

Dnavá artritida

MUDr. Marta Olejárová, CSc.
Revmatologický ústav, Praha

Dnavá artritida je nejčastější krystalová artritida, vyvolaná ukládáním krystalů sodné soli kyseliny močové do kloubních tkání. Projevuje se akutními dnavými záchvaty, nejčastěji na palci nohy, nebo chronickou dnavou artritidou s polyartikulárním postižením. Laboratorně bývá zvýšená kyselina močová v séru, může být mírně zvýšená i sedimentace erytrocytů a hladina CRP. Na rentgenu nacházíme u chronické dny typické okrouhlé eroze. Akutní dnavý záchvat léčíme kolchicinem a nesteroidními antirevmatiky (NSA), přičemž neměníme dávku allopurinolu, ani jej nově nezavádíme. V interkritickém období snižujeme urikemii dietou a allopurinolem, u chronické dny podáváme mimo hypourikemické léčby též NSA a malé dávky kolchicinu. Novou alternativou allopurinolu v léčbě urikemie je febuxostat.

Klíčová slova: dna, krystalové artritidy, kyselina močová, natrium urát, allopurinol, febuxostat.

Gouty arthritis

Gouty arthritis is the most common crystal induced arthritis, caused by monosodium urate crystals deposition. Gouty arthritis can be present as an acute gouty arthritis affecting usually the big toe of the foot, or a chronic gouty arthritis with rather polyarticular involvement. In the laboratory tests elevated serum level of uric acid is usually found, also erythrocytes sedimentation rate and serum CRP level may be increased as well. At the X-rays of the chronic gout typical round-shaped bone erosions can be seen. Acute gouty arthritis should be treated with colchicine and/or nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), but the dose of allopurinol should not be changed nor it should be introduced as a new drug. In the intercritical period uric acid level should be decreased with the diet and allopurinol, in chronic gouty arthritis apart of hypouricemic therapy also NSAIDs and small doses of colchicin are given. Febuxostat is a new alternative od allopurinol in treatment of hyperuricemia.

Key words: gout, crystal induced arthropathies, uric acid, natrium urate, allopurinol, febuxostat.

Med. praxi 2011; 8(11): 452–454

Dna je chronické metabolické onemocnění způsobené ukládáním krystalů sodné soli kyseliny močové. Jedná se o poruchu metabolismu purinů, jejichž finálním degradačním produktem je kyselina močová. Její hladina v séru je u dny obvykle zvýšená a její krystaly se ukládají v různých měkkých tkáních. Pro dnu je charakteristické ukládání do synoviální kloubní tkáně (dnava artritida) a ledvinového parenchymu (dnava nefropatie). Zvýšená koncentrace urátů v moči může též vést k rozvoji urátové urolitiázy.

Klinický obraz akutní dny je velmi charakteristický a byl znám již starověkým lékařům. Dna se proto stala první popsanou revmatickou chorobou. Lékařům byla známa i asociace choroby se zvýšeným přísunem masa a nadměrným pitím alkoholu, proto byla dna středověkými lékaři a kronikáři často nazývána „nemocí králů“. Příčina nemoci – krystaly sodné soli kyseliny močové však čekaly na svou identifikaci až do 20. století, kdy je v r. 1961 popsal Mc Carty (1).

Dna postihuje asi 1 % populace, častěji jsou postiženi muži (2–7:1), a to i v mladších věkových kategoriích. Pokud onemocní ženy, stává se tak obvykle až v klimakteriu. Prevalence se s věkem zvyšuje a dosahuje 7 % u mužů ve věku nad 65 let a u žen nad 85 let 3 % (2, 3).

