

Sodobni pogledi o nastanku revmatičnih bolezni*

POVZETEK. Opisana je etiopatogeneza vnetnega, metaboličnega, degenerativnega in izvensklepnega revmatizma. Pri vnetnih revmatičnih boleznih je zadovoljivo pojasnjena samo etiologija revmatične vročine, medtem ko za kronične oblike vzrok nastanka še ni pojasnjen. Ob prirojeni dispoziciji so pomembna imunsko patološka dogajanja, ki so tudi eden od razlogov za kroničnost bolezenskega procesa. Pojav sistemskega eritematodesa lahko sproži jemanje nekaterih zdravil. Dednost je dokazana pri primarnem protinu in je sedaj pogostnejši tudi zaradi boljših življenjskih razmer. Medtem ko nastane primarna artroza brez kakega jasnega zunanjega vpliva, so sekundarne artroze posledica travme.

PRESENT VIEWS OF CAUSES OF THE RHEUMATIC DISORDERS. *The article presents the etiology of the inflammatory, metabolic, degenerative and extra-articular rheumatism. As far as the inflammatory rheumatic diseases are concerned, it is only the etiology of the rheumatic fever that has been elucidated so far, while the causes of several chronic forms of these disorders still remain obscure. In addition to the hereditary disposition, the immuno-pathological processes are stated to determine the chronic nature of the disease, as well. Certain drugs can bring about systemic erythematodes. Heredity has been proved to play an important role in the development of primary gout, but its increasing incidence rate can also be ascribed to the better standard of living. While there is no evident external factor causing the primary arthrosis, the secondary arthroses occur as the consequence of injuries.*

Revmatizem pomeni velik krog bolezni pretežno neznanega vzroka, ki prizadenejo predvsem lokomotorni aparat in so pomembne v patologiji vseh starostnih obdobj, od prvega leta življenja pa do velike starosti. Skupni in eden najvažnejših simptomov je bolečina ter motena funkcija obolelega organa.

Čeprav je simptomatika na sklepih najznačilnejši zunanji odsev revmatizma, so pa posebno pri vnetnih oblikah revmatičnih bolezni za bolnikovo usodo pomembnejše spremembe na notranjih organih, kot npr. na srcu pri revmatični vročini ter drugih organih in organskih sistemih pri skupini tako imenovanih sistemskih bolezni veziva — kolagenozah, mezenhimopatijah, ki se v novjšem času imenujejo tudi konektivitisi.

Ker pojem revmatizma še vedno ni moč natančno opredeliti, se število teh bolezni spreminja, z boljšim poznavanjem posameznih bolezenskih oblik in

* Članek je referat iz ciklusa predavanj na seminarju sekcije za medicino dela ZDMS Slovenije dne 3./VI. 77. Druge referate bomo objavili v naslednjih številkah ZO (Op. ured.)

sindromov ter odkrivanjem pa se število novih tudi več. Za primer poenostavljene klasifikacije navajamo štiri najvažnejše skupine, in sicer:

- vnetni revmatizem: revmatična vročina, revmatoidni artritis, juvenilni kronični artritis (Stillov sindrom), ankilozni spondilitis in mezenhimopatije;
- degenerativni revmatizem (artroze, spondiloza, spondilartroza);
- metabolični revmatizem (protin);
- izvensklepni revmatizem.

Od vseh teh oblik se edinole skupina vnetnega revmatizma po pravici imenuje revmatizem.

REVMATIČNA VROČINA

(febris rheumatica; streptokokni revmatizem, streptokokna granulomatoza)

Samo pri revmatični vročini je zanesljivo dokazana infekcijska etiologija zaradi ponovnih infektov zgornjih dihal z beta hemolitičnimi streptokoki skupine A, ki se kažejo predvsem kot tonzilarna angina. Infekcijska etiologija in možnost uspešnega zdravljenja streptokoknih infektov s penicilinom je eden glavnih razlogov, da je zaradi sistematične uporabe tega ali v izjemnih primerih drugih antibiotikov uspelo tudi pri nas izdatno znižati, v visoko razvitih zahodnih državah pa skoraj povsem izkoreniniti to zavratno bolezen.

