

A belgyógyászat és a reumatológia átfedései



Kovács Attila

MÁV Kórház és Rendelőintézet, Szolnok

Szeged, 2018. november 7.

Belső szervekre utaló reumatológiai szindrómák¹

Arthritist, polyarthritist okozhat:

Vírusbetegségek (hepatitis B, HIV, etc.)

Infekciók: Streptococcus, Shigella, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Borrelia, Mycoplasma - posztinfekciózus arthritis formájában

Malignus tumorok, haemoblastosisok (tüdő tumorok és leukaemia), paraneoplasziás polyarthritis formájában

Pseudohypertrophiás pulmonalis osteoarthropathiát (dobverőujj, óraüveg-köröm) okozhat bronchiectasia, tüdőtályog, tüdő tumor, ezenkívül veleszületett vitium, krónikus hepatitis, colitis ulcerosa

Arthritis, polyarthritis gyakran első tünete lehet a következő betegségeknek:

Crohn- betegség, Colitis ulcerosa

Krónikus pancreatitis, pancreas carcinoma

Whipple-kór

Biliaris cirrhosis

Boeck-sarcoidosis

Pitvari myxoma

Hyperlipidaemia, hypercholesterinaemia

Szekunder köszvényt okozhat, elsősorban nagyízületekben:

- Polycythaemia
- Leukaemiák
- Veseelégtelenség
- Ólommérgezés

Periarthritis humeroscapularist, kéz-váll syndromát okozhat:

- Diabetes mellitus
- Hyperparathyreosis
- Stroke
- Myocardialis infarctus

A kézujjak Dupuytren-contracturájával járhat:

- Diabetes mellitus

Kéztő-alagút-syndromára hajlamosít:

- Terhesség
- Diabetes
- Hypothyreosis
- Acromegalia
- Amyloidosis
- Myeloma multiplex

Arthrosisra hajlamosít:

Hypothyreosis

Acromegalia

Diabetes

Rheumatoid arthritishez hasonló kézelváltozást okozhat:

Hypothyreosis

Diffúz skeletalis hyperostosis vagy hyperostosis vertebrarum:

Időskori diabetesre való hajlammal együtt

Myopathia, polymyositis csatlakozhat:

Tumoros elváltozásokhoz

Generalizált osteoporosist okozhat:

Felszívódási zavar

Gyomorresectio utáni állapot

Krónikus májbetegség

Castratio, hypogonadismus

Hypercorticismus, Hyperparathyreosis, Hyperthyreosis

Renalis osteoarthropathiát okozhat:

Veseelégtelenség

Osteomaláciát okozhat:

Felszívódási zavar



Reumatológia és tumorok

Tumor - paraneoplasia

Mozgásszervi kórkép - tumor

Reumatológiai th. - carcinogenesis

Tumorok és musculoskeletalis szindrómák

1. Paraneoplasziás szindrómák

(korai jelek!) – max. 2 év

2. Tumorok reumatológiai kórképekben

(prevenció! Kezelés???) – 20 év?¹



Tumorok és musculoskeletalis szindrómák

Direkt érintettség

Megváltozott immunológiai surveillance

Adverz reakció antitumor terápia során

Paraneoplasia: hormonok, peptidek, auto-
és paracrin mediátorok, antitestek,
cytotoxicus T-lymphocyták¹

¹ Naschitz JE. Curr Opin Rheumatol 2001, 13:82-88

Paraneoplasztikus reumatológiai kórképek^{1,2}

Arthropathiák (HOA, tu.polyarthritus, RS3PE)

Izom rendellenességek (necrotizáló myopathia)

Scleroderma, panniculitis, fasciitis,

erythema nodosum

Vasculitisek

Egyéb szindrómák: APS

RSD

hyperostosis

cryoglobulinaemia

1 Naschitz JE. Curr Opin Rheumatol 2001, 13:82-88

2 Stummvoll GH, Graninger WB Acta Medica Austriaca 2002, 29:36-40



Paraneoplasztikus reumatológiai kórképek

SIR – OR – Bradford Hill kritériumok

Probléma: betegszám, valószínűség,
koincidencia

**Fontos: az idült gyulladás
megfékezése!¹**

Tumor-gyanú: mit tegyünk a beteggel?

Ritka, korai jel lehet: időben felismerni!

Cost-benefit: vannak-e más tu.jelek?

