

MYALGIA NIE JE VŽDY BENÍGNY SYMPTÓM

MUDr. Mária Füssiová¹, MUDr. Edit Rajzák¹, MUDr. Jana Smolenová², MUDr. Tomáš Dallos²,
prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH²

¹ Detské oddelenie Nemocnice s poliklinikou, Dunajská Streda

² 2. detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave

Stillova choroba predstavuje systémovú formu juvenilnej chronickej (idiopatickej) artritídy (JCA, JIA). Autori prezentujú prípad JCA, ktorý sa manifestoval vo forme opakovaných myalgii a poukazujú možnosti liečby tohto stavu.

Kľúčové slová: juvenilná chronická artritída, Stillova choroba.

Kľúčové slová MeSH: artritída reumatoidná juvenilná – diagnostika, terapia; kazuistika (publikačný typ).

Pediatr. prax, 2007; 1: 44–45

Šesťročný Štefan pochádza z prvého fyziologického tehotenstva s primeranou pôrodnou hmotnosťou (2 800 g) a dĺžkou (48 cm). Perinatálne obdobie prebehlo bez komplikácií. V dojčenskom veku bol sledovaný neurológom pre hypotonický syndróm s atakmi kŕčov horných končatín. Po rehabilitácii podľa Vojta sa stav postupne upravil, v ďalšom období chlapec dobre prospieval.

V máji 2006 bol hospitalizovaný v rajónnej nemocnici pre opakujúce sa febrilita a myalgie. Po vylúčení dermatomyozitídy stav hodnotili ako parainfekčnú myozitídu. V septembri 2006 dostal pre hnisavú angínu penicilín a pre pretrvávajúce febrilita s myalgiami bol opäť prijatý do miestnej nemocnice. Kvôli vysokej zápalovej aktivite (FW: 68/130 mm/hod., CRP: 201 mg/l, leukocytóza: 25 x 10⁹/l s prevahou neutrofilov 94 %) bola začatá parenterálna antibiotická terapia cefuroxim-axetilom. Ukazovatele zápalu napriek tejto liečbe pri negatívnych kultivačných výsledkoch stúpali, preto bol do terapie pridaný gentamycín a tiež prednizon v dávke 40 mg/deň. V priebehu hospitalizácie sa u pacienta objavil prchavý exantém na tele, hlavne na tvári a chrbte, bez erytému na dlaniach a bez známok exfoliácie. Pri sonografii brucha sa zistila hraničná veľkosť sleziny a malé množstvo voľnej tekutiny v brušnej dutine. Kardiologické vyšetrenie dokázalo sínusovú tachykardiu, inkompletnú blokádu pravého Tawarovho ramienka, echokardiografia nepotvrdila dilatáciu koronárnych artérií ani prítomnosť perikardiálneho výpotku. V tejto fáze choroby bolo na základe klinického obrazu a výsledkov vyšetrení vyslovené podozrenie na možnú myokarditídu pri Kawasakiho chorobe, event. pri systémovom ochorení. Preto boli jednorázovo podané imunoglobulíny v dávke 20 g. Následne teploty ustúpili, mierne poklesli aj hodnoty CRP (160 mg/l). V laboratórnym obraze však naďalej pretrvávala leukocytóza, neutrofilia s toxickou granuláciou, trombocytóza, hyperfibrinogénia a zistili sa zvýšené koncentrácie kreatínkinázy. Vzhľadom na tento nálež bol chlapec na liečbu prednizonom a gentamycínom odoslaný na fakultné pracovisko za účelom doriešenia stavu.

