

SPONDYLOARTRITIDY

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností:



GENERÁLNÍ PARTNER

abbvie



HLAVNÍ PARTNEŘI



Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,
Prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.,
MUDr. Liliana Šedová, MUDr. Markéta Hušáková, Ph.D.,
Prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., MBA
a kolektiv

SPONDYLOARTRITIDY

Podpořeno výzkumnými projekty a granty:

Institucionální podpora MZ ČR na dlouhodobý koncepční rozvoj výzkumné organizace č. 023728, grantový projekt AZV 17-33127A, 16-33002A, NV18-01-00161A, GAUK-312218 a GAUK-15781119.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků nenesе žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele.

© Karel Pavelka, Ladislav Šenolt, Liliana Šedová, Markéta Hušáková, Jarmila Heissigerová, 2020

© Maxdorf, 2020

Illustrations © Maxdorf, 2020

Cover layout © Maxdorf, 2020

Vydal Maxdorf s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4; e-mail: info@maxdorf.cz; internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Jazyková redakce: **Mgr. Zuzana Samohylová**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D., Mgr. Tereza Škrobánková**

Sazba a zlom: **Blanka Filounková, Mgr. Tereza Škrobánková**

Obálka: **GRAFICKÉ STUDIO MAXDORF** (s použitím obrázků z archivů autorů)

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-679-5

HLAVNÍ AUTOŘI

- Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- Prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D., Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- MUDr. Liliana Šedová, Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- MUDr. Markéta Hušáková, Ph.D., Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- Prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., MBA, Oční klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SPOLUAUTOŘI

- MUDr. Kristýna Bubová, Ph.D., Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- Prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc., Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Šárka Fingerhutová, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Jindřiška Gatterová, Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- MUDr. Tomáš Grega, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha
- MUDr. Monika Gregová, Ph.D., Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- MUDr. Jan Hugo, jr., Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- MUDr. Jana Hurňáková, Ph.D., Revmatologický ústav, Praha
- MUDr. Aneta Klímová, Ph.D., Oční klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Stanislav Popelka, CSc., I. ortopedická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha
- MUDr. Jiří Štolfa, Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- MUDr. Jana Tomasová Studýnková, Ph.D., Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- Doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D., Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha
- MUDr. Petr Vaněk, Ph.D., Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

RECENZENTI

- Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc., II. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové
- MUDr. Leona Procházková, Ph.D., II. Interní klinika LF MU a FNUSA v Brně

KOORDINÁTOR

- Veronika Špinglová, Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha

PŘEDMLUVA

Život kolem nás brutálně ovlivňuje pandemie čínského koronaviru COVID-19. Zdravotníci, politici a všichni občané musí vyvinout maximální úsilí ke zvládnutí této strašné hrozby. Od počátku epidemie byly u COVID-19 nacházeny různé systémové imunopatologické změny, takže bylo jasné, že při léčbě systémových revmatických onemocnění bude nutná velká obezřetnost. Naštěstí se zatím neukazuje ani zvýšené riziko COVID-19 u revmatiků, ani závažnější průběh. EULAR při sledování COVID vyvinul velké úsilí k získávání globálních dat u revmatiků, jehož výsledkem jsou EULAR Doporučení pro léčbu revmatiků při infekci SARS-CoV-2. Proto jsou tato Doporučení dodatečně zařazena do naší monografie, včetně aktuální diskuse prof. Šenolta.

Nicméně existují i mnohem méně nápadné zdravotně-sociální problémy, které by ale neměly být přehlédnuty. Mám na mysli chronická revmatická onemocnění, jejichž výskyt nenápadně, ale trvale stoupá. Je obtížné vybrat nejdůležitější epidemiologická data na podporu tohoto tvrzení, ale již jen fakt, že pouhé objednání na specializované revmatologické vyšetření ve většině krajů trvá 3–9 měsíců, je alarmující. V zájmu objektivity je však nutné konstatovat, že toto není jen problém České republiky, ale i většiny vyspělých států.

Co je tedy za zvýšeným výskytem revmatických onemocnění? Příčin je několik a jsou různorodé. Asi nejdůležitějším faktorem je stárnutí populace a prodloužení délky života. Výskyt některých onemocnění, jako je osteoartróza nebo osteoporóza, ve stáří exponenciálně narůstá. Některá onemocnění, jako polymyalgia rheumatica a temporální arteriitida, se vyskytují jen v populaci seniorů. Častější je ve stáří i výskyt krystalických artropatií a septických artritid. Některá zánětlivá onemocnění, jako je revmatoidní artritida, systémová onemocnění pojiva a spondyloartritidy, začínají sice většinou v mladším či středním věku, ale tím, že jejich nositelé žijí déle, stoupá i jejich výskyt ve stáří.

Druhou významnou příčinou zvýšeného výskytu revmatických nemocí je i nevhodný životní styl s nedostatkem pohybu, sedavým zaměstnáním, obezitou a výskytem dalších komorbidit. Například výskyt bolestí v zádech se udává až u 80 % populace. Život bez pohybu s příležitostným víkendovým přetížením sportovní či pracovní aktivitou bývá spojen často s výskytem tzv. mimokloubního revmatismu. Nevhodná strava, nadváha a zvýšený příjem alkoholu výrazně zvyšují výskyt dny. Liberalizace sexuálního života zvyšuje výskyt sexuálně indukovaných onemocnění, jako jsou reaktivní artritidy. Dalšími infekcemi s potenciálním artritogenním efektem jsou borelióza a AIDS.

Je nutné také uvést fakt, že zvyšující se prevalence i incidence revmatických onemocnění je také způsobena lepšími diagnostickými metodami.

Revmatologie se dostává do zvláštního paradoxu. Na jedné straně řada studií ukazuje fakt, že mnohem lepších výsledků v léčbě především zánětlivých revmatických onemocnění je dosahováno při časně diagnostice a zvláště časně léčbě těchto onemocnění a již několikátýdenní zpoždění v léčbě může např. u revmatoidní artritidy zhoršovat výsledky (koncept okna příležitosti). Na druhé straně však existují dlouhé objednací doby k revmatologovi. Určitým řešením mohou být tzv. kliniky časné artritidy, které přednostně objednávají pacienty s pravděpodobným výskytem zánětlivého revmatického onemocnění.

Dalším faktorem, který může příznivě ovlivnit situaci, je lepší spolupráce s praktickými lékaři, ale i internisty, ortopedy a rehabilitačními lékaři. Česká revmatologická společnost (ČRS) ČLS JEP ve spolupráci se Sdružením praktických lékařů ČR vydala několik edukačních materiálů, které představují poměrně jednoduchá doporučení pro urychlenou referenci pacienta k revmatologovi např. se zánětlivou bolestí v zádech.

A zde se již dostáváme k problematice celé skupiny spondyloartritid. Nejčastější klinickou jednotkou z této skupiny onemocnění je ankylozující spondylitida, nebo též v nové terminologii radiografická axiální spondyloartritida. Možná je stále ještě známější pod názvem Bechtěrevova nemoc podle jednoho ze svých objevitelů. Pacientská organizace sdružující nemocné s tímto onemocněním

udělala před 20 lety výzkum mezi svými členy, jaký byl interval mezi jejich prvními příznaky (obvykle bolestmi v dolních zádech) a stanovením správné diagnózy. Průměrné zpoždění v diagnóze bylo 9 let, což odpovídalo údajům v literatuře. Od té doby se mnoho změnilo, což by diagnostické problémy mělo výrazně zlepšit. Patří sem pokroky zobrazovacích metod (zvláště magnetická rezonance sakroiliakálních kloubů, sonografie v diagnostice entezitid), laboratorní metodiky, nová klasifikační kritéria, nová doporučení ASAS (výzkumná skupina pro výzkum spondyloartritid) pro časnou diagnostiku a léčbu spondyloartritid (SpA), nové ukazatele aktivity SpA a psoriatické artritidy (PsA). Do jaké míry se zkrátilo zpoždění v diagnóze SpA v Česku, není známo. Studie z Německa ukazují, že ke zkrácení prodlení v diagnóze u SpA skutečně došlo, ale stále ještě ne v dostatečné míře.

Prvním cílem autorů této monografie bylo tedy zlepšení diagnostiky a hodnocení spondyloartritid v běžné klinické praxi. Druhým cílem pak bylo aktualizovat léčebné postupy a zlepšit výsledky léčby SpA. Možnosti léčby spondyloartritid a zvláště psoriatické artritidy se totiž výrazně zlepšily a paleta léků pro léčbu spondyloartritid se nebývale rozšířila. Studie prokázaly, že kromě účinnosti pěti inhibitorů TNF (a jejich referenčních biosimilárních preparátů) jsou účinné inhibitory IL-17 a dnes jsou již v běžné klinické praxi tři inhibitory IL-17. Kromě toho se objevila nová skupina tzv. syntetických cílených léků, které jsou postupně zaváděny do léčby SpA. Patří sem inhibitor 5-fosfodiesterázy a inhibitory Janus kináz. Tyto preparáty jsou výrazně účinnější než konvenční DMARD (např. metotrexát), jsou ale i výrazně dražší. Proto je nutné přesně indikovat vhodné pacienty na tuto léčbu. Jako výraznou pomoc při provádění biologické léčby v Česku je nutno hodnotit funkční národní registr biologické léčby ATTRA.

Ani zlepšená léčba nedovede vždy zabránit vzniku kloubních deformit, a to jak axiálně na páteři, tak na periferních kloubech. Velmi rádi jsme proto zařadili kapitolu specializovaného revmatologa a spondylochirurga.