Revmatična vročina ne nastane zaradi neposrednega vpliva beta hemolitičnih streptokokov ali njihovih ekstracelularnih produktov, temveč kot hiperergična reakcija senzibiliziranega organizma na bakterijske antigene. Do sedaj ni dokazano, da bi katerikoli od teh produktov lahko sam povzročil revmatično vročino. Še vedno ni pojasnjeno, zakaj samo del oseb, ki prebolevajo akutne ali subakutne infekcije na tonzilah, oboli zaradi revmatične vročine. Že pred več desetletji so domnevali, da je glavni razlog nenavadna reakcija organizma na infekcijo, pri čemer so hemolitični streptokoki le povod za pojav te reakcije pri občutljivejših osebah. Vsakdanje izkustvo in statistični podatki dokazujejo, da obstaja rodbinsko nagnjenje za pojav revmatične vročine in tudi drugih bolezni iz skupine vnetnega revmatizma. Otroci staršev, ki so imeli revmatično vročino, so bolj dovzetni za streptokokne infekcije, kakor otroci nerevmatičnih staršev. Ti otroci tudi pogosteje obolevajo zaradi akutnih angin, škrlatinke in vnetja srednjega ušesa.

Patogeni streptokoki skupine A izločajo eksotoksine in encime, med drugimi proteinski antigen M, streptolizina O in S, hialuronidazo in streptokinazo (fibrinolizin). V organizmu nastajajo proti tem encimom protitelesa, ki jih lahko dokažemo z ustreznimi serološkimi preiskavami (npr. testi za dokaz antistreptolizina, antistreptokinaze in antistreptohialuronidaze).

V krvi in limfi nastajajo imunski kompleksi iz antigenov A streptokokov in protiteles ter sprožijo akutno vnetje v sklepih in srcu. Imunski kompleksi so sestavljeni iz frakcij imunoglobulinov, predvsem IgG.

Pri nastanku revmatičnega karditisa je pomembna navzkrižna reaktivnost in pojav reaktivnih protiteles. Med polisaharidi beta hemolitičnega streptokoka skupine A in glikoproteini endotela srčnih zaklopk obstaja namreč taka navzkrižna reaktivnost.

Revmatične vročine se ne bojimo zaradi kratkotrajnih sprememb na sklepih, temveč zaradi revmatičnega karditisa in posledičnih dosmrtnih srčnih hib (mitralni in aortni viciji), ki po krajšem ali daljšem času privedejo do kardialne dekompenzacije. Izrek, »da revmatizem liže sklepe, ugrizne pa srce«, se še vedno uresničuje pri velikem številu bolnikov po preboleni revmatični vročini. Do pred 4 leti se število v bolnišnicah SR Slovenije zdravljenih bolnikov s kroničnimi revmatičnimi boleznimi srca bistveno še ni zmanjševalo. Od vseh na revmatični vročini obolelih umre velik odstotek v naslednjih 20—30 letih zaradi posledic kardialnega revmatizma. Povprečno živijo namreč ti bolniki po prebolenem revmatičnem endomiokarditisu le še nekaj desetletij. V slovenskih bolnišnicah je v letih 1968 in 1972 umrlo največ bolnikov s kroničnimi revmatičnimi boleznimi srca v starostnem obdobju 40—49 let, neznatno manj med 50—59 leti starosti (Vargazon, Čuček-Dolenšek 1975). Vsa ta dognanja in omenjena epidemiološka situacija terjajo od vseh zdravstvenih delavcev čim intenzivnejše delo pri preprečevanju nastanka te bolezni, kar najbolj zanesljivo dosežemo s temeljito sanacijo streptokoknih infektov ter rednim preventivnim jemanjem penicilina pri ogroženih osebah.