Pri prijatí bol Štefan afebrilný, kardiopulmonálne kompenzovaný s negatívnym artrologickým nálezom. Zápalová aktivita séra bola vysoká (FW: 100/128 mm/hod., CRP: 170 mg/l. V krvnom obraze boli tiež známky zápalu, menovite zvýšený počet leukocytov (40 x 10⁹/l) s neutrofiliou (84 %) a trombocytóza (1 050 x 10⁹/l). Preto sa zahájila antiflogistická a antiagregačná liečba. Za účelom dodiferencovania stavu v úvode hospitalizácie bola vysadená kortikoidná a antibiotická liečba, odobraté kultivácie, realizovaná punkcia kostnej drene. Pre röntgenologicky a echokardiograficky verifikovaný perikardiálny výpotok, s negatívnym nálezom na koronárnych artériách, boli do liečby pridané diuretiká (spirolakton). Do získania negatívnych kultivačných výsledkov bol pacient prechodne krytý ciprofloxacínom. Po vylúčení septického stavu, hemoblastózy a po zhodnotení ďalších výsledkov (zistili sa ľahko zvýšené hodnoty cirkulujúcich imunokomplexov, antinukleárne antigény a reumatoidný faktor boli negatívne) bol stav hodnotený ako morbus Still. Pod kortikoidnou liečbou došlo postupne k úprave celkového stavu, subjektívne ťažkosti ustúpili, febrilita aj ukazovatele zápalu poklesli. Dieťa je v ostatných mesiacoch bez ťažkostí, steroidná liečba sa postupne retrahuje.

Morbus Still je ochorenie, ktoré poprvýkrát popísal anglický detský lekár a zakladateľ britskej pediatrickej spoločnosti, Sir George Frederic Still v r. 1897. Podľa súčasnej nomenklatúry tento stav predstavuje systémovú formu juvenilnej chronickej (idiopatickej) artritídy (JCA, JIA). Choroba je zodpovedná za asi 20 % prípadov JCA a predstavuje jej najťažšiu a najnebezpečnejšiu formu.

Etiológia ochorenia nie je presne známa. V jeho vzniku rozhodne hrajú úlohu autoimunitné mechanizmy s genetickou predispozíciou (napr. asociácia s HLA Bw35), pričom spúšťačmi môžu byť rôzne faktory vnútorného i vonkajšieho prostredia.

V úvode ochorenia sa najčastejšie zjavuje sterilná faryngitída s pridruženými febrilitami septického charakteru s maximom výstupu raz za deň nad 40 °C, zvyčajne večer, pričom dieťa býva schvate-

né, toxické. Medzi jednotlivými výstupmi teploty dochádza k normalizácii telesnej teploty, pacient môže pôsobiť relatívne dobrým dojmom. V priebehu horúčky sa v objektívnom náleze zjavuje prchavý exantém, spojený niekedy aj s pruritom. Ide o drobné, bledé, ružovočervené makuly, niekedy aj s centrálnym výbledom, prevažne na trupe, ramenách a stehnách. V 30 % prípadoch je prítomná hepatosplenomegália, často s eleváciou transamináz. Je prítomné generalizované zväčšenie lymfatických uzlín. Najzávažnejším prejavom choroby je polyserozitída (najmä perikarditída, pleuritída, ktoré môžu prebiehať subklinicky). Bolesť brucha bývajú prejavom mezenterálnej serozitídy alebo lymfadenitídy, môžu imitovať aj náhlu príhodu brušnú. Objektívne známky artritídy sa zjavujú niekedy až po dlhšom priebehu ochorenia, výnimočne sa nemusia zjaviť vôbec. Pri ťažkom priebehu ochorenia môže byť prítomné aj postihnutie očí vo forme iritídy, iridocyklitídy. Epizódy systémových prejavov sa môžu opakovať po prechodnom zlepšení, trvajúcim aj mesiace alebo roky. Vyvolávajúcim faktorom takýchto relapsov býva najčastejšie vírusové ochorenie alebo iný stresový moment. Každá ďalšia epizóda má zvyčajne závažnejší priebeh a väčšiu terapeutickú rezistenciu než predošlá. V dospelosti skoro vždy tieto epizódy vymiznú, aj keď pretrvávajú aktívne kĺbové ochorenie.