Tumormarkerek? Autoantitestek?¹

SS: hypocomplementaemia–lymphoma?²
keringő monoclonalis IgG?³

Fokozott figyelem: RA, SS, SLE, PSS !

1 Solans-Laque R, Perez-Boccanegra C, Salud-Salvia et al. Lupus 2004, 13:159-164

2 Ramos-Casals M. Lupus 2004, 13:777-783

3 Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Nardi N et al. Medicine 2005, 84:90-97

Paraneoplasiás reumatológiai kórképek

Arthropathiák, arthritisek

Autoimmun kórképek

Vasculitisek

Csontbetegségek

Hyperuricaemia

Paraneoplasziás reumatológiai kórképek

Paraneoplasia – etiológia: ismeretlen
(akár korábban is...)


Leggyakoribb: tüdő cc., carcinoid,
pajzsmirigy rák, ovarium cc., hepatoma,
pancreas cc., lymphoma, teratomák

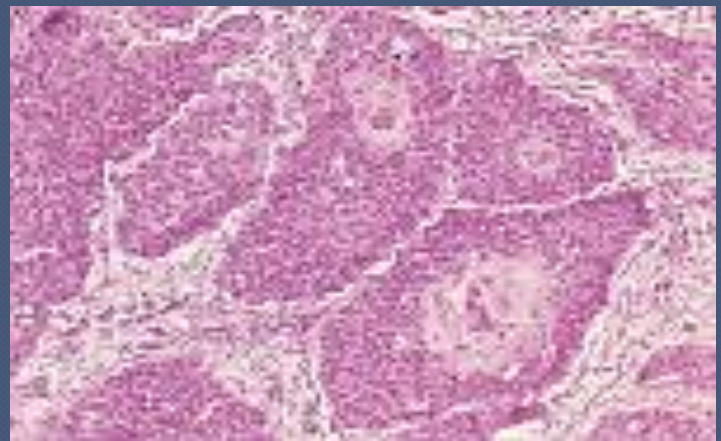
Malignitás susp.: atípusos klinikai kép,
terápia refrakteritás

Ok? – tumorsejtek termékei, immunválasz?

Paraneoplasiás reumatológiai kórképek

Ok? – humorális faktorok: PTH-szerű
peptid  hypercalcaemia ;
autoantitestek megjelenése

- Carcinoid: myopathia
- Tüdő cc. - GH  - HOA
- Paraneoplasia: 5-60 %, 60 év felett
- Klinikum: aszimmetrikus synovitis,
myalgia, láz, fogyás, hypotonia,
gyengeség



Paraenoplasiás reumatológiai kórképek

Diagnosztika: képalkotók, labor (Ca, P !)

Carcinoma polyarthriti: idős – aszimmetrikus - a tu. kezelése után javul(hat)

HOA: dobverőujjak, csuklók, bokák – rtg-mellkasi kivizsgálás!

RS3PE szindróma: idős férfi - kezek

Palmaris fasciitis, polyarthriti: váll, kéz

Erythema nodosum: 6 hónapja!

Polymyositis - dermatomyositis

Skandinávia: 618 DM, 914 PM beteg¹

Tu. SIR: 3.0 –DM, 1.4 –PM

1 éven belül – Adenoccc.!

Pozitív asszociáció: idős, rapid kezdet,
bőr vasculitis, láz, fogyás²

Ok: Myositis-specifikus antigének
túlexpresszálttsága tumorszövetben³

¹ Hill CI, Zhang Y, Sigurgeirsson et al. Lancet 2001, 357:96-100

² Fiorentino D, Callen J. Evidence-based dermatology 2nd ed. Blackwell, 2003

³ Levine SM. Curr Opin Rheumatol 2006, 18:820-824



Paraneoplasiás reumatológiai kórképek

PM/DM: CAM! – idős – bőr – tüdő!

Lupus-szerű szindróma: polyserositis,
Raynaud, ANA-poz.

Scleroderma-szerű szindróma

Atípusos PMR: féloldali, We !, th.refrakter
Osteomalacia, hypercalcaemia

Eosinophil fasciitis: alsó végtagok!

Panniculitis, arthritis: bokák!

Hyperuricaemia, köszvény: cyt.th, sejtlysis

Gyulladás – szekunder tumorok

Jobb a túlélés – hosszabb kezelés

Sjögren: lymphoproliferatív kórkép (44x)

RA: lymphoproliferatív kórkép (solid?)