KRONIČNE OBLIKE VNETHNEGA REVMAZIZMA

(revmatoidni artritis, juvenilni kronični artritis, ankilozni spondilitis)

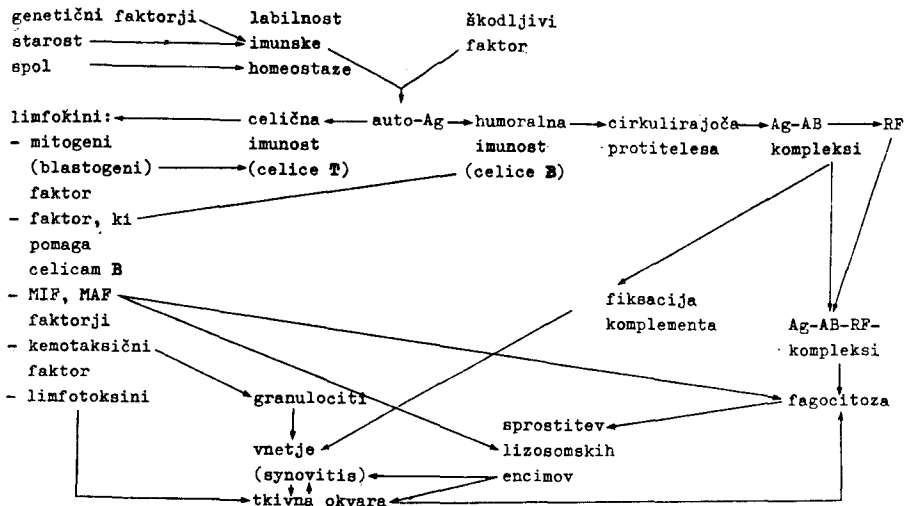
Etiologija kronično potekajočih oblik vnetnega revmatizma — revmatoidnega artritisa, juvenilnega kroničnega artritisa, ankiloznega spondilitisa ni znana. Številne raziskave glede na večjo pogostnost teh bolezni v nekaterih rodbinah, pojav obolenja pri dvojčkih, dokazujejo pomen dedne dispozicije, zaradi katere organizem drugače reagira na najrazličnejše infekcijske in druge nokske.

Ugotovitve zadnjih let o visokem odstotku določenih histokompatibilnostnih antigenov pri nekaterih boleznih iz kroga vnetnega revmatizma, tudi potrjujejo domnevo o hereditarni dispoziciji za nekatere od teh bolezni. Gre za t. im. histokompatibilnostne ali transplantacijske antigene, od katerih je odvisno preživetje presajenega tkiva. Sistem teh antigenov so pri človeku na kratko imenovali HL-A (Human Leucocyte Antigens). Eden od teh, in sicer HL-A B27, je v visokem odstotku prisoten pri ankiloznem spondilitisu, kar je dokaz za hereditarno osnovo oz. predispozicijo za to obliko revmatizma. Kaj vse sodeluje v verigi raznih humoralnih, biokemičnih, imunskih in drugih dogajanj, ki povzročijo vnetje na lokomotornih in tudi drugih organih in v nadaljnjem poteku lahko najhujšo invalidnost, bo pojasnila šele bodočnost. Za sedaj so to le domneve, kot jih prikazujejo domnevne sheme o nastanku revmatoidnega artritisa (sl. 1). Zaradi spremenjene funkcije imunskega sistema nastane pod vplivom različnih škodljivih faktorjev avtoantigen, ki zbudijo imunski odziv. Celično imunsko obrambo posredujejo limfociti T, medtem ko so nosilci humoralne imunosti limfociti B. Pri odzivu na antigenski dražljaj začenejo limfociti B izdelovati specifična protitelesa. Pri tem je potrebno sodelovanje makrofagov in celic T. Pomembno mesto v patogenezi revmatičnega vnetja imajo mediatorji, ki na različne načine vplivajo na vnetni proces. Kot pri revmatični vročini so tudi pri revmatoidnem artritisu in njegovih komplikacijah na notranjih organih pomembni imunski kompleksi (t. im. »bo-

lezni imunskih kompleksov«). Najdemo jih v krvnem obtoku, sklepnih strukturah, v žilnih okvarah in notranjih organih. Velik pomen pri nastanku sklepane okvare imajo avtolitično delujoči lizosomski encimi, ki povzročajo vnetje sinovije, okvaro hrustanca in morda tudi denaturacijo IgG. Tako nastane sklenjen krog povečane encimske aktivnosti, nenehno stvarjanje avtoprotiteles, kar vse vzdržuje vnetno aktivnost, s katero je pogojena kroničnost vnetnega procesa.