Pri laboratórnym vyšetrení sa zisťuje zvýšená hodnota FW, zvýšené CRP, leukocytóza s neutrofiliou, normocytová anémia, trombocytóza alebo trombocytopenia s konzumpčnou koagulopatiou, negatívny reumatoidný faktor aj negatívne antinukleárne antigény.

K stanoveniu diagnózy treba 5 kritérií, z nich 2 musia byť hlavné kritériá (tabuľka 1). Pre diagnostiku adultného morbus Still sa v súčasnosti používajú diagnostické kritériá podľa Yamaguchiho z roku 1992. Senzitivita hodnotenia podľa uvedených kritérií je 96,2 % a špecifita 92,1 %.

V diferenciálnej diagnostike Stillovej choroby treba vylúčiť infekčné ochorenia – septické stavy, perio-

dické horúčky, infekčnú mononukleózu, neoplázie – hlavne lymfómy, leukémie, neuroblastóm a iné autoimunitné ochorenia. Diferenciálna diagnostika systémovej, poly- a oligoartikulárnej formy JCA je uvedená v tabuľke 2.

Cieľom liečby je dosiahnuť remisiu ochorenia a predísť komplikáciám ako sú deštruktívne zmeny na kĺboch, syndróm aktivácie makrofágov, amyloidóza, resp. nízky rast (ako nežiaduci účinok kortikoterapie). Terapia má byť komplexná, vyžaduje spoluprácu viacerých odborníkov.

V úvode ochorenia je potrebná intenzívna *kortikoterapia*. Presné terapeutické schémy podávania kortikoidov neexistujú, prístup k pacientovi je individuálny. Podáva sa prednizon, event. ekvivalenty prednizonu v dávke 1 mg/kg/denne, pri ťažších stavoch 2 mg/kg/denne. U pacientov s multiorgánovým postihnutím treba začať podávanie kortikoidov v pulzoch – 20 – 30 mg/kg denne počas 3 – 5 dní, pulznú liečbu možno zopakovať až po 4 týždňoch. Liečba kortikoidmi má trvať 4 – 6 týždňov, potom sa majú dávky postupne redukovať.

Nesteroidné antiflogistiká (napr. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, naproxen, nimesulid, diklofenak) sú *lieky I. línie liečby JCA*. Podávajú sa v kombinácii ďalšími liekmi, účinná je ich intraartikulárna aplikácia. Základnú terapiu predstavujú *lieky II. línie liečby JCA* – patria k nim imunosupresíva (napr. metotrexát, azatioprin, cyklofosamid, chlórambucil, cyklosporin), antimalariká (napr. chlórquinsulfát, hydroxychlórquinsulfát, chlórquin), soli zlata a tiež iné cytotoxické lieky (D-Penicilamin, sulfasalazin).

Perspektívna je aj biologická terapia, cieľom ktorej je pôsobiť na *bunky*, o ktorých je známe, že sa podieľajú na zápalovom procese, alebo pôsobiť na *mediátory*, ktoré tieto bunky uvoľňujú. K tejto novej skupine liekov patrí blokátor TNF (Etanercept), blokátor IL-1 (Anakinra), blokátor CTLA-4 Ig (Abatacept), monoklonálne protilátky proti TNF alfa (Infliximab, Adalimumab) a tiež protilátky proti B-lymfocytom (Rituximab).

Dôležitou súčasťou liečby je rehabilitácia, fyzioterapia (telesné cvičenia, vodoliečebné procedúry),

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá Stillovej choroby.

Hlavné kritéria	Vedľajšie kritéria	Vylučovacie kritéria
teplota vyššia ako 39 °C trvajúca viac ako týždeň	bolesti hrsla / sterilná faryngitída	infekcie – hlavne sepsa, infekčná mononukleóza
artralgie trvajúce viac ako 2 týždne	lymfadenopatia a/alebo splenomegália	neoplasie, hlavne lymfómy, leukémie
exantém na koži – makulózny alebo makulopapulózny, raschový, urtikariálny, počas teploty sa zväzňujúci	porucha funkcie pečene / zvýšenie transamináz	iné reumatické ochorenia, vaskulitidy, kolagenózy
leukocytóza nad 10 000/μ s neutrofilou, 80 % a viac neutrofilných granulocytov	negatívny RF a negatívne antinukleárne antigény	

Tabuľka 2. Charakteristika jednotlivých klinických foriem JCA.