Spondyloartritidy postihují celé věkové spektrum populace. Pokud nemoc začíná před 16. rokem pacienta, hovoříme o juvenilní idiopatické artritidě. Existuje v několika subsetech, přičemž jeden subset asociovaný s HLA-B27 řadíme mezi spondyloartritidy. Proto je této jednotce věnována samostatná kapitola, pečlivě sepsaná našimi pediatrickými revmatology.

Spondyloartritidy jsou fenotypicky pestrá onemocnění, která kromě skeletálních projevů mají i řadu tzv. extraskeletálních manifestací, přičemž nejčastější jsou akutní přední uveitidy, psoriáza a idiopatické střevní záněty. Považovali jsme proto za vhodné doplnit knížku o kapitoly o těchto onemocněních, kterých se laskavě ujali renomovaní specialisté. Patří jim za to vřelý dík a stejně tak všem spoluautorům, asistence slečně Veronice Špinglové a rovněž tak všem sponzorům, bez jejichž podpory by bylo vydání této knížky obtížné.

Karel Pavelka, Praha, listopad 2020

OBSAH

Předmluva	6
-----------------	---

I KONCEPT SPONDYLOARTRITID

1 Spondyloartritidy – klasifikace a hodnocení	13	1.4 Zánětlivá bolest v zádech	17
<i>Karel Pavelka</i>		1.5 Zobrazovací metody	20
1.1 Historický vývoj konceptu spondyloartritid	13	1.6 Genetické faktory	20
1.2 Kritéria ASAS pro axiální SpA	15	1.7 Zevní faktory	20
1.3 Kritéria ASAS pro periferní SpA	17	1.8 Hodnocení spondyloartritid	21

II AXIÁLNÍ SPONDYLOARTRITIDY

2 Epidemiologie axiálních spondyloartritid	29	7 Hodnocení axiálních spondyloartritid	87
<i>Monika Gregová</i>		<i>Monika Gregová</i>	
2.1 Spondyloartritidy a distribuce antigenu HLA-B27	29	7.1 Základní soubor k hodnocení axSpA dle ASAS (ASAS core set)	87
2.2 Epidemiologie spondyloartritid	30	7.2 Hodnocení aktivity axSpA	88
2.3 Rizikové faktory rozvoje axiálních spondyloartritid	32	7.3 Jednotlivé proměnné k hodnocení aktivity onemocnění	89
2.4 Mortalita	33	7.4 Entezitické indexy a hodnocení periferních kloubů	89
3 Etiopatogeneze axiálních spondyloartritid	35	7.5 Hodnocení funkčního omezení	90
<i>Ladislav Šenolt</i>		7.6 Hodnocení hybnosti páteře – kompozitní index mobility BASMI	91
3.1 Genetika	35	7.7 Hodnocení zdravotního stavu a zdravím podmíněné	
3.2 Epigenetické faktory	37	kvality života	92
3.3 Buňky a cytokiny spojené s axiální spondyloartritidou	37	7.8 Hodnocení strukturálního poškození pomocí	
3.4 Střevní zánět a mikrobiom	38	zobrazovacích metod	92
3.5 Teorie mechanického stresu	38	7.9 Hodnocení odpovědi na léčbu	93
4 Klinický obraz a klasifikační kritéria axiálních spondyloartritid	40	8 Nefarmakologická léčba axiálních spondyloartritid	94
<i>Markéta Hušáková</i>		<i>Markéta Hušáková</i>	
4.1 Klinické vyšetření nemocného s axSpA	40	8.1 Léčebná rehabilitace	94
4.2 Klinický obraz: Muskuloskeletální manifestace axSpA	47	8.2 Režimová opatření	103
4.3 Klinický obraz: Klinické manifestace axSpA mimo pohybový systém		9 Medikamentózní léčba axiálních spondyloartritid	106
jako součást kritérií ASAS	53	<i>Karel Pavelka</i>	
4.4 Klinický obraz: Komorbiditidy vyskytující se u axSpA	54	9.1 Nesteroidní antirevmatika	106
5 Zobrazovací metody u axiálních spondyloartritid	63	9.2 Analgetika	107
<i>Jindřiška Gatterová, Kristýna Bubová, Jana Hurňáková</i>		9.3 Glukokortikoidy	107
5.1 Rentgenové vyšetření	63	9.4 Konvenční syntetická DMARD	107
5.2 Ultrazvuková detekce entezitid u pacientů se spondyloartritidou	68	9.5 Biologická léčba	109
5.3 Magnetická rezonance	71	9.6 Doporučení Evropské ligy proti revmatismu pro léčbu	
6 Biomarkery spondyloartritid	80	axiálních spondyloartritid	130
<i>Kristýna Bubová</i>		9.7 Biosimilární léky	134
6.1 Axiální spondyloartritidy a jejich biomarkery	80	10 Nové léky v terapii axiální spondyloartritidy	140
6.2 Periferní spondyloartritidy a jejich biomarkery	84	<i>Ladislav Šenolt</i>	
		10.1 Biologické a cílené syntetické přípravky	140
		10.2 Epigenetická modifikace	143
		10.3 Neúspěšné přípravky	143

11	Chirurgická léčba spondyloartritid 144 <i>Stanislav Popelka</i>	12.1	Dekompresivní výkony indikované pro bolest způsobenou kompresí nervových struktur..... 148
12	Indikace spondylochirurgické léčby u nemocných léčených pro axiální spondyloartritidu 148 <i>Petr Vaněk</i>	12.2	Ošetření zlomenin u ankylozujících onemocnění páteře 148
		12.3	Ošetření nestability v oblasti kraniocervikálního přechodu 150
		12.4	Korekční výkony pro kyfotické deformity páteře 151

III PERIFERNÍ SPONDYLOARTRITIDY

13	Psoriatická artritida 157 <i>Liliana Šedová, Jiří Štolfa, Jindřiška Gatterová, Jana Hurňáková, Jana Tomasová Studýnková, Michal Tomčík</i>	14.1	Etiopatogeneze 193
13.1	Epidemiologie 157	14.2	Epidemiologie 194
13.2	Etiopatogeneze 158	14.3	Klinický obraz 195
13.3	Klinický obraz 160	14.4	Laboratorní vyšetřovací metody 197
13.4	Komorbidity 166	14.5	Diagnostická kritéria 199
13.5	Laboratorní vyšetření 168	14.6	Vývoj a prognóza 199
13.6	Biomarkery 168	14.7	Terapie 200
13.7	Zobrazovací metody 170	14.8	Zvláštní formy SpA 202
13.8	Nefarmakologická léčba 178	15	Enteropatické spondyloartritidy 203 <i>Karel Pavelka</i>
13.9	Farmakologická léčba 182	15.1	Epidemiologie 203
14	Reaktivní artritidy 193 <i>Karel Pavelka</i>	15.2	Etiopatogenetické faktory 204
		15.3	Klinický obraz 205
		15.4	Algoritmus vyšetření 205
		15.5	Strategie léčby enteropatických SpA 207

IV JUVENILNÍ SPONDYLOARTRITIDY

16	Juvenilní spondyloartritidy 213 <i>Šárka Fingerhutová, Pavla Doležalová</i>	16.3	Klinický obraz 214
16.1	Etiopatogeneze 213	16.4	Diferenciální diagnostika 215
16.2	Epidemiologie 214	16.5	Diagnostika 215
		16.6	Terapie 217
		16.7	Vývoj a prognóza 217

V EXTRAARTIKULÁRNÍ MANIFESTACE SPONDYLOARTRITID

17	Idiopatické střevní záněty 221 <i>Tomáš Grega</i>	18.2	Epidemiologie 231
17.1	Etiopatogeneze 221	18.3	Klinický obraz 231
17.2	Imunologické abnormality 222	18.4	Doplňkové vyšetřovací metody 232
17.3	Epidemiologie 222	18.5	Vývoj a prognóza 232
17.4	Klinický obraz 223	18.6	Terapie uveitid 232
17.5	Komplikace 223	19	Psoriáza 234 <i>Jan Hugo</i>
17.6	Diagnostika 224	19.1	Etiopatogeneze 234
17.7	Diferenciální diagnostika 225	19.2	Epidemiologie 235
17.8	Terapie 226	19.3	Klinický obraz a klasifikace 235
18	Uveitidy 230 <i>Jarmila Heissigerová, Aneta Klímová</i>	19.4	Diagnostika 239
18.1	Etiopatogeneze 230	19.5	Vývoj a prognóza 240
		19.6	Terapie 240
	Provizorní doporučení EULAR pro léčbu revmatických onemocnění při infekci SARS-CoV-2 <i>Ladislav Šenolt</i> 245		
	Přehled použitých zkratk 249		
	Souhrn 252		
	Summary 253		
	Rejstřík 255		

ČÁST I
KONCEPT SPONDYLOARTRITID

1 SPONDYLOARTRITIDY – KLASIFIKACE A HODNOCENÍ

Karel Pavelka

Úvod

Spondyloartritidy (SpA) jsou chronická onemocnění charakterizovaná zánětem axiálního skeletu (sakroiliitida, spondylitida), artritidou periferních kloubů a entezitidou. Častými extraskeletálními projevy jsou uveitida, psoriáza a idiopatické střevní záněty. V tradičním pohledu byla skupina SpA popisována jako jednotlivé klinické jednotky (např. ankylozující spondylitida, reaktivní artritida, nediferencovaná spondyloartritida atd.), které mají společné rysy (tab. 1.1) a které mohou někdy i přecházet jedna v druhou (obr. 1.1). V modernějším konceptu rozlišujeme SpA na axiální SpA (axSpA), která postihuje převážně axiální skelet (ankylozující spondylitida – nebo také radiografická SpA a nonradiografická axSpA) a na periferní SpA, která postihuje převážně periferní skelet (např. reaktivní artritida nebo psoriatická artritida). V novějším pojetí celého konceptu považují Dougados a někteří další