Etiopatogeneze

Kyselina močová je finálním metabolickým produktem degradace purinů a její hladina v séru může být zvýšena z různých příčin (exogenních i endogenních). Nejčastěji se v praxi setkáváme s **primární dnou**, způsobenou zvýšeným přívodem purinů ve stravě (konzumenti masa, masných výrobků, vnitřností apod.). Hyperurikemie je u těchto nemocných způsobena habituálním sníženým vylučováním kyseliny močové močí (90%), zatímco nadprodukce purinů je vzácnější (10%). Hereditární specifický enzymatický defekt metabolismu purinů je vzácný. **Sekundární dnu** vyvolává řada onemocnění a stavů, spojených se zvýšeným buněčným obratem a zvýšeným odbouráváním nukleoproteinů (maligní onemocnění, generalizovaná psoriáza, hemolýza, terapie cytostatiky) nebo v důsledku retence kyseliny močové (terapie diuretiky, renální insuficience). Hladinu kyseliny močové zvyšují i další léky (tabulka 1).

Tabulka 1. Léky, které zvyšují hladinu kyseliny močové a mohou vést k hyperurikemii

Diuretika	thiazidová kličková
Antiflogistika	salicyláty ve vyšších dávkách (< 1–2 g/den)
Imunosupresiva	cyklosporin A
Antituberkulotika	pyrazinamid ethambutol
Antiparkinsonika	levodopa

Klinický obraz

Dnavá artritida probíhá nejčastěji pod obrazem akutního dnavého záchvatu, kterému předchází různě dlouhé období asymptomatické hyperurikemie. Dnavý záchvat může proběhnout jedenkrát za život, typický je však epizodický charakter obtíží, často v návaznosti na exces v jídle a pití alkoholu. Časový úsek mezi dnavými záchvaty označujeme jako interkritické období. U části nemocných s primární i sekundární formou onemocnění přecházejí epizodické dnavé záchvaty do obrazu chronické tofózní dny.

Asymptomatická hyperurikemie předchází první manifestaci dny řadu měsíců či let, ale může též probíhat celý život asymptomaticky. Riziko vzniku dny stoupá s věkem a se zvyšující se hladinou urikemie (tabulka 2) (4).

Akutní dnavý záchvat vzniká náhle, často z plného zdraví, v noci nebo časných ranních hodinách, často po excesu v jídle a pití alkoholu.

Vyvolávajícím momentem může být dehydratace a zahuštění vnitřního prostředí (často v letních měsících), kolísání hladiny kyseliny močové v séru, trauma (včetně banálních úrazů a mikrotraumat), infekce, stres apod. Ke vzniku akutního dnavého záchvatu dochází uvolněním krystalů natrium urátu do synoviální dutiny, kde jsou pohlceny neutrofily a po masivním uvolnění prozánětlivých mediátorů vzniká akutní až per-akutní artritida.

Akutní dnavý záchvat má ve většině případů charakter monoartrity, postihující kořenový kloub palce u nohy (70 %). Méně často bývají postiženy další klouby dolních končetin (drobné klouby nohou, kolena, hlezna), klouby horních končetin jsou postiženy ještě řidčeji. Postižený kloub je výrazně bolavý, oteklý, zarudlý, teplý a velmi bolestivý na pohmat. Kůže nad kloubem bývá napjatá a výrazně lesklá („fenomén zrcátka“). Může být i celkově zvýšená teplota. Velmi typické je maximum postižení první den; následující den dochází i bez léčby ke značné úlevě. Záchvat trvá několik hodin až několik týdnů, nečastěji kolem 7–14 dnů, po jeho odeznění se cítí pacient zcela zdrav. Záchvat se však může v budoucnu opakovat. Období mezi dvěma záchvaty označujeme jako interkritické. Je zcela asymptomatické.

Chronická tofózní dna se vyvíjí pouze u části nemocných, častěji u sekundárních forem a nemocných, kteří nedodržují dietní opatření (např. etylici). Dochází k masivní precipitaci krystalů natrium urátu v kloubních tkáních (synoviální tkáň, kloubní chrupavka i kost) i měkkých mimokloubních tkáních a ke vzniku ohraničených depozit (dnavé tofy). Dnavé tofy se nejčastěji vytvářejí v okolí kloubů, postižených dnovou artritidou, ale nacházíme je i v mimokloubních tkáních (typicky např. na ušních boltcích). Chronická tofózní dna má charakter polyartrity, postihuje i klouby horních končetin a vede k destrukci kloubních tkání.