	Systémová forma	Polyartikulárna forma	Oligoartikulárna forma
Začiatok	akútny, so septickými teplotami	pomalý	náhly, občas po úraze
Ďalší priebeh	časté relapsy, zriedka remisia, prechod do polyartikulárnej formy, viscerálne postihnutia	často cyklický, zriedka remisia	často remisia, zriedka prechod do polyartikulárnej formy
Výskyt	20 %	35 – 40 %	36 – 40 %
Počet kĺbov	postupne sa zvyšuje	> 5, počet sa postupne zvyšuje	1 – 5
Orgánové príznaky	časté: myokarditídy, perikarditídy, hepatopatia, amyloidóza	zriedka postihnutie pľúc, obličiek, amyloidóza	iridocyklitída: akútna u chlapcov, chronická u dievčat
Laboratórne výsledky	typické – pozri vyššie	netypické	netypické
Reumatoidný faktor	negatívny	90 % séropozitivita, 10 % seronegativita	výnimočne séropozitivita
Asociácia s HLA	často polymorfizmus BW35	DR 4	často HLA B 27 – riziko juvenilnej spondyloarthropathie
Prognóza	zlá, mortalita: 15 – 20 %, orgánové zmeny, rastová retardácia	deformity kĺbov, končatín, invalidita: 30 %	invalidita pre kataraktu a slepotu

chirurgická liečba (synovektómia, náhrady kĺbov) ako aj kúpeľná liečba (Piešťany, Sliač, Kováčová).

Prognóza ochorenia je variabilná. Asi u 40 % pacientov má choroba monofázický priebeh, 10 % má opakovane recidívy a až 50 % má perzistujúcu aktivitu ochorenia napriek liečbe. Mortalita je aj dnes 15 – 20 %, najčastejší je postupný prechod do polyartikulárnej formy, zriedka remisia. Ochorenie

je invalidizujúce, býva orgánové postihnutie (srdca, pečene, pľúc, obličiek), ktoré zhoršuje kvalitu života pacientov.

MUDr. Edit Rajzák

Detské oddelenie Nemocnice s poliklinikou,
Dunajská Streda
e-mail: ped2@nspds.sk

Literatúra

- Černay J, Birčák J, Mozolová D. Incidence of chronic juvenile arthritis in Slovakia. *Cesk Pediatr.* 42, 1987, 197–200.
- Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002 – 2003. *Clin Exp Rheumatol.* 24, 2006, 499 – 507.
- Guthrie B, Rouster-Stevens KA, Reynolds SL. Review of medications used in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Emerg Care.* 23, 2007, 38–46.
- Hashkes PJ, Laxer RM. Update on the medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 8, 2006, 450–458.
- Junnilla JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: part II. Rheumatic causes. *Am Fam Physician.* 74, 2006, 293–300.
- Pincus T. Are long-term very low doses of prednisone for patients with rheumatoid arthritis as helpful as high doses are harmful? *Ann Int Med.* 136, 2002, 76–80.
- Scherer HU, Burmester GR. Biologicals in the treatment of rheumatic diseases. *Dtsch Med Wochenschr.* 131, 2006, 2279–2285.
- Sircar D, Ghosh B, Ghosh A, Halder S. Juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr.* 43, 2006, 429–433.
- Vargová V, Veselý R, Elbertová A, Podracká L. Characteristics of the cytokine response in patients with various forms of juvenile idiopathic arthritis. *Cas Lek Cesk.* 26, 2002, 248–250.
- Veselý R, Ruperto N, Vargová V, Leščisinová M, Mozolová D, Kosková E, Macejková E, Hyrdelová E, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Slovak version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* 19, 2001 (4 Suppl 23), S136–140.