Ta »perpetuacija« — ovekovečenje se lahko nadaljuje v nedogled in traja tudi še potem, ko je začetna noksa že zdavnaj prenehala delovati ali pa je bila odstranjena.

Slika 1. PATOGENETIČNI IMUNSKI MEHANIZMI PRI REVMATOIDNEM ARTRITISU
(prevzeto po: Rosenthal M. 1976)



Ag = antigen, AB = protitelo, kompleksi Ag-AB = kompleksi antigen-protitelo, RF = revmatoidni faktor
MIF = faktor, ki preprečuje migracijo makrofagov
MAF = faktor, ki aktivira makrofage

SISTEMSKE BOLEZNI VEZIVA

(= kolagenoze, mezenhimopatije, konektivitisti)

Skupna značilnost sistemskih bolezni veziva (sistemski eritematodes, dermatomiositis, progresivna sistemska skleroza, poliarteriitis, Sjögrenov sindrom) je multisistemska prizadetost zaradi procesa na ožilju, ki poteka s fibrinoidno nekrozo in celično infiltracijo. Omenjene bolezni štejemo med avtoimunske ali imunsko patološke bolezni, kjer nastajajo protitelesa, usmerjena proti lastnim organom in njihovim sestavinam. Najočitnejša je imunsko patološka narava bolezni pri sistemskem eritematodesu (SE), kjer je moč dokazati številna protitelesa proti sestavinam prizadetih organov in organskih sistemov. Kako pomembna je prirojena dovzetnost za to bolezen, dokazuje večja pogostnost imunskih procesov pri sorodnikih teh bolnikov. Različni zunanji faktorji, kot npr. virusni infekti, endotoksini, procesi, ki okvarijo tkivo, fizikalno-kemični vplivi (ultravioletni žarki), sprožijo v dovzetnem organizmu nepravilen imunski odziv proti avtoantigenom

(Miescher 1977). Skoraj vedno so pri SE v serumu prisotna protitelesa proti jedrnim substancam. Ta protitelesa sama po sebi niso patogena, temveč le v obliki imunskih kompleksov. Sestavljeni so iz jedrnih antigenov, jedrnih protiteles in komplementa. V krvi krožeči imunski kompleksi povzročijo splošni vaskulitis, kar je tudi razlog za poliorgansko simptomatiko in pestro klinično sliko pri tej in tudi drugih kolagenozah. Vaskulitis je posebno pomemben v patogenezi lupusne nefropatije, topni imunski kompleksi so pa tudi odgovorni za pojav levkopenije in trombopenije.

Razen navadne oblike SE poznamo sindrom SE, ki ga sproži jemanje določenih zdravil. V literaturi omenjajo nad 30 rizičnih zdravil pri nastanku tega obolenja. Povsem zanesljivo je to dokazano za prokainamid, hidralizin, metildopa in klorpromazin (Largactil). Zelo verjetno nastane ta oblika SE tudi po isoniazidu (preparati Eutizon, Euniazid, Isoniazid, Isopas) in antikonvulzivnih sredstvih pri zdravljenju epilepsije (Hydanphen, Hydantal). Presoja pri tej skupini sicer ni zanesljiva, ker se lahko zaradi prizadetosti centralnega živčevja bolezen pokaže monosimptomatično z napadi krčev, podobnih epileptičnim (Schuboth, Maas 1977).