Dnavá (urátová) nefropatie. Některá z forem urátové nefropatie může manifestaci artritidy předcházet – anamnesticky zjistíme renální koliky, urátovou urolitiázu aj. Dalšími formami dnavé nefropatie jsou intersticiální urátová nefritida a akutní selhání ledvin na podkladě akutní tubulární nekrózy, které je naštěstí velmi vzácné.

Přidružené metabolické poruchy. Dnu často doprovázejí další metabolické poruchy, spojené s přejídáním, konzumací alkoholu a obezitou, jako je hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, diabetes mellitus II. typu či metabolický syndrom. Dna sama o sobě je rizikovým faktorem kardiovas-

Tabulka 2. Vztah hyperurikemie, délky jejího trvání a incidence dny (4)

Urikemie (μmol/l)	Incidence/1 000 1 rok	Incidence/1 000 5 let
< 420 μmol/l	0,8	5,0
420–470 μmol/l	0,9	6,0
480–530 μmol/l	4,1	9,8
> 540 μmol/l	4,9	220

Tabulka 3. Klasifikační kritéria dny (podle 5)

I. Průkaz krystalů natrium urátu ve výpotku nebo v tofózním depu chemicky, v polarizačním či elektronovém mikroskopu
II. Nebo 6 z následujících kritérií:
1. maximum zánětu první den
2. více než jedna ataka
3. monoartikulární artritida
4. zarudnutí kůže nad kloubem
5. bolest a zduření I. metatarzofalangeálního kloubu (MTP)
6. jednostranné postižení I. MTP
7. jednostranné postižení tarzálního kloubu
8. podezření na přítomnost tofu
9. hyperurikemie
10. asymetrický otok kloubů
11. subkortikální cysty na noze v rtg obraze
12. negativní výsledek kultivace ve výpotku

kulárních onemocnění. Významná je také asociace s arteriální hypertenzí. U chronické dny tyto poruchy diagnostikujeme víceméně pravidelně.

Laboratorní a pomocná vyšetření

Zásadní význam má nález zvýšené hladiny kyseliny močové v séru; u akutní dny však může být urikemie u části nemocných normální. Normální hladiny kyseliny močové v séru se pohybují u mužů v rozmezí do 420 μmol/l, u žen do 360 μmol/l. U většiny nemocných s primární dnou můžeme zjistit snížené vylučování kyseliny močové při sběru moči za 24 hodin. Urikosurie by měla být podle doporučení EULAR vyšetřena u pacientů s rodinnou anamnézou dny, začínající v mladším věku, se začátkem dny před 25 roky věku a u nemocných s urolitiázou.

Často nacházíme výše uvedené metabolické poruchy (hyperlipoproteinemie, hyperglykemie). Může být mírně zvýšená sedimentace erytrocytů i sérová hladina C-reaktivního proteinu.

V nejasných případech má zásadní význam detekce krystalů natrium urátu v synoviální tekutině nebo jejich průkaz murexidovou zkouškou v materiálu, získaném z dnavých tofů. Synoviální tekutina má zánětlivý charakter a makroskopicky bývá zkalená, neprůhledná a má žlutavou až mléčně bílou barvu.