■ Tabulka 1.1 Spondyloartritidy – společné rysy

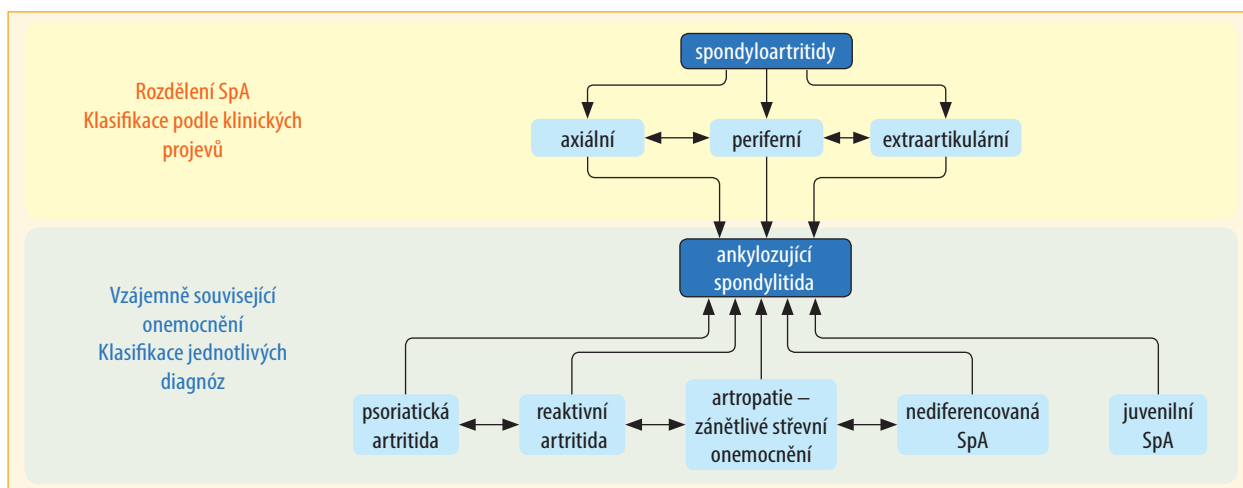
- skupina zánětlivých revmatických chorob
- charakteristická artritida
- entezopatie
- sakroiliitida, spondylitida
- mimokloubní projevy (oční, kožní, GIT)
- familiární agregace
- asociace s HLA-B27
- nepřítomnost revmatoidních faktorů

autoři všechny spondyloartritidy za jedno onemocnění, které má ale různé fenotypické vyjádření. Tato hypotéza je také podporována vyšším výskytem jednotlivých syndromů u příbuzných pacientů s SpA.

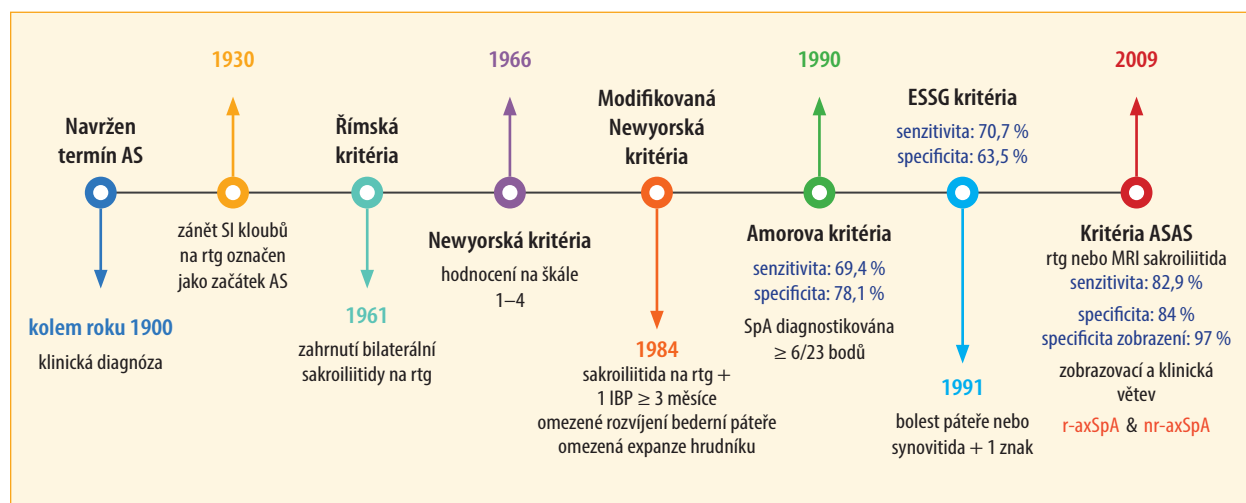
Pro formu axiální SpA i periferní SpA vyvinula expertní společnost ASAS klasifikační kritéria. Výskyt SpA v populaci kolísá ve studiích od 0,1 do 1,9 %. Největší podskupinou je ankylozující spondylitida (AS), jejíž výskyt odpovídá výskytu HLA-B27 v populaci.

1.1 HISTORICKÝ VÝVOJ KONCEPTU SPONDYLOARTRITID

Anatomické a klinické popisy pacientů s pokročilou AS se objevují již v 16. století. Nemoc popsal v roce 1883 ruský neurolog Vladimir Bechtěrev, podle něhož se choroba nazývala a stále ještě nazývá. Termín ankylozující spondylitida byl poprvé použit kolem roku 1900 (obr. 1.2). Bilaterální zánět sakroiliakálních (SI) kloubů byl poprvé zapracován do tzv. Římských kritérií v roce 1961. Gradování sakroiliitidy na rentgenovém snímku – stupně 1–4 – bylo zavedeno do tzv. Newyorských kritérií v roce 1966. Tzv. modifikovaná Newyorská kritéria pro AS (tab. 1.2) kromě již výše zmíněného gradování sakroiliitidy



Obr. 1.1 Koncept spondyloartritid



Obr. 1.2 Vývoj kritérií pro spondyloartritidy; podle Garg, 2014; Sieper, 2013; Strand, 2017

■ **Tabulka 1.2** Modifikovaná Newyorská kritéria pro ankylozující spondylitidu; podle van der Linden, 1984

Klinická kritéria
<ul style="list-style-type: none"> • bolest dolní části zad spojená se ztuhlostí trvající déle než 3 měsíce, zlepšující se cvičením a neustupující v klidu • omezení hybnosti bederní páteře ve 2 rovinách • snížení expanzí hrudníku vzhledem ke korigovaným normálním hodnotám
Radiologické kritérium
<ul style="list-style-type: none"> • bilaterální sakroilitida II. stupně nebo unilaterální III. stupně <p><i>Diagnóza definitivní AS znamená přítomnost radiologického kritéria a jednoho klinického</i></p>

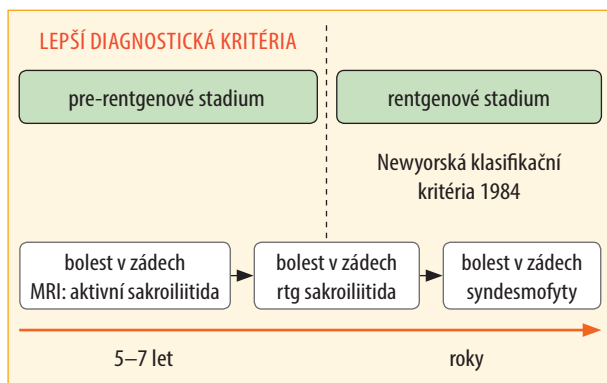
■ **Tabulka 1.3** Amorova kritéria pro spondyloartritidy

A. Minulé nebo současné klinické projevy
1. Bolest zad v noci a/nebo ztuhlost ráno (1 bod)
2. Asymetrická oligoartrtida (2 body)
3. Gluteální bolest bez dalších detailů (1 bod) nebo alternující gluteální bolest (2 body)
4. Párkový prst (daktylitida) (2 body)
5. Iritida (2 body)
6. Nongonokoková uretritida do 1 měsíce před nástupem artritidy (1 bod)
7. Akutní průjem do 1 měsíce před nástupem artritidy (1 bod)
8. Minulá nebo současná psoriáza a/nebo balanitida a/nebo zánětlivé onemocnění střev (2 body)
B. Radiologické změny
9. Sakroilitida stupeň 2 nebo více, pokud je bilaterální, stupeň 3 nebo více, pokud je jednostranná (3 body)
C. Predispozice genetických faktorů
10. Přítomnost antigenu HLA-B27 a/nebo rodinná anamnéza ankylozující spondylitidy, Reiterova syndromu, psoriázy, uveitidy nebo chronického onemocnění střev (2 body)
D. Reakce na léčbu
11. Zlepšení do 48 hodin po zahájení léčby NSA a/nebo opakování do 48 hodin po vysazení nesteroidního protizánětlivého léčiva (2 body)