SLE: lymphoproliferatív kórkép

Scleroderma: tüdő-, bőr-, nyelőcső cc.

Dermatomyositis: ovarium, tüdő, gyomor cc.

RIZIKÓ: betegség aktivitása, dohányzás!

Immunszuppresszív – citotoxikus kezelés - tumorok?

Időtartam, kumulatív dózis: mutagenitás,
direkt szöveti károsodás

CPH: alkiláló szer – dohányzás – jobb az iv.
bólus kezelés!

MTX: lymphomák?EBV-poz. mellett?NEM

Azatioprin: solid mellett 10x – lymphoma

CyA: NEM

Anti-TNF th.: kismértékben lymphoma???

NSAID: Colorectalis tu. rizikó csökken!!

Tumoros RA beteg kezelése

Speciális kérdések:


- perioperatív kezelés
- immunszuppresszió: immunmediált tumorelles válasz befolyásolása?
- rákellenes immunterápia (checkpoint-gátlók alkalmazása)
- palliatív kezelés

Tumoros RA beteg kezelése

1.eset: 62 éves ffi – colon ascendens adenoc., met: nincs
15 éve ismert RA: 7.5 mg prednizon+MTX+HCQ

?? – Infectio, sebgyógyulás, vérzés? Th: ex – relapszus?

COX-1 gátlás: tromboxán  - vérzés!

Féléletidő 5x / aszpirin: 7-10 nappal előbb el kell hagyni
GCS: preoperatív , de perioperatív: plusz GCS kell!
HCQ: folytatható

MTX: ortopédiai műtöttek– NINCS kül.: infect., sebgyógy.

Jav.: **1-1 héttel** a nem ortopédiai műtét előtt és után **NE!**

SSz: infectio csökkent – de a GFR is csökken(het)

LEF: NINCS kül.: sebgyógyulás, infectio - csípő TEP impl.

Biol.th.+JAK gátlók: kevés adat – szupprimálhatják a tu.

immun- válaszát „Friss” tu. esetén felfüggesztendők!!!

Tumoros RA beteg kezelése

2. eset: 56 éve ffi – 4 éve RA: MTX+ etanercept - jó hatás

Pancreas cc. L. gerinc áttétekkel - th. leállítása + palliatív gemcitabinkezelés

2 hónap múlva RA flare: orális prednizon th. – kevés!

???

Nincsenek specifikus ajánlások aktív tu. esetre

Immunszuppresszív th.  Kemoth. toxicitás ill.

tu.progresszió?? **Konszenzus: le kell állítani a biol.th-t**

DE: metaszt. esetén: palliáció! RA alulkezelése - romlik a beteg életminősége (beteg felvilágosítása)

RA+ Tu. betegnél kemoth. mellett javulhat az arthritis (főleg ciklosporin kezelés esetén) – „kis” szünet!

Tumoros RA beteg kezelése

RA + Tu: risk/benefit arány - prognózis, életminőség, a beteg elvárásai!

Egyes biológikumok  az immunmed. tu.ellenes választ

Korábban rák miatt kezelt, most recidívát nem mutató RA betegnél biztonságos az antireumatikus terápia

Immuncheckpoint-gátlók: esetek felében: RA recidíva vagy irAE jelentkezése

Cél: tünetek javulása, szövődmények , életminőség!!



Vírusok és arthritis

Acut arthritisek: kb. 1 %

Anamnézis: utazás?, láz?

Fizikális vizsgálat: rash?, icterus?

Szerológia: RF, ANA: pozitív lehet

Epidemiológia: Arbovírus , Chikungunya 

Rubeola , Mumpsz 

Infektológus?

