

Köszvény 2014: Patogenezis, diagnosztika és terápia



Dr. Poór Gyula



**Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Semmelweis Egyetem Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport**

*Reumatológia graduális képzés
Budapest, 2014. november 27.*

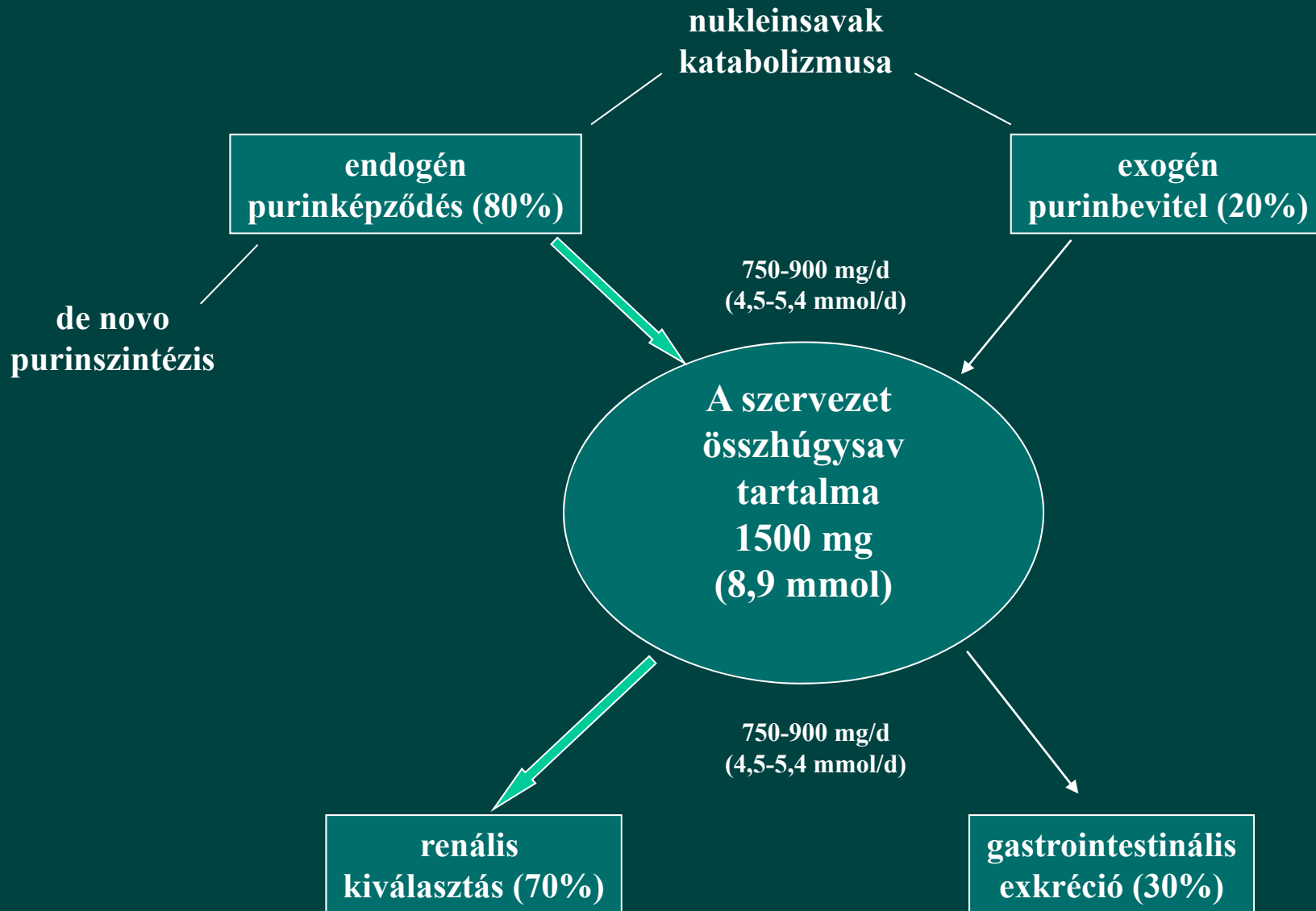
Köszvény: Ízületi és extraarticularis elváltozásokkal járó megbetegedés, melyet a purinanyagcsere zavara miatt keletkezett húgysavkristályok kicsapódása idéz elő

Hyperurikaemia: Köszvény előtti állapot, melyben a szérum húgysavszint meghaladja az oldhatósági határát
(férfiak $420 \mu\text{mol/l}$, nők $360 \mu\text{mol/l}$)