■ **Tabulka 1.4** Kritéria ESSG pro spondyloartritidy

<ul style="list-style-type: none"> • zánětlivá bolest v zádech <p>NEBO</p> <ul style="list-style-type: none"> • synovitida (asymetrická, převážně dolní končetiny)
jeden z následujících příznaků
<ul style="list-style-type: none"> • rodinná anamnéza: příbuzní prvního nebo druhého stupně s AS, spondylitidou, psoriázou, reaktivní artritidou, iridocyklitidou nebo idiopatickým střevním zánětem (IBD) • psoriáza v současnosti nebo v anamnéze, diagnostikovaná lékařem • IBD v současnosti nebo v anamnéze, diagnostikovaná lékařem • alternující bolest v hýžděové oblasti • spontánní bolest (současná nebo v anamnéze) nebo palpační bolest • při vyšetření palpací v místě inserce Achillovy šlachy nebo plantární fascie (entezitida) • negonokoková uretritida (méně než před měsícem) • bilaterální sakroilitida 2.–4. stupně, nebo unilaterální stupeň 3 nebo 4

obsahují ještě tři klinická kritéria: zánětlivou bolest v zádech, omezené rozvíjení bederní páteře a omezené expanse hrudníku. Tato modifikovaná Newyorská kritéria se stala určitým zlatým standardem diagnostiky AS, používají se stále a např. v Česku jsou pilířem posudkové služby a indikačním kritériem pro lázeňskou léčbu. V roce 1990 a 1991 byla publikována tzv. Amorova kritéria (tab. 1.3) a kritéria ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) (tab. 1.4). Obě tato kritéria byla již výrazem snahy zachytit širší spektrum onemocnění a především časná stadia nemoci. Amorova kritéria zahrnují skórování několika klinických, rentgenových kritérií a odpovědi na léčbu s cílem zjistit přítomnost či nepřítomnost SpA. Kritéria ESSG vyžadují jako povinnou podmínku přítomnost zánětlivé bolesti v zádech nebo synovitidy a jedno další menší kritérium pro splnění diagnostického algoritmu. Tato kritéria měla senzitivitu 71 % a specifitu 63,5 %. Byla příliš obecná především pro časná stadia onemocnění, nicméně se stala podkladem pro vývoj kritérií ASAS.

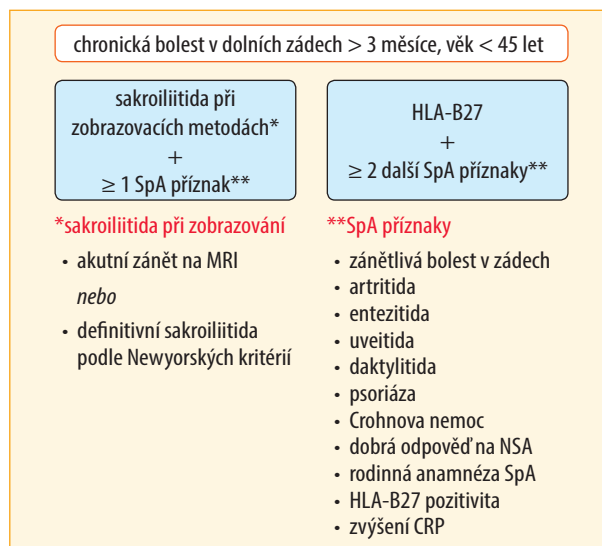


Obr. 1.3 Vývoj od symptomů k diagnóze radiografické SpA

1.2 KRITÉRIA ASAS PRO AXIÁLNÍ SpA

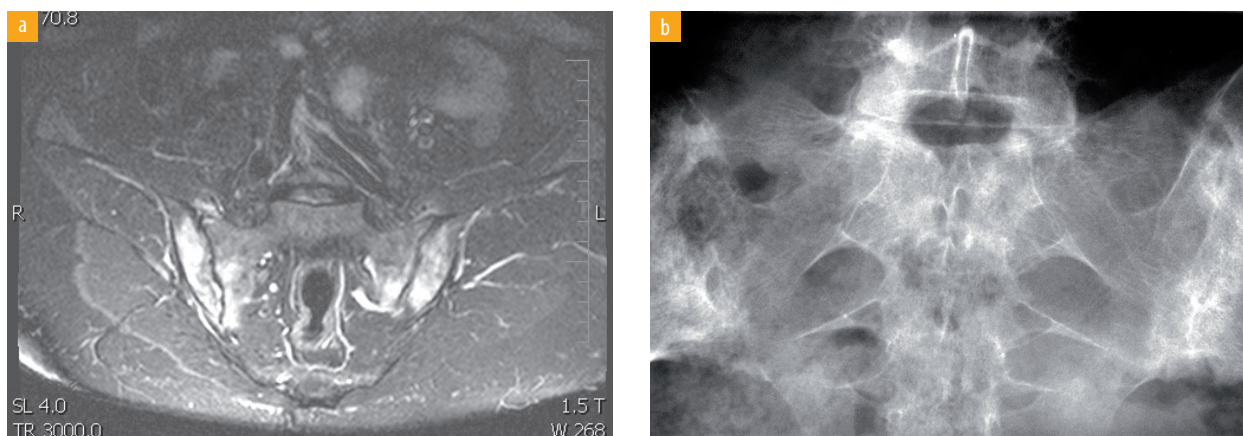
Kritéria ASAS byla vyvinuta téměř po 20 letech od kritérií Amora a ESSG. V té době byla provedena řada kohortových studií, které ukazovaly, že při diagnostice AS vzniká zpoždění a že interval mezi prvními symptomy (obvykle bolest v dolních zádech) a stanovením diagnózy AS je 5–7 let (obr. 1.3). Období před vývojem radiografické sakroiliitidy se někdy také nazývalo prerentgenové stadium, někdy se používal termín nediferencovaná spondyloartritida. Někdy pacienti odcházeli se závěrem, že AS není průkazná, a byli dokonce považováni za simulanty a vyšetřováni na psychiatrii. A co byly hlavní problémy? Vývoj rentgenové sakroiliitidy je pozdní. Navíc její hodnocení není vždy ani pro zkušeného radiologa jednoduché a interpretace je složitá. Rovněž další dvě kritéria, tzn. omezené rozvíjení páteře a omezené rozvíjení hrudníku, nejsou typická pro časná stadia onemocnění.

Velkou nadějí pro zlepšení diagnostiky časných stadií AS se stala magnetická rezonance a její schopnost diagnostikovat zánět SI časně. V roce 2009 byla panelem 20 expertů provedena studie na 71 pacientech bez rentgenové



Obr. 1.4 Klasifikační kritéria ASAS pro axiální SpA; podle Rudwaleit, 2009

sakroiliitidy splňující Newyorská kritéria, s cílem vyhodnocení významu magnetické rezonance jako diagnostického nástroje v diagnostice AS, protože bylo zjištěno, že otok kostní dřeni reprezentuje časná stadia zánětu. Na základě anamnestických a klinických dat a zobrazování pak vznikl seznam charakteristik, ze kterých byla vytvořena kritéria ASAS pro axSpA (obr. 1.4). Dalšími dvěma novými prvky těchto kritérií se stalo zařazení kritéria pozitivity antigenu HLA-B27 a nová definice zánětlivé bolesti v zádech. Diagnóza axSpA je možná dvěma způsoby: pomocí tzv. zobrazovací větve a pomocí tzv. klinické větve. Pro splnění klinické větve musí být pacient HLA-B27 pozitivní a splňovat dvě další kritéria. Pro splnění tzv. zobrazovací větve pak musí mít sakroiliitidu a jedno další kritérium. Sakroiliitida může být průkazná jednak na klasickém rentgenu a pak hovoříme o tzv. radiografické axSpA (odpovídá diagnóze AS), nebo na MRI a pak hovoříme o tzv. nonradiografické axSpA. Obě formy axSpA jsou na obrázku 1.5. Pokud je použito MRI jako součást diagnostického algoritmu, je



Obr. 1.5 Dvě formy axiální spondyloartritidy; a) nonradiografická SpA – T2 vážený obraz s potlačením tuků, oboustranně patrný kostní edém, b) radiografická forma SpA – bilaterální sakroiliitida (z archivu autora)

Pacienti s nr-axSpA jsou častěji ženy, mají kratší trvání onemocnění a menší strukturální poškození v axiální kostře ve srovnání s AS

PODOBNOST	ROZDÍLY
<ul style="list-style-type: none"> • frekvence HLA-B27 + • klinické projevy • úroveň bolesti • aktivita nemoci • komorbidity • ztráta funkčních schopností • ztráta HRQoL 	<ul style="list-style-type: none"> • více žen v nr-axSpA • nižší hladiny CRP v nr-axSpA • kratší doba trvání onemocnění v době diagnózy v nr-axSpA • menší radiografické poškození v nr-axSpA • nižší pohyblivost páteře u AS

Obr. 1.6 Podobnosti a rozdíly mezi ankylozující spondylitidou (AS) a nonradiografickou axiální spondyloartritidou (nr-axSpA); podle Malaviya, 2015

specifita kritérií 97,3 %, ale senzitivita je pouze 66 %. Klinická větev samostatně má senzitivitu a specifitu 83,3 % a 84,9 %. Při kombinaci obou větví vycházela při validizaci senzitivita 82,9 % a specifita 84,9 %, což lze považovat za vyhovující.

1.2.1 Podobnosti a rozdíly mezi radiografickou axSpA a nonradiografickou axSpA

V průběhu dalších 10 let vznikala celá řada observačních kohort, které hodnotily podobnosti a rozdíly radiografické a nonradiografické formy axSpA. Mezi rozdíly patří vyšší výskyt ženského pohlaví u nr-axSpA, dále kratší trvání nemoci, lepší rozvíjení páteře, menší rentgenové poškození na páteři a nižší CRP (obr. 1.6). Ostatní charakteristiky byly ve většině kohort u obou forem podobné: frekvence HLA-B27, klinický obraz, intenzita bolesti, aktivita nemoci, ztráta funkčních schopností a zhoršení kvality života.