Rtg obraz je u akutního dnavého záchvatu negativní nebo necharakteristický. Při opakovaných dnavých záchvatech se mohou na postižených kloubech objevit známky sekundární osteoartrózy. U chronické dny pak jsou patrné typické kostní eroze, které jsou okrouhlé, ostře

ohraničené a přirovnávají se k otvorům, vyraženým průbojníkem. Lokalizace změn odpovídá klinickému postižení, proto změny nejčastější nacházíme na kořenových kloubech palců u nohou.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Diagnostika dny je v praxi založena na typickém klinickém obraze. Hladina kyseliny močové obvykle nebývá statimovým vyšetřením a může být i u části nemocných, jak bylo uvedeno výše, i normální. Pro praxi jsou přínosná klasifikační kritéria dny podle ARA, která velmi přesně vystihují charakteristiku onemocnění (tabulka 3) (4). Podle doporučení EULAR je však pro definitivní diagnózu dny nutný průkaz krystalů natrium urátu, buď detekcí krystalů ze synoviální tekutiny polarizačním mikroskopem nebo chemicky v materiálu, získaném punkcí dnavého tofu. EULAR rovněž doporučuje vyšetřovat všechny aspirované výpotky na přítomnost krystalů, zejména u artritid nejasného původu. Krystaly můžeme detekovat v synoviální tekutině u pacientů s dnou i v asymptomatickém, interkritickém období (5).

Vyšetření hladiny kyseliny močové má při diagnostice spíše pomocný význam, neboť jak bylo uvedeno, výše hladiny kyseliny močové diagnózu dny nepotvrzuje ani nevylučuje. Podle kritérií Wallace (5) je hyperurikemie pouze jedním z diagnostických kritérií, kterých musí být pro splnění diagnózy celkem šest.

Diferenciálně diagnosticky je nutno na prvním místě vyloučit septickou artritidu (obě choroby se však mohou vyskytnout i současně, např. u pacientů s těžkou chronickou dnou artritidou s provalováním dnavých tofů) (6), dále pak primární osteoartrózu, pyrofosfátovou artropatii (pseudodna) a při postižení velkých kloubů (kolena) i lymeskou boreliózu.

Terapie dny

Přestože není terapie dny složitá, často se při ní v praxi chybuje. Terapie akutního dnavého záchvatu a chronické dnavé artritidy je odlišná, proto bude probrána zvlášť. V obou případech však léčba spočívá v nefarmakologických opatřeních (dieta, dostatečná hydratace, vyloučení alkoholu apod.) a farmakoterapii (7).

Při **akutním dnavém** záchvatu je nutno zcela vyloučit z potravy maso, masné výrobky a alkohol a zajistit dostatečný přívod tekutin. Postupem volby je razantní protizánětlivá léčba, nejúčinnějšími prostředky jsou kolchicin a nesteroidní antirevmatika (6). Kolchicin podáváme v úvodní dávce 1 mg a dále 0,5 mg ve dvouhodinových intervalech do úlevy od obtíží nebo do nástupu nežádoucích účinků (průjem, nauzea). Maximální denní dávka by neměla přesáhnout 6 mg. Efekt kolchicinu je velmi rychlý a slouží v praxi i jako terapeutický test u nejednoznačných případů. Druhou možností jsou nesteroidní antirevmatika (NSA), která je však nutno podávat ve vyšších, protizánětlivých dávkách (ibuprofen 1 600–2 400 mg denně, diklofenak 150–200 mg denně, nimesulid 200 mg denně, indometacin 100–200 mg denně, piroxikam 20–40 mg denně). V úvodu můžeme NSA aplikovat i parenterálně, dávku NSA postupně s nástupem efektu snižujeme. Chybou je podání opioidních analgetik, která na akutní, periferní, zánětlivou bolest prakticky nepůsobí. Další alternativou při kontraindikaci kolchicinu či NSA je intraartikulární injekce depotního glukokortikoidu (7).

Velmi častou chybou v terénu je zahájení hypourikemické léčby allopurinolem v době akutního dnavého záchvatu. Pokud je allopurinol podán v době záchvatu, dojde prudce ke snížení koncentrace kyseliny močové v séru, ale nikoliv ve tkáních, kde se dlouhodobě krystaly ukládají. Koncentrační gradient mezi krví a tkáněmi se ještě prohloubí, což vede k další precipitaci krystalů, protrahovanému průběhu a časně reci-

divě záchvatu. Zahájení terapie allopurinolem je proto při akutním dnavém záchvatu kontraindikováno. Lze jej podat až s odstupem 3–5 týdnů po odeznění záchvatu podle aktuální urikemie (7). V případě, že pacient již allopurinol užívá, neměníme jeho dávku a upravíme ji rovněž až s odstupem několika týdnů po odeznění záchvatu podle kontrolní urikemie.