CMV: nincs összefüggésben RA-val

Chikungunya: perzisztáló nem-erozív arthritis

Vírusok és arthritis

- **Parvovírus B19:** ssDNA vírus
- aszimptomatikus; erythema infectiosum,
- aplasztikus anaemia, acut arthritis
- DNA az ízületi fluidumban, Parvovírus B19 specifikus antitestek – immunkomplexek
- Gyermek: 8% -aszimmetrikus nagyízület
- Felnőtt: 50-80 % - **RA** - like (??)
- Dg.: anti-PBV19 IgG/DNA
- **OR: 1.77** (95% CI; 1.11-2.80) p=0.02
- Kudaeva MD, Speechley MR, Pope JE: Semin Arth Rheum, 2018. doi.org/10.1016



Vírusok és arthritis

- **HIV:** bármely szakaszban
 - Arthralgia
 - Kezeletlen: 11 % - arthritis
 - cARV bevezetése – reaktív arthritis, de autoimmun kórképet utánozhat
 - HIV + arthritis: társinfectio, HBV, HCV, gonorrhoea, lues
 - Dg.: anti-HIV 1/2, HIV-RNA

Vírusok és arthritis

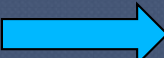

- **HBV:** dsDNA (Hepadnaviridae)
- átvitel: sex, transfusio, iv. drog
- arthritis: IK(Ag+Ab) – prodroma – chr. infectio

prodroma: RA-like, rash, láz, myalgia – icterus
megjelenésekor oldódik

- RF  , C3, C4 
- synovitis, erosio: ritka
- Dg.: HbsAg, anti-HBc, HBV DNA

- Marks M, Marks Jonathan L: Clin Med (Lond). 2016 April; 16(2); 129-134

Vírusok és arthritis




- **HCV: (WHO: 3%!) arthralgia, myalgia, sicca sy, kevert cryoglobulinaemás vasculitis (MCV), RA (?) -like / nagyízületi oligoarticularis forma, fibromyalgia, megnőtt CV mobilitás és mortalitás**
- Háttér: BAFF-promoter  B-sejt stimuláció: kevert cryoglobulin, monoclonalis IgM RF, polyclonalis IgG, Treg 

RA: OR: 2.82 (95% CI; 1.35-5.90), $p=0.006$

HBV+HCV: HR: 2.03 (95% CI; 1.27-3.92, $p<0.05$)

HCV+ musculoskeletalis érintettség - th: IFN-alfát NE!

Vírusok és arthritis

- **EBV:** lymphotrop herpesvírus; dsDNA (Burkitt)
Hodgkin, nasopharyngeal cc., PTLP, SS, **RA**
EBV perzisztencia: primer inf. - centrum
germinativum – memória compartment –
Waldeyer gyűrű (élethosszig perzisztálhat)
Molekuláris mimikri!; genetika, T-sejt diszfunkció
Keresztreakció: EBNA-1 35-38 és major
fibrinogén epitóp között  **RA**
EBV: autoreaktív B-sejt klónok  autoimmunitás
RA: károsodott EBV kontroll  lymphoproliferáció!



SNSA : Enteropathiás arthritisek – IBD – Crohn (CD), Colitis ulcerosa (UC)

Prevalencia: CD – CU: 50-100: 100 000 fő

Incidencia: CD – 0,5-11: 100 000 fő (nő!)

UC - 0,5-20: 100 000 fő

egyéb bél-érintettség - reaktív arthritisz,
intestinalis bypass-arthritisz, coeliakia,
Whipple-kór



Healthy Colon



Ulcerative Colon

IBD – arthritis - Etiopathogenesis

1., Genetika: HLA B27 – de: negatív esetben is (CD: HLA B62)

2., Infectio: baktériumok, vírusok, gazdaszervezet eredetű HSP-k

3., Fokozott bélfal permeabilitás: antigén-antitest reakció (genetika? Bakteriális endotoxinok?)

4., Immunológia: proinflammatorikus cytokinek , fokozott antigén prezentáció

Arthritis létrejötte

Genetika: patkányok – HLA B27 – csíramentes környezetben: Ø!,
„csak” antigének (Salmonella, etc.) – bél eredetű makrofágok útján

HLA B27 – antigén bemutatás – CD8+- aktiválódás
Bélbaktérium-fehérjék és HLA B27- közötti szekvencia homológia?

HLA B27 nehézlánc dimer?