Velkou metaanalýzu hodnotící závažnost radiografické a nonradiografické formy publikovala v loňském roce Medina. Analyzovala celkem 787 referencí a 60 studií. V podstatě potvrdila výše uvedené výsledky. Dále zjistila častější periferní manifestace u nonradiografické formy. Naopak uveitida, větší strukturální změny na MRI SI kloubů, vyšší CRP a horší rozvíjení páteře (BASMI) byly nalezeny u radiografické formy.

Závažnost onemocnění je dána především aktivitou (hodnocení BASDAI), zhoršením funkce (hodnocení BASFI) a kvalitou života (ASQoL, EQ-5D), bolestí (VAS) a v těchto ukazatelích se obě formy nelišily. Analyzovala také způsoby léčby a obě skupiny se nelišily v použití NSA, csDMARD ani biologických DMARD. Autorka si na začátku položila dvě často diskutované hypotézy:

1. Je nr-axSpA časná forma axSpA, která může eventuálně progredovat do radiografické formy?
2. Jsou nonradiografická a radiografická forma axSpA část kontinua stejné nemoci, nebo dvě odlišné nemoci?

Na základě výsledků své metaanalýzy se kloní k názoru, že radiografická a nonradiografická axSpA sdílí velmi podobné charakteristiky a zátěž nemoci (burden) je rovněž podobná, takže se kloní k tomu, že jde o jedno onemocnění.

Epidemiologie nonradiografických axSpA

Epidemiologie axSpA je velmi obtížná. Zvláště vzhledem k různým klasifikačním kritériím, dostupnosti MRI a chybám při interpretaci rentgenového nálezu. Jedna z mála studií, která používala systematicky ASAS kritéria, prokázala výskyt axSpA v populaci mezi 18–44 roky na 0,7 %, přičemž výskyt radiografické axiální SpA a nonradiografické axiální SpA byl kolem 50 %.

Progrese nonradiografické do radiografické axSpA

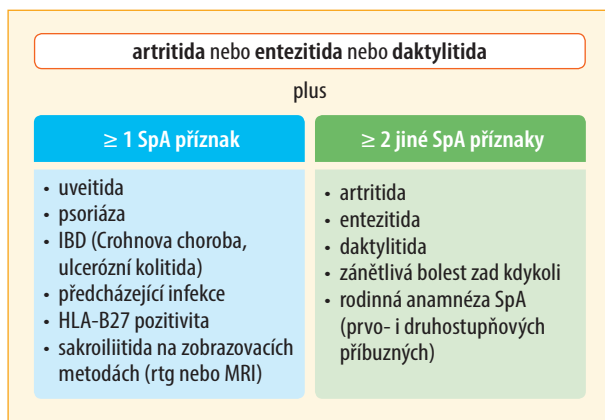
Několik observačních studií ukázalo, že progrese je 10 až 12 % během 2 let, 20–25 % během 2–8 let od diagnózy a 26–28 % po 10 letech od diagnózy. Nicméně v novější studii DESIR ve Francii byla progrese z nonradiografické do radiografické formy pouze 5 %. Část pacientů dokonce regredovala z radiografické do nonradiografické formy, což spíše odráží problémy při hodnocení rtg SI kloubů.

Prediktivní faktory progrese z nonradiografické do radiografické formy

Progrese do radiografické formy byla 3,5× častější u nemocných, kteří splňovali zobrazovací větev klasifikačních kritérií ASAS, než u pacientů, kteří splňovali klinickou větev. Z jednotlivých faktorů progrese to bylo mužské pohlaví, mladší věk, vyšší CRP, delší trvání onemocnění, nález aktivního zánětu na MRI SI kloubů (otok kostní dřevě). Ve studii GESPIC bylo nejsilnějším prediktivním faktorem zvýšené CRP (OR = 3,5). CRP je nejdůležitějším biomarkerem při hodnocení SpA. A to přesto, že někdy velmi málo koreluje s aktivitou SpA. Opakovaně byl však CRP prokázán jako užitečný nástroj pro hodnocení rizika progrese a odpovědi na léčbu SpA. Některé studie také ukázaly význam kouření.

1.2.2 Jaký je význam diferencování axSpA na obě formy v běžné klinické praxi?

Výše uvedená data a dále známý výskyt problémů při rentgenovém hodnocení sakroiliitidy spíše svědčí pro fakt, že z hlediska přístupu k pacientovi a jeho léčbě je jednoznačné začlenění pacienta do skupiny nonradiografické či radiografické skupiny nepřilíš důležité. Nicméně v řadě států to má stále význam regulatorní, a to především z hlediska indikace a úhrady biologické léčby.



Obr. 1.7 Kritéria ASAS pro periferní spondyloartritidu; podle Rudwaleit, 2011

Regulatorní problematiku je nutné chápat také v průběhu času. Zatímco anti-TNF preparáty byly zavedeny do léčby AS již v roce 2003, ASAS kritéria pro axSpA byla publikována v roce 2009. Registrační studie pro anti-TNF preparáty byly prováděny na kohortách pacientů s AS (tedy radiografickou axSpA). Určité nejistoty kolem celého konceptu nr-axSpA pak vedly k tomu, že farmaceutické společnosti musely provádět studie s axSpA bez rentgenové sakroiliitidy, aby pro tuto indikaci získaly registraci. Nová doporučení Evropské lékové agentury (EMA) již uvádějí, že je možné zařazovat pacienty s axSpA jako jednu entitu, což reflektuje pokrok v celé oblasti axSpA.

1.3 KRITÉRIA ASAS PRO PERIFERNÍ SpA

Pro periferní SpA byla používána kritéria Amorova a ESSG. Nicméně ASAS navrhli nová klasifikační kritéria pro periferní SpA (obr. 1.7). Ke splnění těchto kritérií musí pacient splňovat jedno ze tří hlavních kritérií, a to

artritidu, entezeitidu nebo daktylitidu plus jedno kritérium uvedené v levém sloupci nebo dvě kritéria uvedená v pravém sloupci. V originální validizační studii byla kritéria ASAS pro periferní SpA výhodnější než kritéria Amorova a ESSG, zvláště co se týká senzitivity u časných stadií. Je ale nutné konstatovat, že během dekad od publikace kritérií ASAS pro periferní SpA došlo k mnohem menšímu využití těchto kritérií, než tomu bylo v případě kritérií pro axSpA. Byly např. provedeny pouze dvě studie s anti-TNF léky, které by používaly jako vstupní kritérium ASAS kritéria pro periferní SpA, a proto také nejsou oficiální indikací pro anti-TNF léčbu.

1.4 ZÁNĚTLIVÁ BOLEST V ZÁDECH

Zánětlivá bolest v zádech (inflammatory back pain – IBP) je klíčovým klinickým, a tudíž i diagnostickým symptomatickým spondyloartritid. Je proto také jedním z nejdůležitějších úkolů revmatologa v jeho ordinaci určit, zda má pacient zánětlivé onemocnění nebo nemá. Prevalence chronických bolestí v zádech je však v populaci obrovská a celoživotně je postiženo chronickými bolestmi v zádech až 80 % populace, ale zánětlivá bolest v zádech se vyskytuje asi v 5 % a SpA asi v 1 %. Příčin bolestí v zádech může být celá řada a jejich výčet uvedený v tabulce 1.5 není zcela vyčerpávající, např. nejsou uvedeny přenesené bolesti při ischemické chorobě srdeční a infarktu myokardu. Při vyšetřování pacienta s bolestmi v zádech, je vždy nutné na prvním místě vyloučit jinou závažnou příčinu bolestí v zádech a to např. při vyhodnocení, zda pacient nemá jeden z příznaků označovaných jako tzv. červené praporky (red flags) (tab. 1.6). Klíčem k anamnestickému vyhodnocení etiologie bolestí v zádech může být zvážení přítomných symptomů, z nichž některé jsou typické spíše pro zánětlivou bolest v zádech a jiné jsou spíše typické

Tabulka 1.5 Klasifikace příčin bolesti zad

Zánětlivá	Měkká tkáň	Anatomická	Smíšená
<ul style="list-style-type: none"> • ankylozující spondylitida • psoriatická spondylitida • enteropatická spondylitida • reaktivní artritida • nediferencovaná spondyloartropatie 	<ul style="list-style-type: none"> • fibromyalgie • svalové křeče • syndrom chronické regionální bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> • degenerace disku • herniace disku • fazetová artropatie • skolióza • Scheuermannova nemoc • přechodné obratle • spina bifida occulta • spondylolistéza • spondylolýza 	<ul style="list-style-type: none"> • discitida • osteomyelitida • paravertebální infekce • epidurální absces • metastatické onemocnění • primární kostní nádory • pankreatitida • aortální aneurysma

■ **Tabulka 1.6** Červené praporky při bolestech v zádech – red flags; podle Rannou, 2009

- věk pod 20 let nebo nad 55 let
- čerstvý úraz v anamnéze
- stálá, zhoršující se bolest (bez možnosti úlevy)
- bolesti na hrudi
- maligní nádor v anamnéze
- dlouhodobé užívání kortikosteroidů
- abúzus léků, imunosuprese, HIV
- nevysvětlitelný úbytek hmotnosti
- vážné neurologické příznaky (včetně syndromu caudae equinae)
- strukturální deformity
- horečka

