

*PREHLADNÝ REFERÁT***MUSKULOSKELETÁLNE PREJAVY PRI PRIMÁRNYCH
HYPERLIPOPROTEINÉMIIÁCH**

M. KOVALANČÍK

**MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS IN PRIMARY
HYPERLIPOPROTEINAEMIAS**Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.**Súhrn**

Muskuloskeletálne prejavy môžu byť prvou manifestáciou hyperlipoproteínémie (HLP). Najčastejšie sa opisujú pri HLP typu IIa a IV. U pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou (typ IIa) sa najčastejšie vyskytuje tendinitída alebo recidivujúce bolesti Achillovej šľachy (29 %), akútna mono/oligoartritída (7 % – najčastejšie kolien a členkov) a migrujúca polyartritída (4 % u heterozygotov, 56 % u homozygotov), pričom deformity sa nevytvárajú. V niektorých prípadoch sú len mierne artralgie. V medzizáchvatovom období sú kĺby asymptomatické.

Artritída pri familiárnej HLP IV. typu (familiárna hypertriacylglycerolémia alebo kombinovaná hyperlipoproteínémia) postihuje rovnako mužov aj ženy, najčastejšie v strednom veku, začína sa akútne alebo pomaly, vyskytuje sa oligoartikulárne, bilaterálne, ale asymetricky, postihuje veľké aj malé končatinové kĺby. Výpotky nie sú časté. Periarikulárna symetrická kĺbová bolesť môže trvať niekoľko dní až mesiacov a môže periodicky exacerbovať. Ranná stuhnutosť rovnako ako periarikulárna hyperestézia sa nevyskytujú konštantne. Synoviálna tekutina má nezápalový charakter a nezisťujeme v nej žiadne mikrokryštáliky.

Liečba muskuloskeletálnych prejavov je symptomatická a zameraná je predovšetkým na primárne ochorenie. Spomedzi reumatických syndrómov združených s liečbou hypolipidikami sa najčastejšie stretávame s myopatiami a ojedinele aj lupusu podobným syndrómom predovšetkým pri inhibítoroch hydroxymetylglutaryl-koenzým A reduktázy a derivátoch fibrátov.

Kľúčové slová: hyperlipoproteínémia, artritída, xantómy, tendinopatie, hypolipidiká, myopatie, lupus-like syndróm.

Summary

Musculoskeletal symptoms may be the first manifestation of hyperlipoproteinaemia (HLP). The arthritis are most frequently described in HLP of the type IIa and IV.

The tendinitis or recurrent pains of the Achilles tendon (29 %), acute mono/oligoarthritis (7 % – most frequently in knees and ankles) and acute migratory polyarthritis (4 % in heterozygotes, 56 % in homozygotes) occur most frequently in patients with a familial hypercholesterolaemia (type IIa). However, the deformities of joints have not been observed. In some cases only slight arthralgia appear. In an intercritical period joints are asymptomatic.

Arthritis in familial HLP of the type IV (familial hypertriacylglycerolaemia or mixed hyperlipoproteinaemia) affects equally men and women, most frequent in their middle age. It starts acutely or gradually, occurs oligoarticularly, bilaterally but asymmetrically and affects both large and small joints. Effusions are not frequent. Symmetric arthralgia usually lasts for days or even months and periodically exacerbates. Other times the joint involvement is episodic and it also lasts for days or weeks. Morning stiffness similarly to periaricular hyperaesthesia are not constantly present. Synovial fluid is non-inflammatory without microcrystals.

The therapy of musculoskeletal manifestations is symptomatic and directed above all at the primary disease. From among the rheumatic syndromes associated with the treatment by hypolipidemics myopathies are most frequent observed and sporadically also a lupus-like syndrome mostly in hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and fibrate derivatives.

Key words: hyperlipoproteinaemia, arthritis, xanthomas, tendinitis, hypolipidemics, myopathies, lupus-like syndrome.