IBD: NOD2/CARD15 – 16q12 – CD (20%)



Arthritis létrejötte

Szövet-specifikus homing
antigén-specifikus T-sejtek bélben és
ízületekben

Kóros T-sejt reaktivitás a bél-asszociált limfoid
szövetekben és a mesenterialis
nyirokcsomókban - T-sejtek sejtfelszíni adhéziós
molekulákat és kemokin receptorokat
expresszálnak

a synovium ereinek endotheljén:
rolling – adhézió (CD44, VLA-4, LFA-1)

Arthritis létrejötte

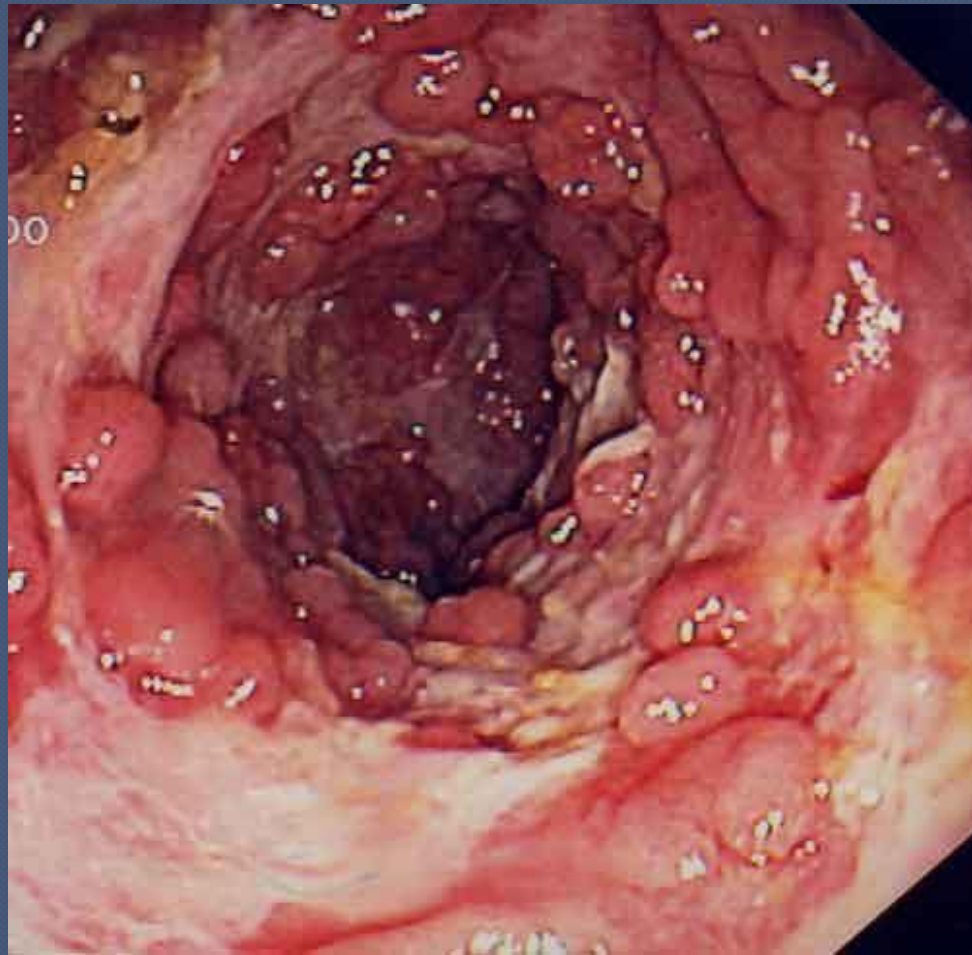
Közös immunológiai események

TNF-alfa: bélfalban – SI ízületben

Th-17! (CD-ben)

- Differenciálódás: IL-6, TGF-béta
- Fennmaradás: IL-23

IL-23R polimorfizmus - STAT3



Enteropathiás arthritisek

Perifériás arthritis

Axiális érintettség

Más gyulladásos elváltozások

F:N arány: 1:1

Többnyire elsők a béltünetek, de...

UC: parallel változnak - totál colectomia
után megszűnhet az arthritis

Perifériás arthritis

Prevalencia: 15-25 %, más EIM-hoz társul

2 típusa: - acut oligoarthritis (B27, B35)

(exsudatív, migráló, recidiváló,

CD: aktivitással korrelál - remisszió)

- tartós polyarthritis (B44, DR103)

(megelőzheti a bélbetegséget)