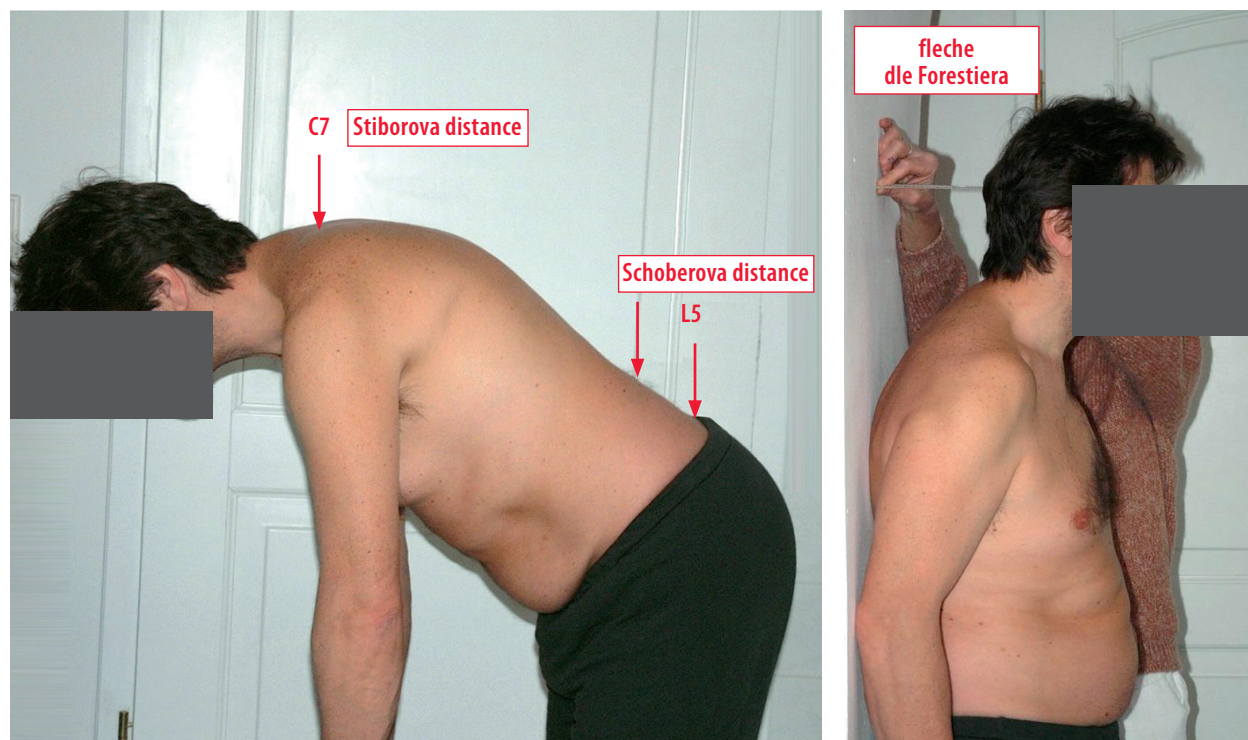
pro jinou než zánětlivou bolest v zádech (tab. 1.7). Je ale nutné také zdůraznit, že samotná zánětlivá bolest v zádech nemá dostatečnou senzitivitu ani specificitu pro diagnostiku SpA. Proto je nutné její výskyt kombinovat s dalšími rysy. Např. věk nad 50 let, náhlý začátek bolestí v zádech, noční poty, teplota, ztráta na váze a anamnéza rakoviny nejsou příznaky typické pro zánětlivou bolest v zádech. Věk mezi 20–30 lety, plíživý začátek, ranní ztuhlost, vzbuzení v noci pro bolest v zádech, alternující bolesti v hýždích a zlepšení bolestí po rozcvičení jsou indikátory možného zánětlivého původu onemocnění. Pravděpodobnost přítomnosti zánětlivé bolesti v zádech zvyšuje současný výskyt periferních zánětlivých projevů (artritida, enteazitida, daktylitida) a projev extraskeletálních projevů (psoriáza,

■ **Tabulka 1.7** Diferenciace zánětlivé versus mechanické bolesti zad

Příznak	Zánětlivá LBP	Mechanická LBP
věk nástupu	< 40 let	jákykoli věk (obvykle později)
druh začátku	pozvolný	akutní
trvání symptomů	> 3 měsíce	< 6 týdnů
ranní ztuhlost	> 30 min	< 30 min
noční bolest	přítomná	chybí
zlepšení při cvičení	ano	ne/exacerbace
pohyblivost zad	ztráta ve všech rovinách (pozdní nález)	abnormální flexe
expanze hrudníku	snížené (pozdní nález)	normální
neurologický deficit	vzácný	možný

LBP – bolest dolních zad (low back pain)

uveitida, idiopatický střevní zánět). Naopak přítomnost radikulopatie (ale ne caudae equinae syndromu, který může být přítomen při zánětlivých i degenerativních příčinách bolestí v zádech), pozitivní Mennelův test, zhoršení při kašli a smrkání se vzácně vyskytují při zánětlivých onemocněních. Je pravdou, že striktní zařazení příznaků do skupiny podezřelých a vylučujících není možné, ale jako všeobecný koncept je tento přístup vhodný.



Obr. 1.8 AS – zkrácení distancí (z archivu autora)

Fyzikální vyšetření může být užitečné a signalizovat změny konzistentní se sakroiliitidou a spondylitidou. Nej přesnější je Schoberův test (obr. 1.8), který má senzitivitu 90 % a pozitivní prediktivní hodnotu 2,56 a negativní 0,1. Nicméně není příliš vhodný pro časná stadia onemocnění. Novější studie také prokázaly, že jeho hodnota kolísá podle věku. Jeho přesnost velmi záleží na umístění značek na pacientových zádech. Vliv mohou mít také extrémní formy habitu pacienta (silná obezita, velmi vysoký, velmi nízký). Ostatní ukazatele jako fleche, vzdálenost brada-sternum a vzdálenost prsty-podlaha při flexi a expanze hrudníku jsou také užitečné, ale pravděpodobně méně přesné.

1.4.1 Kritéria pro zánětlivou bolest v zádech

Nejstarší kritéria pro zánětlivou bolest v zádech publikoval Calin (tab. 1.8). Začátek bolestí před 40 rokem, trvání déle než 3 měsíce, plíživý začátek, ranní ztuhlost a zlepšení s rozcvičením. Vyžaduje se přítomnost 4/5 kritérií. Dále byla publikována tzv. Berlínská kritéria (tab. 1.9).

■ **Tabulka 1.8** Calinova kritéria pro zánětlivou bolest v zádech; podle van der Linden, 1984

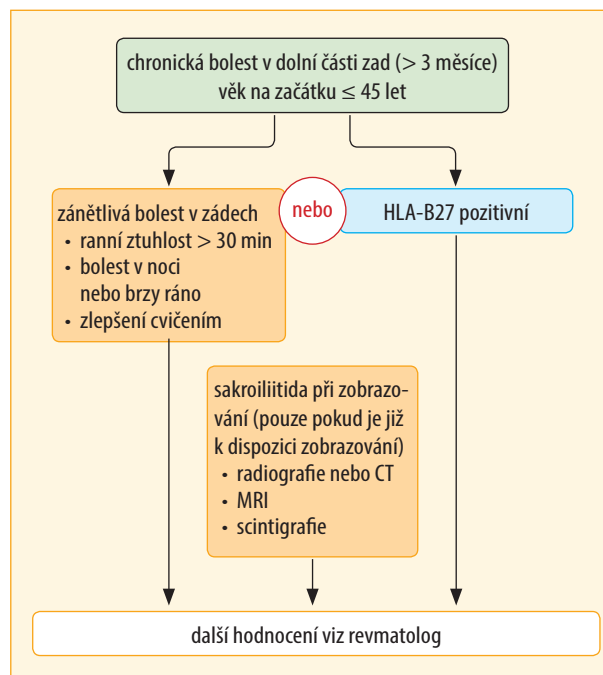
<ul style="list-style-type: none"> • věk při začátku < 40 let • trvání bolesti v zádech > 3 měsíce • plíživý začátek • ranní ztuhlost • zlepšení s rozcvičením 	<p>senzitivita 95 % specifická 76 %</p>
<p>Následující studie 23–38 %</p>	

■ **Tabulka 1.9** Modifikovaná kritéria pro zánětlivou bolest v zádech (Berlínská kritéria); Rudwaleit, 2006

<ul style="list-style-type: none"> • ranní ztuhlost > 30 min • zlepšení s rozcvičením, ne v klidu • vzbuzení ve 2. polovině noci • alternující bolest v hýždích 	<p>senzitivita 70 % specifická 81 %</p>
<p>Zánětlivá bolest v zádech 2/4</p>	

■ **Tabulka 1.10** Zánětlivá bolest v zádech podle expertů ASAS (chronická bolest v zádech > 3 měsíce); podle Sieper, 2009

<ul style="list-style-type: none"> • věk < 40 let • plíživý začátek • zlepšení s rozcvičením • žádné zlepšení v klidu • bolest v noci 	<p>senzitivita 77 % specifická 91 %</p>
<p>Kritéria jsou splněna, pokud jsou přítomna 4 z 5</p>	



Obr. 1.9 Referenční strategie pro axiální spondyloartritidy pro lékaře primární péče

Vyžadují ranní ztuhlost delší než 30 min, zlepšení bolesti při cvičení, ale nikoli v klidu, vzbuzení v druhé polovině noci pro bolest a alternující bolest v hýždích. Vyžadují splnění dvou ze čtyř kritérií. Senzitivita je 70 %, specifická 81 %. Třetími a nejvíce používanými kritérii jsou kritéria ASAS (tab. 1.10). Pacient by měl mít bolest v zádech déle než 3 měsíce a splnit čtyři z pěti následujících kritérií: věk pod 40 let, plíživý začátek, zlepšení s rozcvičením, žádné zlepšení v klidu a bolest v noci.