Zelo verjetno mora biti tudi pri SE po zdravljenju prisotna hereditarne predispozicija, za katero že uporabljajo naziv »lupusna diateza«. Čeprav je simptomatika pri SE, povzročenem zaradi zdravil, zelo podobna idiopatični obliki, poteka na splošno lažje in tudi preneha po ukinitvi jemanja zdravila. Ob sedanjih ogromni porabi zdravil lahko pričakujemo nadaljnji porast te patologije, prav tako obstaja upravičena bojazen, da bodo še drugi medikamenti sprožili imunske patološke procese, podobne SE in tudi drugim kolagenozam.

Prvi zapiski o protinu (putika, giht, urični artritis) so znani že iz 5. stoletja pr. n. š., ko so ga opisovali kot podagro, cheiagro in gonagro. Leta 1892 je Osler definiral protin kot prehrabno motnjo, združeno s čezmerno tvorbo sečne kisline. Visoka hiperurikemija povzroča vnetje sklepov zaradi depozitov natrijevega urata. Protin je veljal za bolezen bogatinov, zadnja desetletja se je z naraščanjem standarda demokratiziral (Martin 1973). Patogeneza protina ni enotna. Razlikujemo primarni protin, ki je prirojen, in sekundarni protin, ki je simptom neke druge bolezni ali posledica sicer znanega vzroka. Primarni protin je sindrom, ki nastane zaradi različnih biokemičnih nepravilnosti. Redek vzrok primarnega protina je pomanjkanje določenih encimov. Genetske študije pri populaciji s protinom so pokazale, da gre za večgenski vzrok. Najvažnejša sprememba je hiperurikemija — povečanje ravni sečne kisline v serumu. Vzrok za nastanek protina je prebitek določenih encimov ali določenih substanc v organizmu, ki so vpletene v metabolizem purinov. Pri večini bolnikov s protinom ugotavljajo čezmerno produkcijo sečne kisline. Ledvice kažejo neko afiniteto do uratov, zaradi česar je zmanjšano izločanje sečne kisline (Gutman 1973). Pogosto je bolnik s protinom debeluh, ugotovimo tudi hiperlipemijo, diabetes, hipertenzijo, kar so vsi rizični faktorji za kardiovaskularna obolenja.

Sekundarna hiperurikemija in sekundarni protin sta posledica raznih obolenj — tako hematoloških, ledvičnih, med terapijo z različnimi zdravili, kot so tiazidni diuretiki, citostatiki in med ekscesivnim hujšanjem. Pri hiperurikemiji, naj si bo pri primarni ali sekundarni, pride do precipitacije sečne kisline:

1. v sklepe — akutni napad protina,
2. v obslepnje in v druge strukture — nastanek tofov po 5 do 10 letih bolezni (v burze, hrustanec, v kožo, vzdolž živcev, redkeje v srčne zaklopke, aorto, stene ven, larinks),
3. v votli sistem ledvic — urolitiaz,
4. v parenhimske organe — najčesče v ledvice, lahko pa tudi v druge organe (srce, scrotum itd.) Martin 1973.

V poteku bolezni ločimo asimptomatično hiperurikemijo, akutni napad, asimptomatični urični artritis (vmesna faza) in kronični urični artritis.

Akutni napad protina poteka zelo burno. Na prizadeteu sklepu so izraženi vsi znaki vnetja. Predilekcijsko mesto je palec na nogi, lahko pa so prizadeti tudi drugi sklepi. V kronični fazi pa najdemo številne tofe, deformantne spremembe na sklepih, osteolitične defekte na rentgenski sliki prizadetih sklepov. Pogosto je pri bolnikih, starih pod 30 let, prvi simptom hiperurikemije nefrolitiaz, in to še preden pride do sklepnih simptomov. Bolniki s protinom umirajo zaradi ledvične insuficience, kardiovaskularnih obolenj, obolenj centralnega živčnega sistema in drugih komplikacij.

Med akutnim napadom zdravimo bolnika z antiflogistiki (npr. Indocid, Fenilbutazon), po umiritvi artritisa pa dajemo urikostatična sredstva (Zyloric), ki jih mora bolnik jemati dosmrtno. Važna je tudi dieta in zdravljenje drugih bolezni (diabetes, debelost, hipertenzija, ledvično obolenje itd.). Diureza naj bo dva litra dnevno, bolnik naj uživa alkalne tekočine, ki dvignejo pH urina.