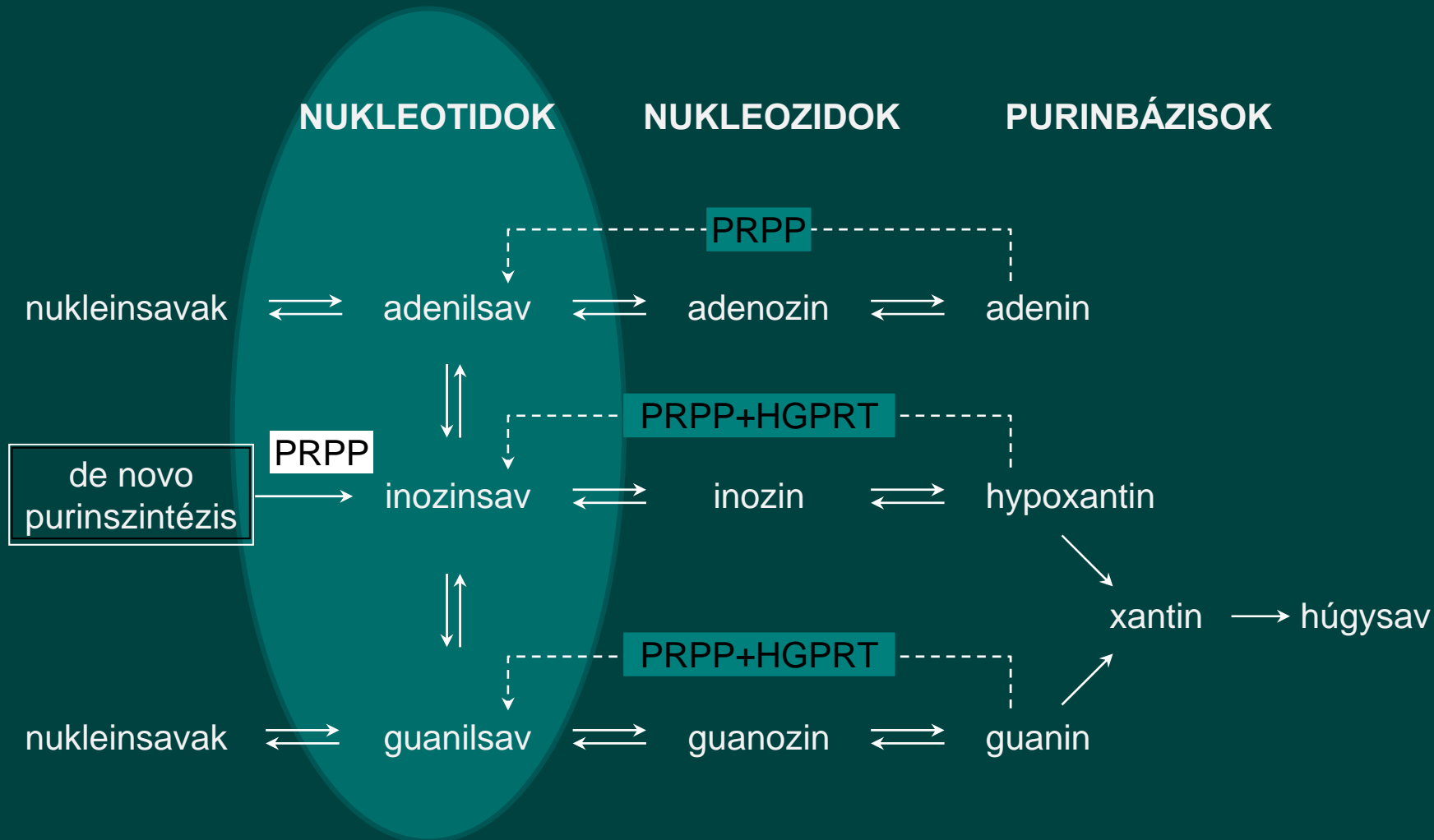
Köszvény 2014

- ❖ A purinanyagcsere-zavar és a gyulladás patogenezeise
- ❖ Klinikai tünetek
- ❖ Diagnosztika
- ❖ Perszonalizált terápia