Labor, radiologia: aspecifikus

Szövettan: synovialis hyperplasia,

CD: granulomatosus synovitis

Axiális érintettség

1. Sacroileitis - bilaterális – önálló -
tranziens

2. Spondarthrititis – SNSA: prevalencia:
5-26 % - F:N: 4:1

progresszió enyhébb

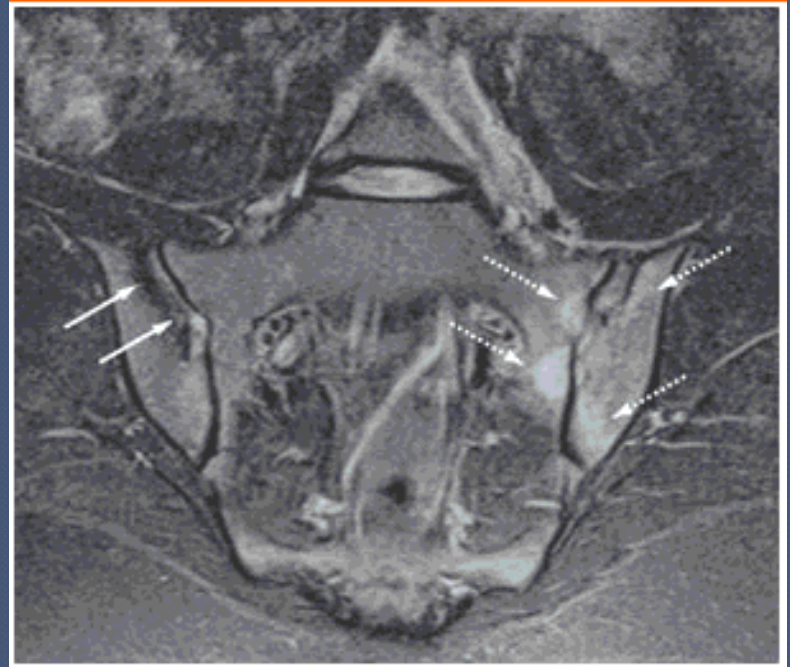
társulhat: EIM: enthesitis, pyoderma
gangrenosum, erythema nodosum,
aorta insufficientia, AV-block

Dg: labor – radiológia Diff.dg.!



Medscape®

www.medscape.com



Source: Nat Clin Pract Rheum © 2007 Nature Publishing Group

Enteropathiás arthritis - kezelés

Alapbetegség kezelése! (főleg: perif. oligoartic.)
- NSAID: rövid távú, tüneti – bél permeabilitását ↑, ulcerogén (COX-2 gátlók!)

Szteroid – szisztémás és lokális

DMARD: sulphasalazin, MTX-CD: METEOR, MERIT

Anti-TNF-alfa terápia: CD: IFX, ADA

UC: IFX

Fizioterápia, gyógytorna!

Sebészet – anastomosis?

Génterápia, diéta ?

Enteropathiás arthritis - kezelés

IFX: UC+CD: fistula záródás, steroid ↓
axialis és perif. érintettség (ACCENT1)

ADA: CD – EIM (CARE)

ETA, CER, GOL: némi adat

IBD-20-30%: primer, 40%: sec.non-resp.

UST (anti-IL-12/23 P40 subunit): fázis II.

ABA : hatástalan

RTX: UC – hatástalan, RA: IBD fejlődhet ki

TCZ: hatás Ø- IL-6: mucosa sérülés gyógy.

NAT: IBD-ben jó, arthritisben: ???



Erythema nodosum



Pyoderma gangrenosum



IBD betegek: 1-10 %
PG betegek: 35-50 % IBD!
UC-ban gyakoribb
IBD aktivitásától független

Stenson W. In: Yamada T. et al (eds.):
Textbook of Gastroenterology, 2000

**VAN AMIKOR NAGYON ÜTŐS EGY
SZÓVICC, DE VAN, HOGY CSAK
GYEREKCIPŐBEN JÁR.**



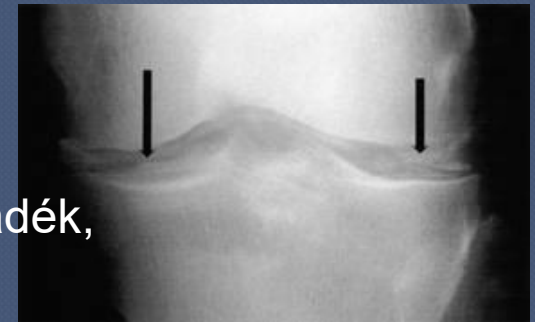
Endocrin kórképek





Hypothyreosis

- Hialuronsav és mukoproteinek rakódnak le a szervekben
- Kötőszöveti és bazalmembran depositumok
- Hátárben: TSH emelkedés (primer hypothyreosis)
- Arthropathia: nem gyulladásos viszkózus ízületi folyadék, chondrocalcinosis



