  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) nebo interleukinem-6 (IL-6), růstovými faktory a chemokiny. B-lymfocyty produkují autoprotilátky, kromě již zmíněných ACPA rovněž revmatoidní faktory (RF). Dochází k zánětlivé přestavbě synoviální membrány kloubního pouzdra, k jejímu zbytnění, které bývá označováno jako revmatický pannus. Ten svým agresivním chováním v prostředí kloubu vyvolává poškození hyalinní kloubní chrupavky, dekalcinaci subchondrální kosti a tvorbu kostních erozí. Výsledkem je postupné vymizení kloubní chrupavky, destrukce kosti a poškození měkkých tkání kloubu včetně kloubního pouzdra, šlach a vazů.

## Klinický obraz

Klinický průběh RA je variabilní, může být mírný se spontánními remisemi nebo naopak s častými relapsy a s rychlou progresí strukturálních změn (1). U většiny nemocných je začátek onemocnění plíživý, často s tzv. aditivním průběhem. V řádech týdnů až měsíců dochází postupně k rozvoji symetrické polyartrity postihující 5 a více kloubů. Prvním projevem onemocnění ale mohou být i bolesti kloubů (artralgie) nebo artritida jednoho kloubu (monoartritida) postihující nejčastěji metakarpofalangeální (MCP) klouby rukou nebo metatarzofalangeální (MTP) klouby nohou. U přibližně 10 % nemocných dochází k rozvoji symptomů náhle s rychle progredující polyartritidou a s celkovými příznaky zahrnujícími zvýšenou tělesnou teplotu až horečku, únavu, celkovou slabost, nechutenství a váhový úbytek nebo lymfadenopatii. Onemocnění dále často postihuje proximální interfalangeální (PIP) klouby a radiokarpální (RC) klouby. V pozdějších fázích vývoje onemocnění může rovněž docházet k postižení větších kloubů např. loktů, ramen, temporomandibulárních kloubů, kyčlí, kolen a hlezenních

kloubů nebo k postižení krční páteře nejčastěji na úrovni prvních dvou krčních obratlů (C1, C2), které může vést k nestabilitě jejich spojení a k riziku rozvoje cervikální myelopatie. S postižením větších kloubů v časném stadiu onemocnění se někdy setkáváme u starších pacientů. RA většinou nepostihuje distální interfalangeální (DIP) klouby.

Jako časnou RA obvykle označujeme období mezi vznikem prvních klinických symptomů onemocnění a rozvojem nevratných strukturálních změn detekovatelných zobrazovacími technikami. Arbitrárně se jako velmi časná artritida označuje onemocnění s trváním do 3 měsíců a časná artritida s trváním do 6 měsíců. Nevratné strukturální poškození kloubů se v průběhu prvních 3 let vývoje onemocnění může manifestovat až u 70 % pacientů.

Klinické symptomy onemocnění zahrnují zejména bolest kloubů, která bývá nejintenzivnější ráno po probuzení a doprovází ji ranní ztuhlost trvající desítky minut až několik hodin. Závažnost a délka ranní ztuhlosti obvykle koreluje s aktivitou onemocnění, která v čase kolísá. K častým symptomům aktivního onemocnění patří únava, poruchy spánku, psychické potíže nebo sexuální dysfunkce. Bez adekvátního léčebného zásahu dochází dříve nebo později k postupné progresi onemocnění, k destrukci kloubních struktur a k rozvoji kloubních deformit, například k ulnární deviaci MCP kloubů, subluxaci MCP kloubů palce a zápěstí, deformitám prstů rukou tvaru labutí šije a knoflíkové dírky nebo k rozvoji kladívkových prstů na nohou. Progredující kloubní poškození přináší pacientům omezení jejich fyzických a pracovních schopností a významným způsobem narušuje kvalitu života. Pacienti se často obávají narušení sociálních aktivit a ztráty nezávislosti.

Mimokloubní projevy nemoci se v současnosti objevují méně často asi u 40 % nemocných a většinou v pozdějších fázích vývoje onemocnění. Častěji se manifestují u nemocných se závažným průběhem onemocnění s pozitivitou autoprotilátek. Mohou zahrnovat rozvoj revmatoidních uzlů, postižení srdce, plic, očí nebo nervového systému, revmatoidní vaskulitidu, Feltyho syndrom nebo amyloidózu a osteoporózu (Tab. 1).