A húgysav képződése és kiválasztása



A húgysavképződés és a purinkörforgás vázlata

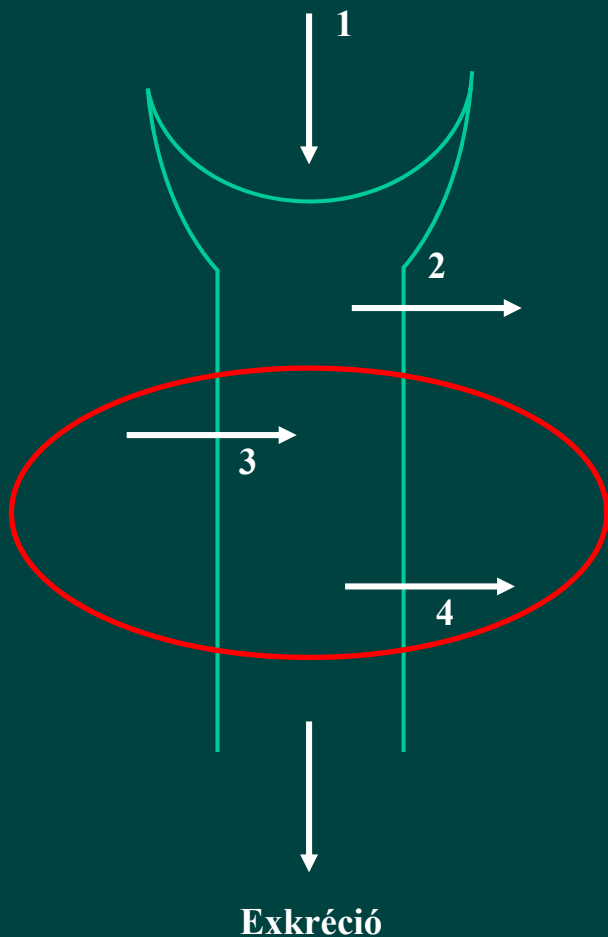


←----- – reutilizáció v. salvage

PRPP – foszforibozil-pyrofoszfát

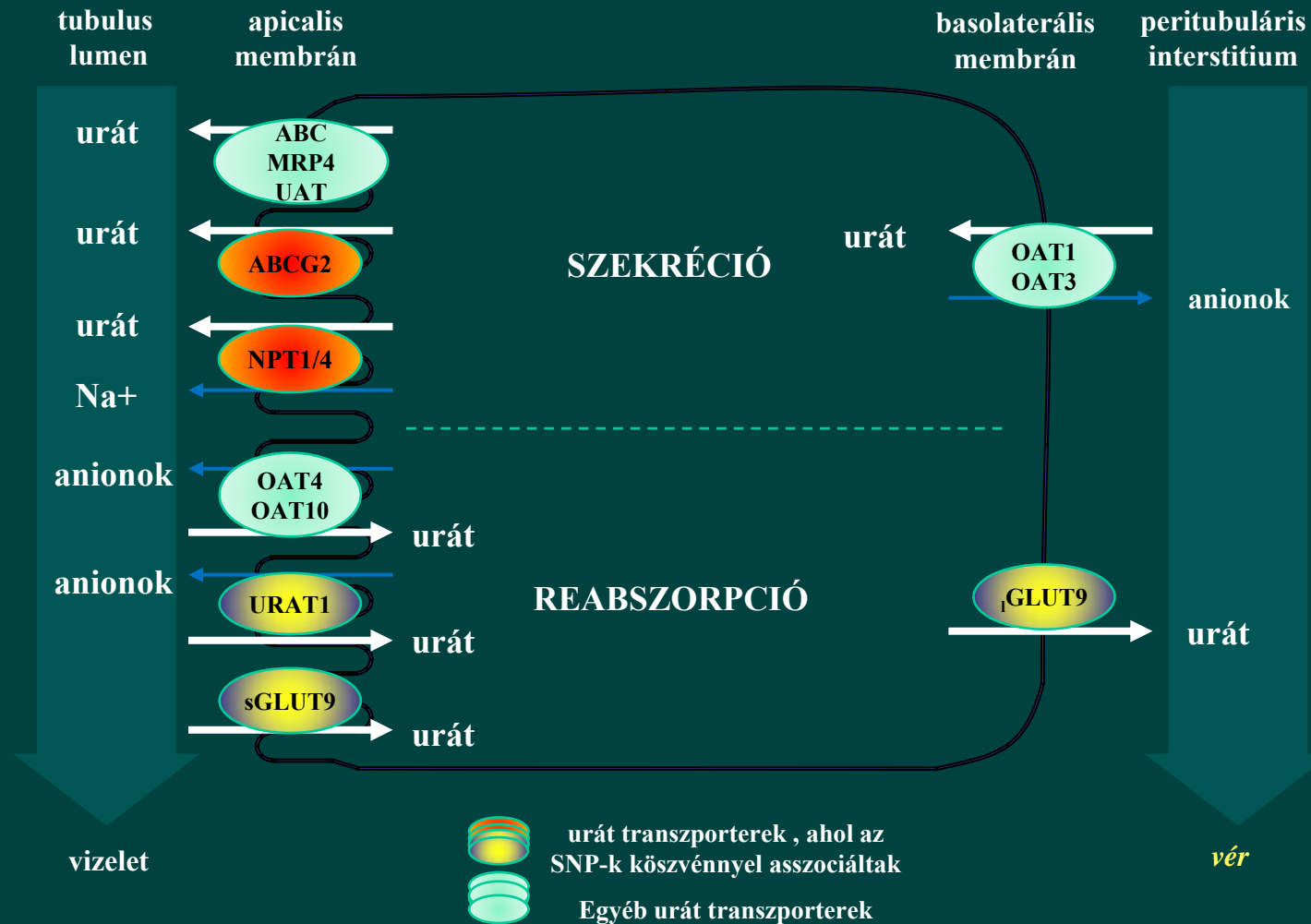
HGPRT – hypoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz

A húgysav renális transzportjának négy komponensű modellje



	% GFR	Lokalizáció
1. Filtráció	100	Glomerulus
2. Proximális reabszorpció	98-100	Prox. tubulus
3. Szekréció	50	Prox. tubulus, pars recta
4. Disztális reabszorpció	40-44	Prox. tubulus, Henle kacs
Exkréción	6-12%	