Hyperlipoproteínémie (HLP) ako biochemický syndróm postihujú 3–5 % populácie (44). Až v 95 % sú podmienené geneticky, t.j. primárne, z nich 50 % sa prenáša autozomál-

ne dominantne. Zvyšok sa prenáša polygénovo alebo autozomálne recesívne (3). V populácii najfrekventnejšie sú familiárna hypercholesterolémia (FH), familiárna kombi-

novaná hyperlipoproteinémia (FKH) a familiárna hypertriacylglycerolémia (FHTG).

KLINICKÉ PREJAVY PRIMÁRNYCH HYPERLIPOPROTEINÉMIÍ

Na možnosť poruchy lipidového metabolizmu nás upozornia príznaky očné, kožné, muskuloskeletálne, kardiovaskulárne a abdominálne (tab. 1).

Tab. 1. Klinické prejavy hyperlipoproteinémií.

1. očné – arcus lipoides cornea, lipaemia retinalis
2. kožné – xantómy – xanthelasma palpebrarum, tuberózne, tuberoeruptívne a eruptívne xantómy, xanthoma striatum palmare
3. muskuloskeletálne – xantómy na šľachách a periostálne (Achillova šľacha, šľachy extenzorov prstov rúk a nôh), artralgie, artritída, tendinitída, menej myalgie
4. kardiovaskulárne – ICHS, IM, hypertenzia, aortálna stenóza (xantóm Ao chlopni), arterioskleróza dolných končatín – claudicatio
5. abdominálne – pankreatitída, cholelitiáza, hepatosplenomegália, steatóza heparu, abdominálna bolesť

FAMILIÁRNA HYPERLIPOPROTEINÉMIA TYP IIA – FAMILIÁRNA HYPERCHOLESTEROLÉMIA (FH)

FH je autozomálne dominantné ochorenie metabolizmu lipoproteínov s predčasnými komplikáciami aterosklerózy, pri ktorom u homozygotov úplne alebo takmer úplne chýbajú LDL-receptory alebo u heterozygotov sú ich hodnoty značne znížené (v 50 % sú normálne). Pri poruche LDL-receptorov nedochádza k inhibícii aktivity 3-hydroxy-metylglutaryl-CoA-reduktázy (3-HMG-CoA), ktorá je kľúčovým enzýmom biosyntézy cholesterolu, a tak stúpa jeho produkcia a ukladanie v intíme cievnej steny.

Homozygoti FH. Už v detstve sa manifestujú všetky klinické symptómy – arcus lipoides cornea, xanthelasma palpebrarum, šľachové, tuberózne, tuberoperiostálne a plantárne xantómy a prejavy akútnej koronárnej insuficiencie už v 1.–2. dekáde života s predčasným úmrtím. Kchachadurian (20) roku 1968 ako prvý zreteľne opísal artritické prejavy u pacientov s FH (typ IIA). Sledoval 14 rodín s FH, pričom homozygotných pacientov našiel 18. U 10 z nich (56 %) pozoroval typickú migrujúcu polyartritídu, ktorá sa v rovnakom pomere vyskytovala u mužov i žien od 6 do 33 rokov.

Artrologický nález. Polyartritída u homozygotov pri FH postihuje veľké periférne kĺby (kolená, členky, koxy, lakty, menej zápästia) často už v detstve a u dospievajúcich (20, 35). Ataky artritíd varujú v intenzite a dĺžke trvania ťažkostí. V niektorých prípadoch sú len mierne artralgie. V iných klinická aktivita artritických prejavov môže byť mierna, ale veľmi často aj vysoká. Opuch kĺbov a periarti-