- Kalcium-pirofoszfát kristályok
- Charcot destrukció
- Köszvény
- Epiphysealis dysplasia



Hypothyreosis

Ízületi panaszok a hypothyreosisissal
egy időben

Ízületi duzzanat, folyadék, fájdalom, pír
Kétoldali (térdízület)

Nincs kórjelző rtg

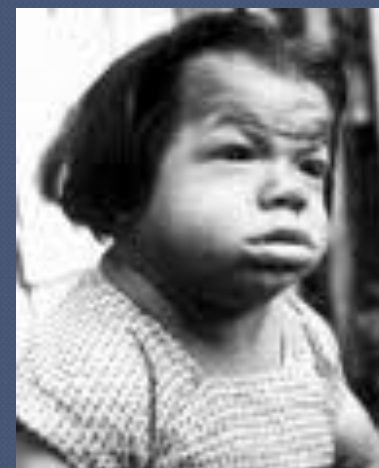
Gyermekekben késői epiphysis
záródás és

Késői csontmineralizáció

Csipőfájdalom , CK emelkedés



In this patient with advanced pretibial myxedema, these striking skin changes are due to accumulations of mucopolysaccharides ("myxedema"). These changes are reversible with thyroid hormone.



Hypothyreosis

Arthritis hasonlít a korai RA-hoz, fájdalom, reggeli merevség, szimmetrikus eltérések a kis ízületekben, DE nem deformál

Myxoedemas arthropatia nagyízületi (térd) duzzanat és merevség
Synovialis vastagodás, szalaglazaság, haematoma, rtg normalis

Thyroid myopathia : proximalis izomgyengeség (csípő flexorok)
polymyositis-like syndroma, izomrángások, izommerevség
pseudohypertrophia (Hoffmann syndroma), CPK emelkedés!