A proximális tubuláris epithel sejtek urát transzporterei



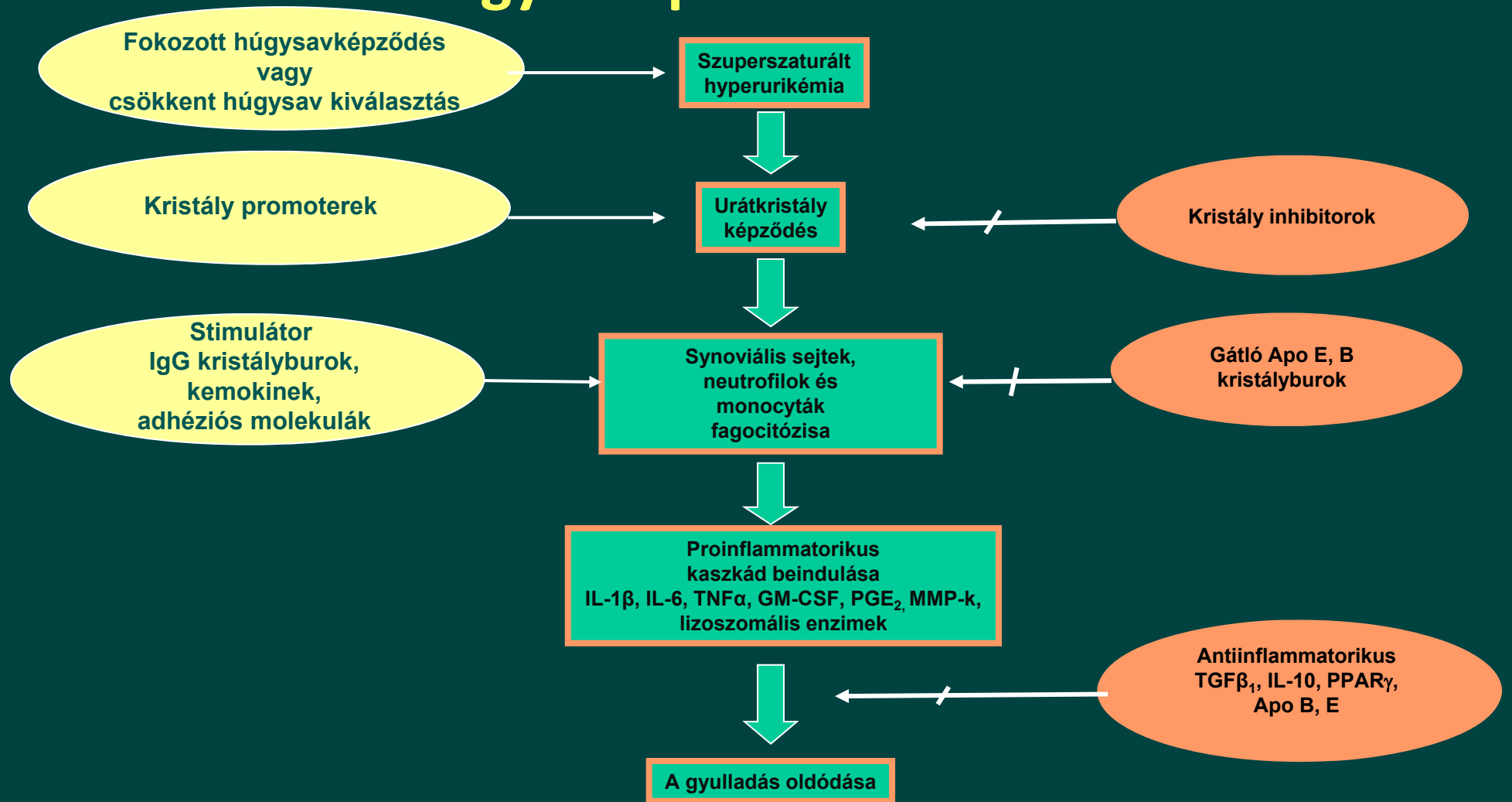
Az urát transzporter fehérjék expresszióját befolyásoló genetikai polimorfizmusok és következményeik GWAS és funkcionális vizsgálatok alapján

Transzporter fehérjék	SNP-k helye	Következmény
ABCG2	ABCG2	Szekréció gátlás, hyperurikaemia, köszvény
NPT1	SLC17A1	Szekréció gátlás, hyperurikaemia, köszvény
NPT4	SLC17A3	Szekréció gátlás, hyperurikaemia, köszvény
OAT4	SLC22A11	Reabszorpció fokozás, hyperurikaemia, köszvény (?)
URAT1	SLC22A12	Reabszorpció fokozás, hyperurikaemia, köszvény
GLUT9	SLC2A9	Reabszorpció fokozás, hyperurikaemia, köszvény vagy esetenként reabszorpció csökkenés, hypourikaemia

A hyperurikaemia és a köszvény osztályozása

	Primer	Szekunder
Fokozott húgysavképződés	<p>Ismeretlen genetikus metabolikus zavar</p> <p>Ismert enzimeltérések (pl. PRPP-szintetáz fokozott, HGPRT csökkent aktivitása)</p>	<p>Myelo- és lymphoproliferatív betegségek, tumorok, citosztatikus kezelések</p> <p>Felgyorsult nukleinsav-turnover</p> <p>Elhízás, hypertrigliceridaemia, purindús étkezés</p> <p>Fokozott fruktóz és alkoholfogyasztás (felgyorsult ATP-AMP degradáció)</p> <p>A HGPRT enzim teljes hiánya (Lesch–Nyhan-szindróma)</p>
Csökkent renális húgysav-kiválasztás	<p>Az urátranzporter membránfehérjék expresszióját befolyásoló egynukleotidos polimorfizmusok</p>	<p>Súlyos veseelégtelenség</p> <p>Hypertonia</p> <p>Gyógyszerhatás (tiazid diuretikumok, PZA, kis dózisú szalicilát, ciklosporin)</p> <p>Ólom- és berilliumintoxikáció</p> <p>Tejsavacidosis (alkohol)</p> <p>Ketoacidosis (diabetes mellitus)</p>
Kevert forma		<p>Glukóz-6-foszfátáz részleges vagy teljes hiánya (von Gierke)</p> <p>Fruktóz-1-foszfát-aldolázhiánya</p>