1.4.2 Referenční strategie

Zánětlivé bolesti v zádech představují pouze 5 % z bolestí v zádech v populaci. Většina těchto pacientů je primárně vyšetřena u praktického lékaře. Na jedné straně je v zájmu rychle stanovené diagnózy, aby byl indikovaný nemocný urychleně odeslán na vyšetření k revmatologovi, na druhé straně by odeslání všech pacientů s bolestmi v zádech revmatology zcela zahltilo. Proto na základě dvou důležitých, epidemiologických studií navrhli němečtí autoři tzv. referenční strategie k odeslání k revmatologovi, které se osvědčily jak v Německu, tak i v Česku, kde byly publikovány v publikaci určené pro praktické lékaře.

Kandidátní pacient pro odeslání k revmatologovi je pacient, který je mladší 45 let, a má buď zánětlivou bolest v zádech v trvání delším než 3 měsíce a/nebo pozitivitu HLA-B27 (obr. 1.9). Tímto způsobem bylo možné diagnostikovat 33–45 % pacientů, z nichž 41–62 % nemělo zatím diagnózu AS.

1.5 ZOBRAZOVACÍ METODY

Zobrazovací metody jsou základními stavebními kameny diagnózy SpA, hodnocení jejich progresu i účinnosti léčby. Pokrok v celém konceptu SpA je do značné míry umožněn rozvojem zobrazovacích metod. Klasický rentgenový snímek je stále první diagnostickou metodou v běžné praxi. V diagnóze časně sakroiliitidy se však stále více uplatňuje MRI. Z dalších metodik je nutné zmínit význam sonografie, především v diagnostice periferního postižení. V určitých indikacích je vhodné použití CT. Nově se rozšiřuje tzv. nízkodávkové CT (low dose CT). Podrobnosti jsou v kap. 5 *Zobrazovací metody*.

1.6 GENETICKÉ FAKTORY

Etiopatogeneze SpA není zcela objasněna, ale role genetické výbavy je nepochybná. Již dlouho je znám rodinný výskyt AS. Familiární výskyt AS nebo jiných SpA je ve studiích uváděn v 7–36 %. U prvostupňových příbuzných pacientů s AS je riziko výskytu AS asi 10 %. Riziko se zvyšuje na 20 %, pokud je příbuzný pozitivní na HLA-B27 a snižuje se na 1 %, pokud je příbuzný HLA-B27 negativní. Studie na dvojčatech ukázaly vysoký stupeň dědičnosti, když konkordance u jednovaječných dvojčat byla 63 % a u dvojvaječných dvojčat 12 %, která ale stoupá na 23 %, pokud jsou HLA-B27 pozitivní. HLA-B27 je pozitivní u AS v 80–95 %, přičemž výskyt HLA-B27 v populaci střední Evropy a Ameriky je kolem 8–9 %. Výskyt HLA-B27 u periferních forem SpA je nižší a je udáván např. u reaktivní artritidy v širokém rozmezí 20–70 %.

Molekulární mechanismus, který by vysvětloval silnou asociaci HLA-B27 a AS není zcela objasněn a existuje několik hypotéz.

Především v souvislosti s HLA-B27 je vysvětlována i patogeneze AS. Tradičním vysvětlením je „artritogenní“ teorie, podle které jsou autoantigeny kloubů nebo entezí navázány na HLA-B27 a jako molekulární mimikry patogenních antigenů prezentovány CD8+ T lymfocytům. Tato teorie byla podpořena i modelem, kdy transgenní potkání v bezmikrobním prostředí neonemocní AS. Další teorie upouští od autoimunitního procesu. Podle teorie „HLA-B27 homodimerů“ vytváří těžké řetězce HLA-B27 na povrchu buněk homodimery, které neplní funkci prezentace antigenu, ale abnormálně se vážou na receptory KIR3DL2 rozpoznávající imunoglobuliny a LILR na povrchu NK a T lymfocytů, jejichž počty jsou u HLA-B27 pozitivních pacientů s AS zvýšeny, a tato interakce vede k uvolnění IL-17 a IL-23. Podle teorie „stresu endoplasmatického retikula“ se těžké řetězce HLA-B27 chybně poskládají v endoplasmatickém retikulu, což vyvolá tvorbu prozánětlivých cytokinů IL-17, IL-23 a IFN γ . Tuto teorii, na které se podílí abnormální odpověď buněk vrozené imunity, podporuje zánět v místech „bakteriálního stresu“ (zánětlivé střevní onemocnění, gastrointestinální infekce)

a „mechanického stresu“ v místě synovio-entezálního komplexu. Další teorií je „hypotéza slizniční imunodeficiency“, podle které HLA-B27 nedokáže vázat bakteriální peptidy, ty se dostávají do mukózy a aktivují IL-23.

Antigen HLA-B27 existuje v řadě subtypů. Nejsilnější asociaci s vývojem do AS mají subtypy B 2705, B 2704 a B 2702. Kromě antigenu HLA-B27 byla nalezena při celogenomové analýze celá řada dalších kandidátních genů s nižším účinkem. Tyto geny patří do skupiny peptidů ovlivňujících procesy (např. ERAP-1), nebo cytokinové cesty (např. IL-21, IL-23 receptor), které poskytly cíle nové terapie (IL-17 blokádu).

1.7 ZEVNÍ FAKTORY

V kontextu SpA je jako významný zevní etiopatogenní faktor diskutována infekce. Jasným příkladem je reaktivní artritida, která je příkladem nemoci, kde známý zevní vyvolávající faktor u geneticky predisponovaných jedinců vyvolává onemocnění. Většina organismů vyvolávajících reaktivní artritidu jsou buď gastrointestinální patogeny (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) nebo genitouretrální nebo respirační infekce (chlamydie); detaily v kap. 14 *Reaktivní artritidy*. Zatímco u enterálních infekcí bývá někdy ještě pozitivní kultivace mikrobiálního agens ve stolici a kloubní výpotek je sterilní, jiná je situace u postchlamydiové reaktivní artritidy. Chlamydie je velmi obtížně kultivovatelná, ale často je možné detekovat části chlamydiové DNA v synoviální membráně nebo tekutině pomocí PCR. Většina pacientů s reaktivní artritidou se zcela uzdraví, ale malá část pacientů progreduje do chronické formy spondyloartritidy, včetně radiologických destrukcí. Konceptně tedy může mikroorganismus sloužit jako vyvolávající faktor chronické spondyloartritidy, ale pouze u malé části pacientů s chronickými spondyloartritidami. Genetické varianty, včetně HLA-B27, v tomto mohou hrát roli. V obecné rovině je význam infekce jako vyvolávající faktor AS méně jasný než u reaktivní artritidy. Je ale známý fakt, že lze vyvolat genetickým transferem HLA-B27 experimentální, zvířecí model spondyloartritidy, který ale nevznikne v bezmikrobním prostředí.

V poslední době je věnována velká pozornost změnám mikrobiomu a jejich možnému vztahu ke vzniku imunitně podmíněných onemocnění. Intestinální mikrobiom hraje centrální roli ve vývoji imunitního systému a v udržování homeostázy imunitních buněk. Změny ve střevním mikrobiomu nebo dysbióza jsou zahrnuty do patogeneze idiopatických střevních zánětů. Je zde vazba na procesy vrozené imunity, např. na gen NOD2, což je intracelulární receptor pro rozpoznání patogenu, který ovlivňuje proces zabíjení bakterií procesem autofagie a aktivity GTPázy. Dysbióza u IBD je podmíněna ztrátou diverzity a redukcí *Firmicutes* a *Bacteroidetes* a relativním zvýšením *Enterobacteriaceae*. U SpA je asymptomatický zánět střevní

■ **Tabulka 1.11** Hodnocení spondyloartritid

Doména	Instrument
• bolest	VAS (páteř, klouby, noční bolest)
• funkce	BASFI
• pohyblivost páteře	expanze hrudníku
	modifikovaný Schoberův test
	okciput ke zdi
	rotace krční páteře
	laterální spinální flexe
• pacientovo globální hodnocení	VAS (celková aktivita, poslední týden)
• periferní artritida	počet oteklých kloubů (44)
• periferní entezitida	validizované entezitické skóre (MASES)
• ztuhlost	VAS (ranní ztuhlost, poslední týden)
• reaktanty akutní fáze	CRP a FW
• únavnost	únavnost a BASDAI
• aktivita	ASDAS

BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, VAS – vizuální analogová škála, MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (update 2018), CRP – C-reaktivní protein, FW – sedimentace erytrocytů

sliznice obvyklý (až 60 %) a IBD se vyvine asi u 6,5 % pacientů, což je konzistentní s překryvným genetickým pozadím obou nemocí.

Z jiné perspektivy asi 30 % pacientů s IBD splní kritéria pro spondyloartritidu, 11–52 % vyvine asymptomatickou spondyloartritidu a 10 % ankylozující spondylitidu; další detaily v kap. 15 *Enteropatické spondyloartritidy*.