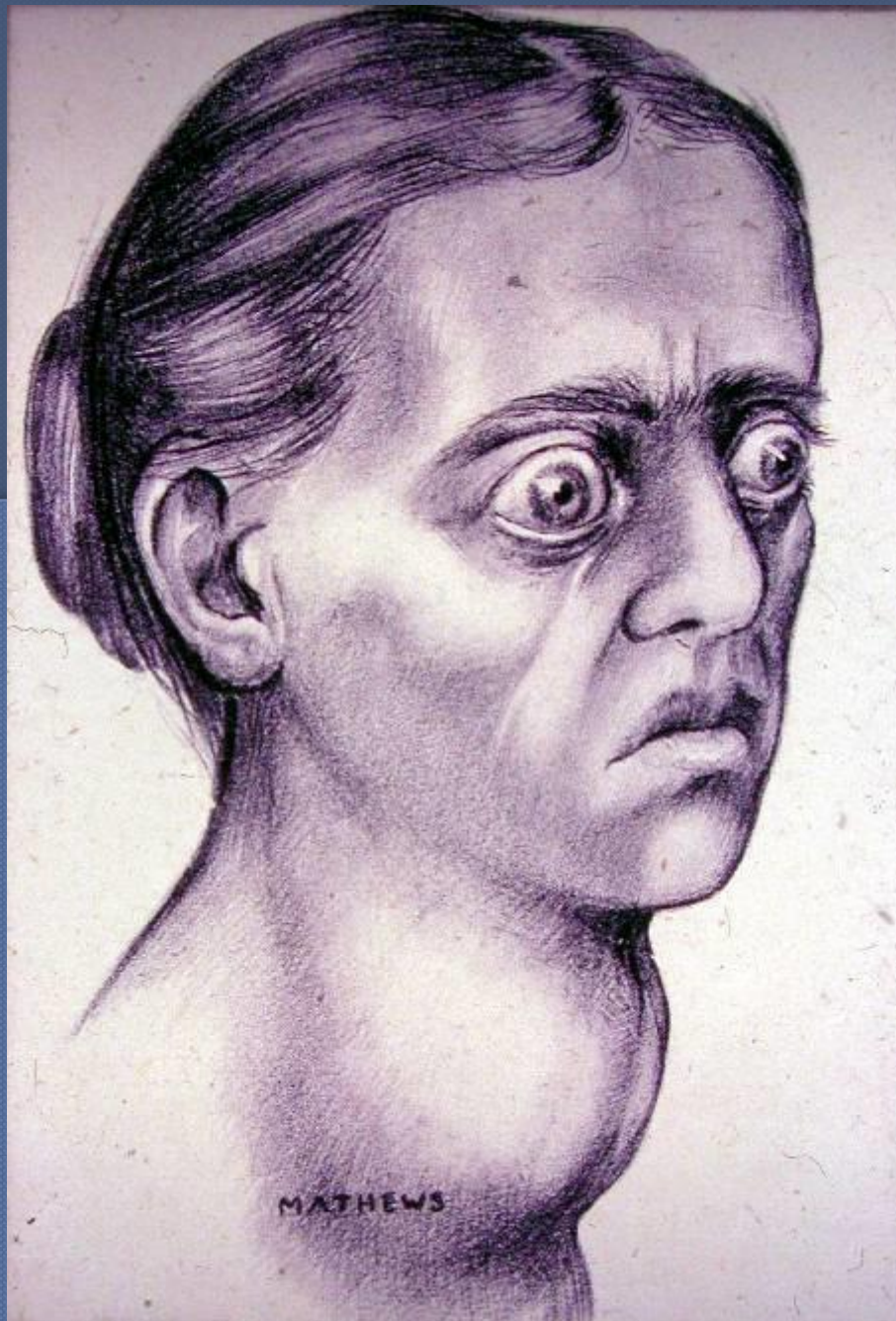
Carpal tunnel syndroma: 10%

Raynaud sy. is előfordulhat

Myalgia

Pattanó ujj





Hyperthyreosis

1%: thyrogen acropathia - kéz
és lábujj „dobverő”

Periostitis, lágyrészduzzanat

Exophthalmus, pretibialis
myxoedema (!)

Periarthritis humeroscapularis

Myopathia



Endokrin kórképek musculoskeletalis érintettsége

Hyperthyreosis: OP, fractura !! – periarthritus – myalgia, prox. izomgyengeség, hyperreflexia¹

Terápia: PTU → ANCA-asszociált vasculitis ??²

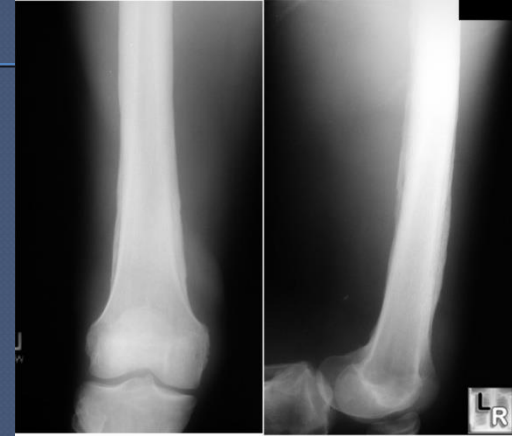
Hypothyreosis: BMD nő, fractura !! – arthralgia
– myalgia, prox. izomgyengeség, alagút szindrómák³

¹ Smeek G, Karter Y, Aydin S: Clin J Physiol 2003, 46:181-86

² Jacobs EM, Hartkamp A, Kaasjager HA: Neth J Med 2003, 61:296-299

³ Lakatos P: Calcif Tissue Int 2003, 73:205-209

Hypertrophias arthropathia



(1) periostealis proliferatio a hosszú csontok distalis végén

(2) ízületi duzzanat, fájdalom és érzékenység

(3) ujjvégek duzzanata



Cushing szindróma

Proximalis myopathia,
izomgyengeség

Csigolyakompresszió
(fiatal osteoporotikus törése)

Osteonecrosis - Iatrogen
Cushingban gyakori



Egyéb endokrin arthropathiák

Carcinoid: 10% csukló és kézizületi arthralgia, merevség
juxtaarticularis demineralizáció,
erosiók

Subchondralis cysták

Ok: serotonin, bradykinin, hisztamin

Th: szerotonin szintézis blokkoló
(paraklór-fenilalanin)

Ectópiás hormontermelő tumorok:
Arthropathiák, GH arthropathia



Acromegalia: kéztő-alagút sy., arthrosis



„Sok esetben már az is számottevő
eredmény a medicinában, ha legalább az
orvos életben marad...
Ho-ho-hohoho...”

Dr. Bubó