Az akut köszvényes gyulladás patogenezisének egyes lépései és faktorai

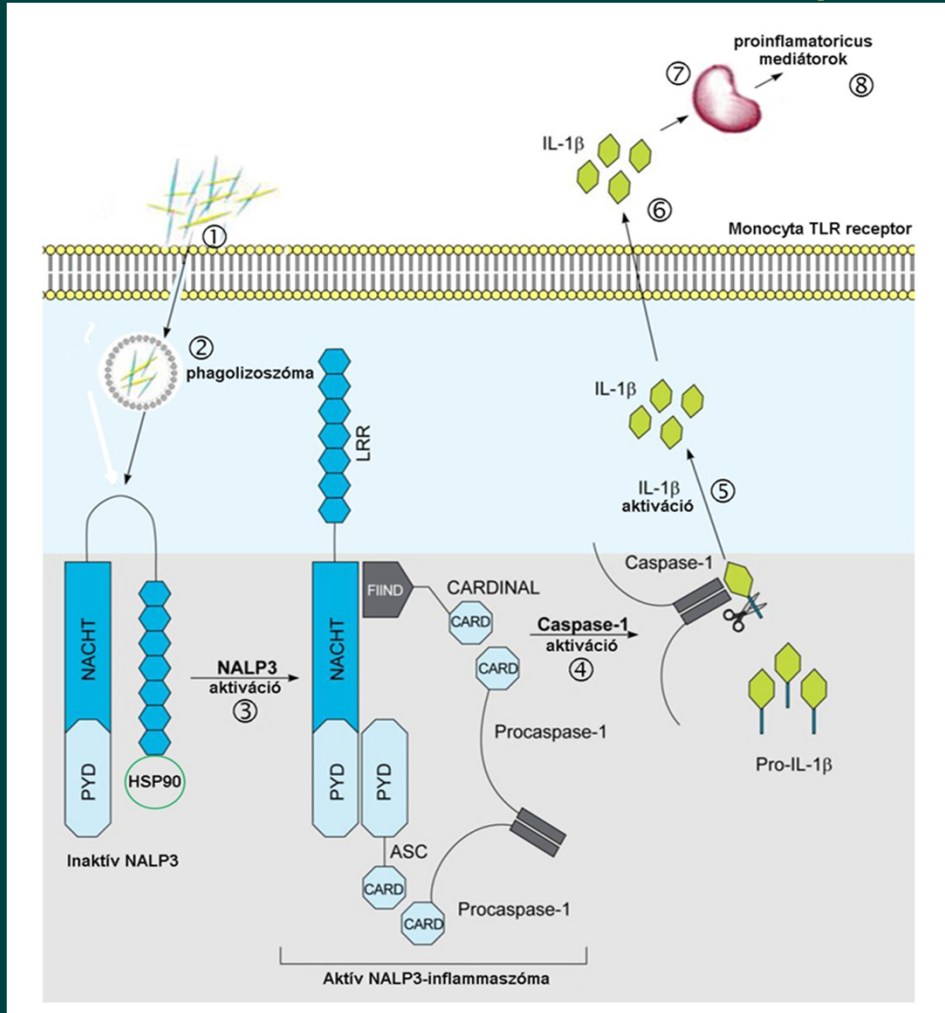


→ Elősegítő hatás
← / Gátló hatás

IL = interleukin
TNF = tumor necrosis faktor
GM-CSF = granulocytá/makrofág-colonia stimuláló faktor
PG = proszttaglandin

MMP = mátrix metalloproteináz
APO = apolipoprotein
TGF = transforming growth factor
PPAR γ = peroxisoma proliferátor-aktivált receptor γ
IgG = immunglobulinG

A köszvényes gyulladás autoinflammatorikus folyamata



1. Az MNM kristályok mint DAMP felismerése a monocyták TLR receptorai által
2. A kristályok phagocytálása, phagolizoszóma képződése
3. NALP aktiváció, NALP-inflammaszóma komplex képződése
4. Caspase aktiváció
5. IL-1 β aktiváció
6. Az IL-1 β kijutása a monocytából
7. Hatás a synovialis endothel-, a csontvelői- és egyéb sejteken
8. Proinflammatoricus mediátorok képződése, neutrofil granulocytá infiltráció, gyulladás propagációja

Köszvény 2014

- ❖ A purinanyagcsere-zavar és a gyulladás patogenezeise
- ❖ **Klinikai tünetek**
- ❖ Diagnosztika
- ❖ Perszonalizált terápia