V **interkritickém období** by měli nemocní omezit konzumaci potravin s vyšším obsahem purinů (maso a masné výrobky včetně vývarů). Nejvíce purinů je obsaženo v mladém masu, zvěřině a vnitřnostech. Dalšími rizikovými potravinami jsou luštěniny, kakao a čokoláda. V přiměřeném množství (např. maso nebo masný výrobek jednou denně) je jejich konzumace možná. Nutná je abstinence nebo alespoň úměrná konzumace alkoholu. Velmi důležité je také dbát na dostatečnou hydrataci, zejména v letních měsících. Hypourikemická léčba je indikována u nemocných, kteří prodělali dnavý záchvat a u nichž se nepodaří dietním opatřením dosáhnout normálních hodnot urikemie. Cílem hypourikemické léčby u nemocných s dnou v interkritickém období je udržení hladiny kyseliny močové v séru pod 360 $\mu\text{mol/l}$.

U **chronické dnavé artritidy** je opět nutná dieta s omezením purinů a vyloučení alkoholu. V závislosti na aktivitě artritidy jsou podávána NSA. Hyperurikemie je korigována allopurinolem s cílem snížit urikemii na hodnoty < 360 $\mu\text{mol/l}$. Urikosurika nejsou v současné době v České republice dostupné. U rezistentních forem onemocnění je možné zkusit i chronické podávání malých dávek kolchicinu. Novou alternativou hypourikemické léčby je febuxostat, který je v dávce 40 mg denně přibližně stejně účinný jako allopurinol v dávce 200–300 mg a lze jej podat pacientům s kontraindikacemi allopurinolu; vyšší dávky (80 mg) denně jsou co do snížení urikemie účinnější (8). Při prudkém poklesu hladiny kyseliny močové v séru při léčbě febuxostatem se však mohou v prvních měsících léčby objevit recidivy dnavých záchvatů, doporučuje se proto zvážit současné podávání malých dávek kolchicinu (postačí jedna tableta s 0,5 mg kolchicinu denně) (9).

Asymptomatická hyperurikemie (bez artritidy či nefropatie), ať už primární či sekundární (iatrogenní), je v praxi poměrně častým problémem. Pacienti by měli podobně jako

nemocní dnou dodržovat dietu s omezením purinů a mít zajištěn dostatečný příjem tekutin. Hypourikemická léčba je v tomto případě indikována až při hladinách kyseliny močové v séru vyšších než 540 $\mu\text{mol/l}$.

Pacienti s recidivujícími záchvaty, s dnou artritidou refrakterní k terapii a s chronickou dnou artritidou by měli být podrobněji **vyšetřeni revmatologem a internistou** k vyloučení sekundárního původu dny (skrytá malignita, renální insuficience apod.), zvláště pokud dodržují doporučenou terapii, včetně dietních a režimových opatření. U nemocných je též nutno pátrat po dalších metabolických poruchách, jež zvyšují kardiovaskulární riziko a dnu často provázejí (dyslipidemie, diabetes, hypertenze).

Literatura

1. McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med* 1961; 54: 452–460.
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778–799.
3. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 2.
4. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. *Am J Med* 1987; 82: 421–426.
5. Wallace SL, Robinson H, Masi TA, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895–900.
6. Zhang W, Rojberty M, Pascal E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301–1311.
7. Zhang W, Rojberty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312–1324.
8. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(2): R63.
9. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* 2010; 32(14): 2386–2397.

Článek přijat redakcí: 19. 9. 2011

Článek přijat k publikaci: 18. 10. 2011

MUDr. Marta Olejárová, CSc.

Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
m.olejarova@revma.cz