Degenerativni revmatizem — artroza je nevetno obolenje sklepov, za katero ne velja več mnenje, da gre za izrabo sklepov ali za starostni proces. Ločimo primarne in sekundarne artroze.

Pri **primarni artrozi**, ki je nejasne etiologije, so prve spremembe na hrustancu. Površina le-tega se fragmentira, kar imenujemo fibrilacija. Fibrilacija zajame tudi kolageno omrežje hrustanca. Posledica je izguba osnovne substance hrustanca. Zaradi tega pride do kosti do subhondralne osteoskleroze in tvorbe obrobni osteofitov ter proliferacije kosti, tako imenovane **eburnacije**. Pod sklepno površino pa lahko nastane cistična rarefikacija kosti. Na sinovialni membrani ni sprememb, kot jih vidimo pri vnetnem revmatizmu. Simptomi so omejeni na prizadeti sklep. Če je prizadetih več sklepov, lahko zmotno mislimo, da gre za sistemsko obliko vnetnega artritisa. Na degenerativno spremenjenih sklepih lahko pride do sekundarnih vnetnih procesov. Najpogosteje so prizadeti hrbtenica, kolenski sklepi, kolki, distalni interfalangealni sklepni rok, pa tudi drugi.

Sekundarne artroze lahko nastanejo po travmi (akutni in kronični) in po drugih sklepnih obolenjih, kot so:

1. lokalna obolenja — stara fraktura, akutno ali kronično vnetje,
2. difuzna obolenja — revmatoidni artritis, hemartroze,
3. nevrolška obolenja — tabes dorsalis, diabetična nevropatija,
4. iatrogena — intraartikularne injekcije kortikosteroidov,
5. metabolične motnje — protin (Leskovic 1975).

Ekstraartikularni revmatizem razdelimo v vnetni in degenerativni. Ločimo na primer: tendinitis od tendinoze, tendovaginitis od tendovaginoze itd. Potek je

lahko akuten, subakuten, kroničen. Gre za obolele burze, vezi, ovojnice tetiv, fascij in periartikularnih struktur (periartritis, insercije tetiv). Geneza je lahko različna, tako infektivna, revmatična, sistemska (kot npr. pri sistemskem eritematodesu), v poteku protina, po psihičnih stresih, travmah, lahko pa je tudi neznanatna idiopatična.

Etiologija vnetnega in tudi drugih oblik revmatizma je še nejasna, kljub prizadevanju številnih raziskovalcev po vsem svetu. Zaradi tega je tudi terapija samo simptomatična. Šele ko bo znan potek vsega zapletenega dogajanja pri revmatičnih vnetjih, bo možno učinkovito vzročno zdravljenje.

Literatura:

Gutman, B. A. (1973): The Past Four Decades of Progress in the Knowledge of Gout, With an Assessment of the Present Status Arthritis and Rheumatism 16, 4, 431.

Lesković, F., E. Darian-Pirc (1975): Bolečina pri degenerativnem revmatizmu. Medicinski razgledi, XVI. Tavčarjevi dnevi, 161.

Martin, E. (1973): La goutte, notions acquises et problèmes à résoudre, Praxis 62, 44, 1325.

Miescher, P. A. (1977): Systemischer Lupus erythematodes. 83. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden 17. bis 21. april 1977. Programm und Inhaltsangaben str. 202.

Schubotho, H., D. Maas (1977): Medikamentös induzierter systemischer Lupus erythematodes (LED). 83. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 17. bis 21. april 1977. Programm und Inhaltsangaben str. 203.

Vargazon, B., J. Čuček-Dolenšek (1975): Socijalno-medicinski značaj reumatskih oboljenja u SR Sloveniji s posebnim osvrtom na reumatsku groznicu. Simpozijum o prevenciji reumatskih oboljenja. Beograd, 21. do 22. november 1975. Acta rheumatologica Belgradensia, Vol. V No 2, 149.