A köszvény stádiumai

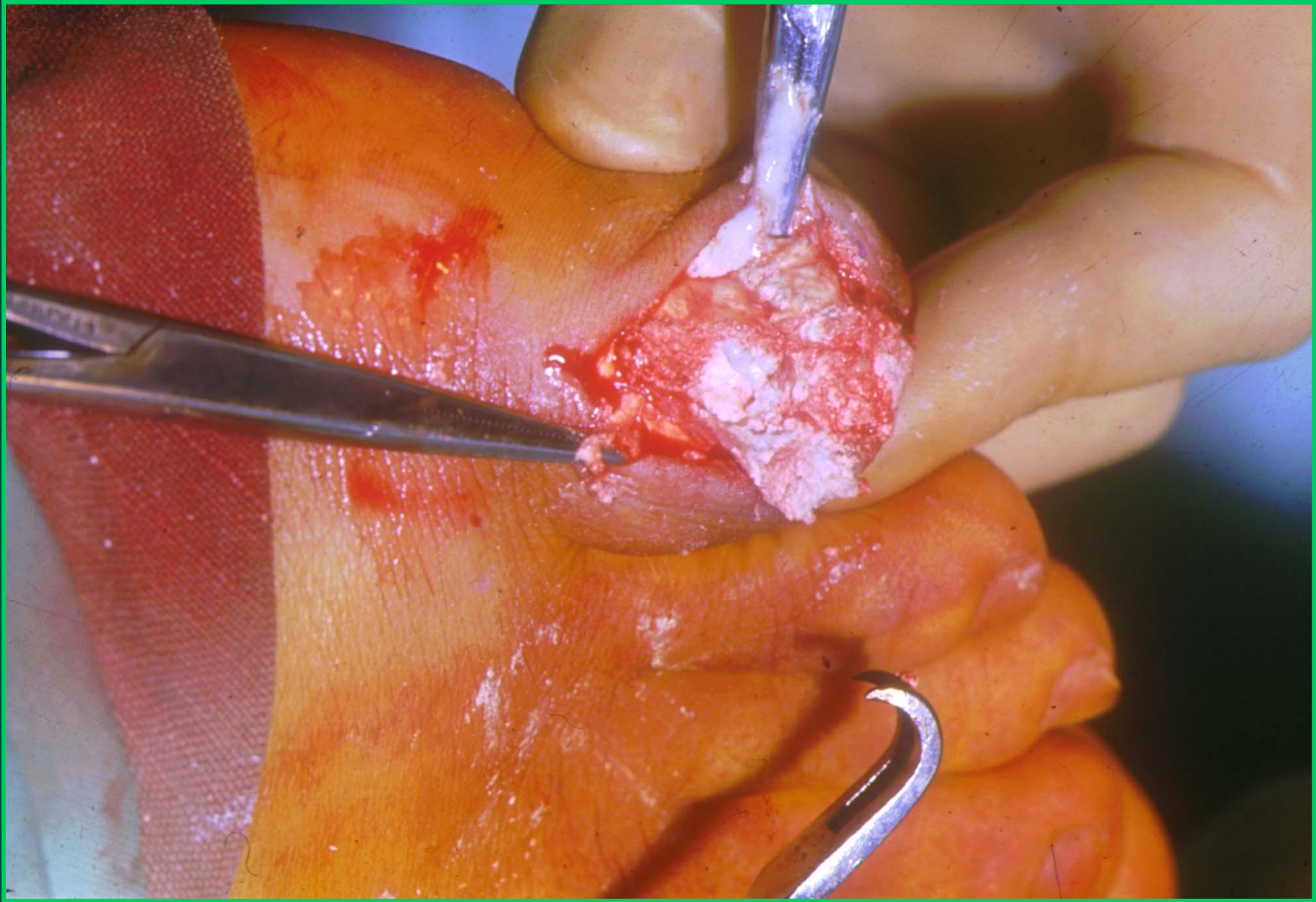
- 0. Tünetmentes hyperurikaemia**
- 1. Első roham megjelenése**
- 2. Ismétlődő rohamok időszaka**
- 3. Krónikus köszvény tophusokkal és viscerális szövődeményekkel**