1.8 HODNOCENÍ SPONDYLOARTRITID

Na začátku úspěšné léčby spondyloartritid (SpA) je časná a přesná diagnostika, tak jak je uvedeno v dalších kapitolách. Protože SpA jsou fenotypicky velmi pestré, je dále nutné určit, zda jde o formu čistě axiální SpA, nebo periferní SpA anebo o formu smíšenou. Důležitým bodem pro volbu terapeutického postupu může být také přítomnost tzv. extraskeletálních projevů, především očních, kožních nebo gastrointestinálních. Posledním faktorem při přípravě individuálního terapeutického plánu pro pacienta je přítomnost tzv. komorbidit. Ty jsou definovány jako onemocnění, která přímo nesouvisí s mechanismem vzniku s SpA, ale která se vyskytují u zánětlivých autoimunitních onemocnění častěji nebo mají závažnější průběh. Řadíme mezi ně kardiovaskulární onemocnění, infekce, nádory, ledvinná onemocnění, deprese a osteoporózu.

■ **Tabulka 1.12** BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Hodnotí se na vizuální analogové škále 10 cm od 0 cm (žádná) do 10 cm (velmi těžká kvantita uvedeného stesku)

1. Jak byste popsal/a celkovou slabost/únavu, kterou jste měl v uplynulém týdnu?
2. Jak byste popsal/a celkovou bolest způsobenou Bechtěrevovou nemocí na krku, v zádech či v kyčlích, kterou jste měl/a v uplynulém týdnu?
3. Jak byste popsal/a celkovou bolest/otoky kloubů (jiných než na krku, v zádech či v kyčlích), které jste měl/a v uplynulém týdnu?
4. Jak byste popsal/a celkovou úroveň obtíží, které jste měl/a v kterékoliv oblasti citlivé na dotek nebo tlak v uplynulém týdnu?
5. Jak byste popsal/a velikost (intenzitu) ranní ztuhlosti od doby, kdy ráno vstanete?
6. Jak dlouho tvá ranní ztuhlost od doby, kdy ráno vstanete?

Výpočet indexu BASDAI: součet hodnot 1 + 4 a průměru hodnoty 5 + 6 v centimetrech dělený pěti. Maximální možná hodnota indexu je 10 cm (100 mm).

■ **Tabulka 1.13** BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Lékař klade pacientovi otázky, zda je schopen:

- navléknout si ponožky nebo punčochy bez pomoci druhé osoby nebo použití pomůcky
- ohnout se v pase a sebrat tužku ze země bez použití pomůcky
- dosáhnout na vysokou policičku bez pomoci druhé osoby nebo použití pomůcky
- zvednout se z normální kuchyňské židle bez opěradel bez použití rukou nebo jiné pomoci
- zvednout se ze země z polohy vleže na zádech bez pomoci druhé osoby
- stát bez opory po dobu 10 minut bez potíží. Vyjít 12–15 schodů bez použití zábradlí nebo hůlky. (Jedna noha na každém schodu – tj. střídání nohou)
- podívat se přes rameno bez otáčení těla
- provádět fyzicky namáhavé činnosti (např. rehabilitační cvičení, práce na zahrádce nebo sport)
- vykonávat celodenní činnosti, ať už v práci nebo doma

Zásadním faktorem pro nastavení vhodného typu léčby pacienta s SpA je však hodnocení aktivity onemocnění. Výše popsaná heterogenita onemocnění je faktorem, který hodnocení aktivity SpA komplikuje. Dalším důležitým poznatkem je i fakt, že intenzita subjektivních obtíží pacienta často vůbec nekoreluje s laboratorními ukazateli zánětu.

1.8.1 Hodnocení axiálních příznaků

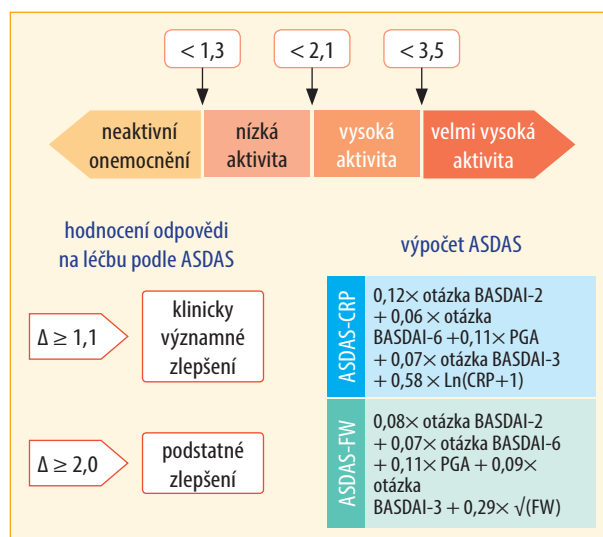
Pro hodnocení spondyloartritid je možné užívat ukazatele, které jsou uvedeny v tabulce 1.11. V rámci klinických studií se stále nejčastěji používá kompozitní index aktivity BASDAI (tab. 1.12). Obsahuje celkem šest otázek, které se skórují na škále 0–10. Celkové BASDAI se vypočte jako průměr prvních čtyř otázek a průměrné hodnoty kritérií č. 5 a 6. Index aktivity BASDAI je také rozhodujícím kritériem pro indikaci biologické léčby v řadě zemí Evropy, včetně České republiky. Prahovou hodnotou BASDAI jsou 4, změřené ve 2 následujících měřeních. Díky používání biologické léčby i v běžné praxi se používání BASDAI značně rozšířilo. Nevýhodou BASDAI je fakt, že pracuje pouze se subjektivními údaji pacienta. Proto je také v kritériích České revmatologické společnosti (ČRS) pro indikaci biologické léčby BASDAI doplněno o názor experta a hladinu CRP (viz dále). Pro hodnocení funkce lze použít index BASFI (tab. 1.13), který se ale v běžné praxi používá poměrně málo a podobné lze říci i o indexu BASMI, který hodnotí mobilitu páteře (tab. 1.14). Zde se spíše než index používá hodnocení jednotlivé distance (např. Schoberův test). Naopak zcela běžné je používání

Tabulka 1.14 BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

Ukazatel	0 (mírné)	1 (střední)	2 (závažné)
laterální lumbální flexe	> 10 cm	5–10 cm	< 5 cm
tragus ke stěně	< 15 cm	15–30 cm	> 30 cm
lumbální flexe	> 4 cm	2–4 cm	< 2 cm
maximální intermaleolární vzdálenost	> 100 cm	70–100 cm	< 70 cm
cervikální rotace	> 70°	20–70°	< 20°

Tabulka 1.15 ASAS 20 – kritéria pro odpověď na léčbu

Čtyři domény
<ul style="list-style-type: none"> pacientovo globální hodnocení (0–10) bolest VAS (0–10) funkce BASFI (0–10) zánět (průměr z BASDAI otázky 5–6)
<p><i>Kritéria splněna: 20% zlepšení a absolutní zlepšení nejméně o jednotku u tří ze čtyř ukazatelů a ne zhoršení o jednotku ve zbývajících doméně.</i></p>



Obr. 1.10 Hodnocení aktivity podle ASDAS (PGA – pacientem hodnocená globální aktivita)

kloubního indexu pro hodnocení periferní artritidy a entezitického indexu MASES pro hodnocení periferní entezitidy. Dále se při hodnocení AS používají generické dotazníky na hodnocení zdravím podmíněné kvality života, jako je SF 36, EuroQol nebo HAQ modifikovaný pro AS jako HAQ-S. Všichni pacienti léčení biologickými léky v ČR jsou vedeni v národním registru ATTRA a pečlivě monitorováni jak z hlediska účinnosti, tak bezpečnosti. Kromě BASDAI je vyhodnocován i kloubní index, entezitický index, globální hodnocení léčby lékařem a pacientem, HAQ, EuroQol a CRP.

Pro hodnocení odpovědi na léčbu se používá kritérium odpovědi dle ASAS. V praxi se nejvíce používají kritérium ASAS 20 a ASAS 40, které pracují s procenty zlepšení (tab. 1.15). ASAS obsahuje čtyři domény: pacientovo globální hodnocení 0–10, bolest na VAS škále 0–10, funkce (BASFI) a zánět (BASDAI 5 a 6). Odpověď ASAS je splněna, když je dosaženo 20% zlepšení a absolutní zlepšení nejméně o jednotku u tří ze čtyř ukazatelů a ne zhoršení o jednotku ve zbývajících doméně. V posledních letech se však stále více používá k hodnocení aktivity kompozitní index ASDAS. Tento index obsahuje celkem pět ukazatelů: celkovou bolest v zádech, pacientovo globální hodnocení, trvání ranní ztuhlosti, periferní kloubní postižení a CRP (obr. 1.10). Tento index rozlišuje stadia aktivity onemocnění jako neaktivní choroba (ASDAS < 1,3), nízká aktivita (ASDAS < 2,1), vysoká aktivita (ASDAS > 2,1 < 3,5) a velmi vysoká aktivita (ASDAS > 3,5). Nově také bylo definováno jako ASDAS významné zlepšení – ASDAS snížení od začátku ≥ 2 a klinicky důležité zlepšení ASDAS redukce o $\geq 1,1$. Byla také definována setrvalá remise jako snížení aktivity na neaktivní nemoc nebo nízkou aktivitu onemocnění ve dvou následujících návštěvách. O hodnotě ASDAS 2,1 se v současné době uvažuje jako o prahové hodnotě pro zahájení biologické léčby.