Köszvényes roham a bal lábon

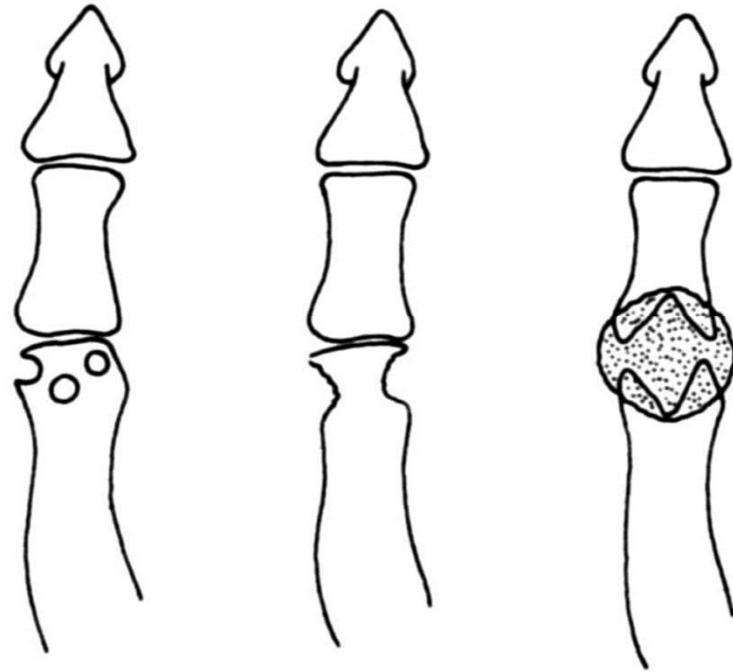


Lágyrésztophusok a fülkagylón és a kézen





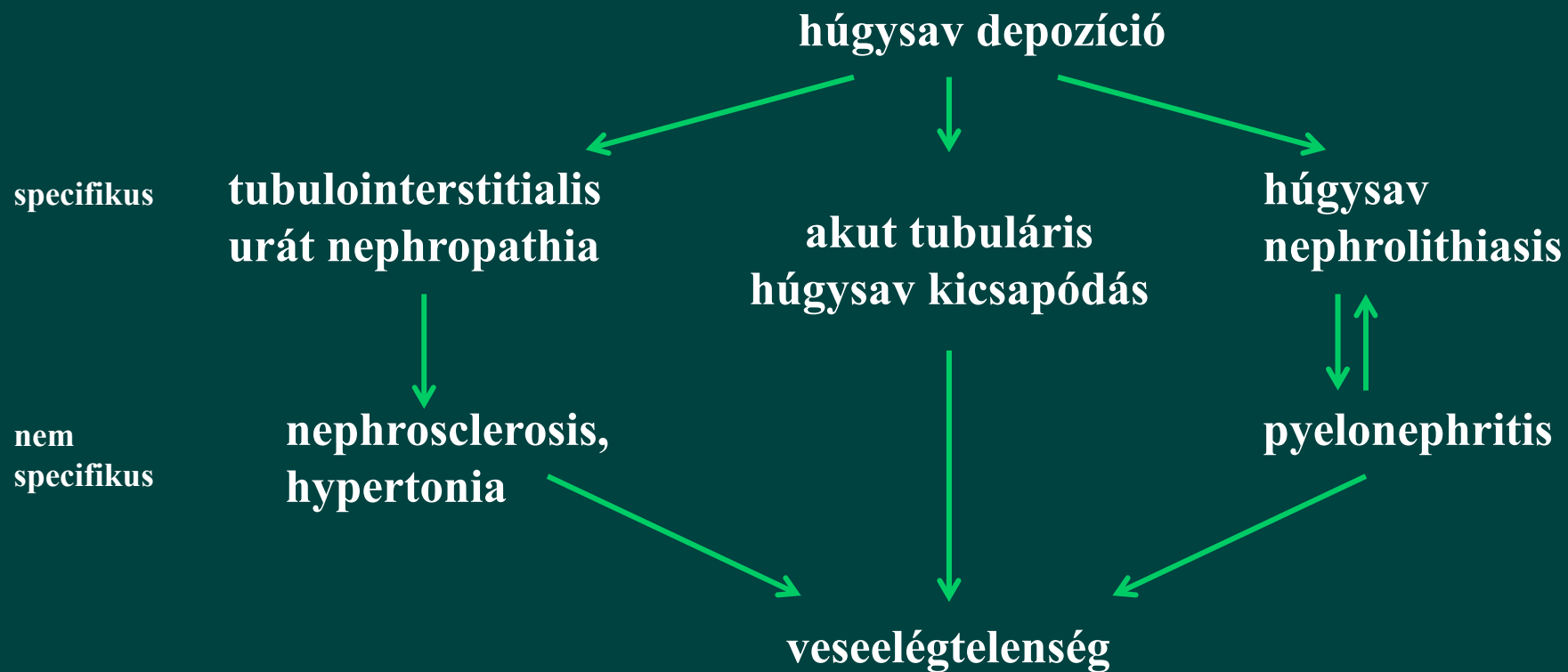
Köszvényes csonttopphus radiológiai és sematikus képe a kézen



Újabb fontos klinikai vizsgálatok hyperurikaemia és köszvény kapcsán

- **A húgysav antioxidáns és pro-oxidáns hatása (kémiai mikrokörnyezet)**
- **A hyperurikaemia mint független cardiovascularis rizikótényező (plaque-képződés, endothel diszfunkció, hypertonia)**
- **A húgysavszint csökkentés vérnyomás és CV rizikó/mortalitás csökkentő hatása**
- **Köszvényes társbetegségek (obesitas, hyperlipidaemia, hypertonia, inzulin rezisztencia, diabetes mellitus, metabolikus X, etc.) vascularis hatásai**

A húgysavanyagcsere-zavarral kapcsolatos renális kórfolyamatok



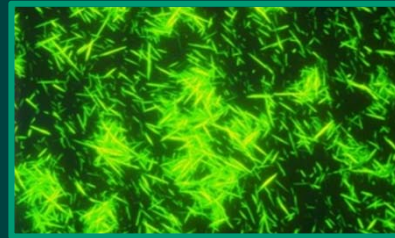
Köszvény 2014

- ❖ A purinanyagcsere-zavar és a gyulladás patogenezeise
- ❖ Klinikai tünetek
- ❖ **Diagnosztika**
- ❖ Perszonalizált terápia

A diagnosztika legfontosabb elemei

❖ Abszolút kritérium

- Urát kristály kimutatása a synoviális folyadékban



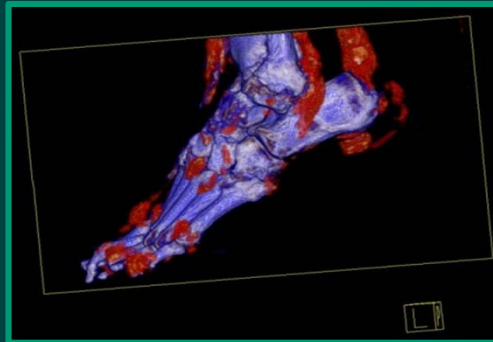
❖ Relatív kritériumok

- Akut rohamok (típus, lokalizáció)
- Colchicinre gyors remissio
- Tophusok (lágyszövet és csont)
- Húgysav nephrolithiasis
- Hyperurikaemia

Haladás a köszvény diagnosztikájában

- Urátkristályok (abszolút kritérium) és tophusok korai kimutatása

Az aspiráció és a tünetmentes I. MTP ízületi punkció mellett
CT (HRCT és DECT), MRI és ultrahang



DECT köszvényben

- Diagnosztikai kritériumok (relatív kritériumok) aktualizálása
EULAR (2006), ACR (2012), 3e (2013)

Köszvény 2014

- ❖ A purinanyagcsere-zavar és a gyulladás patogenezeise
- ❖ Klinikai tünetek
- ❖ Diagnosztika
- ❖ **Perszonalizált terápia**

A köszvény kezelésének célja

- **Célérték: szérum húgysavszint < 360 $\mu\text{mol/l}$
tophusok esetén < 300 $\mu\text{mol/l}$**
- **Rohammentes állapot**
- **Tophusok kiürítése (subcutan, csont, visceralis)**

Az akut köszvényes gyulladás kezelésének lehetőségei

- **Konvencionális szerek**

- Elsőként választandó: Colchicin (profilaktikusan is)
- Alternatívaként: NSAIDs, kortikoszteroidok



- **Biológiai szerek**

- IL-1-gátlás
anakinra (IL-1RA), canakinumab (IL- β),
rilonacept (IL-1- α és β)
- TNF- α -gátlás

A húgysavszint tartós gyógyszeres csökkentése

- **Uricostatikus szerek**

 - Xantin-oxidáz gátlók:

 - elsőként – allopurinol (100-900 mg/nap)

 - alternatívaként – febuxostat (80-120 mg/nap)

- **Uricosuriás szerek**

 - Konvencionális : probenecid, sulfinpyrazon, benzbromaron

 - Célzott renális urát transzporter gátlók:

 - lesinurad (URAT1)

 - tranilast (URAT1 és GLUT9)

- **Uricolytikus szerek**

 - Urikáz enzim (húgysav-allantoin)

 - rasburicase, pegloticase inf.

Életmódbeli és diétás előírások köszvényben

▪ **Életmód**

- Testsúlycsökkentés, rendszeres testmozgás, kellő folyadékbevitel, dohányzás elhagyása

▪ **Diéta**

- Alkoholfogyasztás korlátozása (elsősorban sör és röviditalok),
- Fruktóz tartalmú üdítőitalok korlátozása,
- Purindús ételek kerülése (vörös húsok, belsőségek, tengeri ételek)
- Tejtermékek, zöldségek, gyümölcsök (cseresznye!) preferálása

▪ **A húgysavszintet emelő gyógyszerek kerülése**

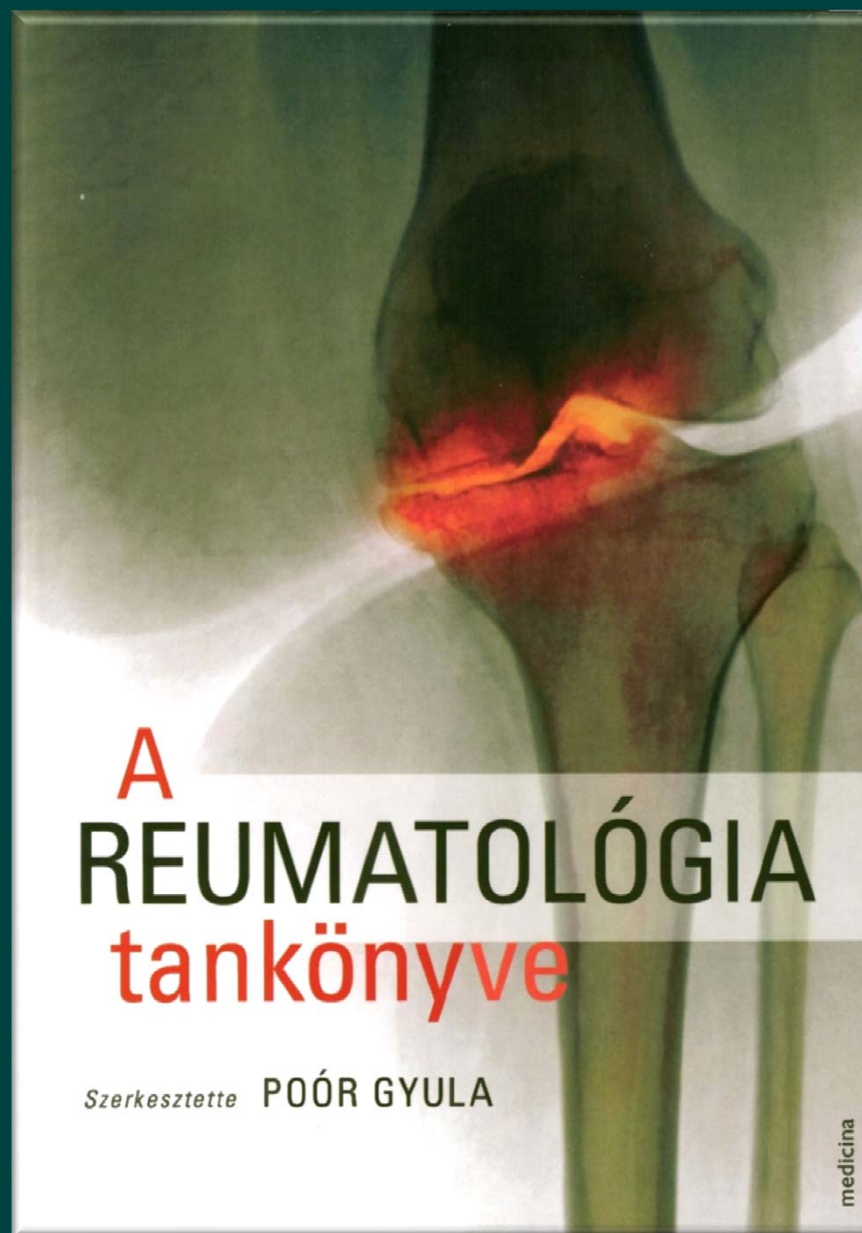
- tiazid diuretikumok, kisdózisú szalicilátok, ciklosporin, tacrolimus, pyrazinamid, ethambutol, nikotinsav, levodopa

A tünetmentes hyperurikaemia kezelésének indikációja

- **Szérum húgysavszint < 540 $\mu\text{mol/l}$**
 - Rizikóbetegségek nélkül: életmód és diéta
 - Rizikóbetegségek (hypertonia, ISZB, cerebrovascularis kórképek, húgysav nephrolithiasis) társulásakor: húgysavszint csökkentő gyógyszerek is
- **Szérum húgysavszint > 540 $\mu\text{mol/l}$**

Tartós húgysavszint csökkentő kezelés mérlegelendő





A
REUMATOLÓGIA
tankönyve

Szerkesztette POÓR GYULA

medicina