kulárnych tkanív býva symetrický. Postihnuté kĺby sú opuchnuté, značne algické na dotyk, začervenané a zateplené. Polyartritída môže byť sprevádzaná horúčkou. Symptómy a príznaky môžu migrovať z jedného kĺbu na druhý, imitujú tak kĺbový nález pri reumatickej horúčke. Trvanie artritíd je ohraničené od niekoľko dní (väčšinou dvoch) po niekoľko týždňov (dvoch až štyroch). U niektorých pacientov artritické epizódy recidivujú, deformity sa však nevytvárajú. V medzizáchvatovom období sú kĺby asymptomatické. Nezistil sa žiadny vzťah artritídy k výskytu xantómov. Počas záchvatu sa môže zistiť až trojciferná sedimentácia erytrocytov (FW), pozitivita CRP (ale aj hodnoty v norme) a leukocytóza s postupným poklesom k normálnym hodnotám v období remisie.

Heterozygoti FH. Klinické symptómy sa objavujú väčšinou až v 2.–4. dekáde. Prítomné sú arcus lipoides cornea, xanthelasma palpebrarum a šľachové xantómy. Glueck a spol. (15) ešte roku 1968 opísali oligo-monoartritídu a tendinitídu u 14 pacientov – heterozygotov s FH. Neskôr Shapiro a spol. (40) oznámili u heterozygotov s FH podobné kĺbové prejavy aj u detí a adolescentov a Rooney a spol. (36) u dospelých. Mathon a spol. (27) zistili, že zo 73 pacientov – heterozygotov s FH až 40 % pacientov mali artikulárne prejavy počas života (tab. 2). Z nich 40 % malo xantómy na šľachách extenzorov a infiltrácie šliach flexorov sa pozorovali u 71 % pacientov, ktoré sa manifestovali ako stenotizujúca tendovaginitída krepitáciami a príznakom lupavých prstov (27).

Tab. 2. Muskuloskeletálne prejavy pri familiárnej hypercholesterolémii – heterozygotná forma (podľa 27).

1. mono-oligoartritída (7 %) – (koleno, členok a proximálny interfalangálny kĺb) – trvanie niekoľko dní (priemerne 10), časté recidívy – bez progresie kĺbneho poškodenia alebo deformít – postihnuté kĺby medzi epizódami sú asymptomatické
2. akútna polyartritída (rheumatic fever-like) – (4 %) – prítomná horúčka a celkové príznaky – symetrická polyartritída s akútnym začiatkom – trvá dlhšie (v priemere 1 mesiac)
3. recidivujúca Achillotendinitída (11 %) – častá, charakterizovaná subakútnym začiatkom – vždy sprevádzaná zápalom (citlivosť, začervenanie, zateplenie, opuch – pacienti veľmi krívdajú, často sú nútení zotrvať v posteli – trvanie každej epizódy býva krátke (priemerne 2-3 dni) – časté recidívy (2-3x do roka) – medzi záchvatmi je Achillova šľacha asymptomatická
4. achillovýnia – najčastejšia manifestácia (18 %) – nápadné krívanie, často jediný charakteristický znak – väčšinou krátke trvanie – iba niekoľko hodín

Klinický obraz. Ataky epizodických artritíd sú rôzne z hľadiska intenzity a trvania, od miernych bolestí kĺbov bez fyzikálnych príznakov, s ústupom o niekoľko dní, až po epizódu sprevádzanú horúčkou a silnou, zneschopňujúcou bolesťou so začervenaním, opuchom a s ústupom o me-

siac. Môže ísť buď o akútnu monoartritídu (koleno), alebo oligoartritídu (koleno, členok), alebo akútnu migrujúcu polyartritídu imitujúcu reumatickú horúčku. Najčastejšie sú postihnuté kolená, drobné kĺby rúk, členky, zápästia, rameno a bedrový kĺb so zostupnou frekvenciou výskytu (36). Tendinitída Achillovej šľachy je pomerne častá (15, 21, 25, 27, 36, 40, 42). Môže sa vyskytnúť ešte pred objavením sa xantómov. Šľacha je extrémne citlivá na dotyk, okolité tkanivo je horúce a začervenané. Pacient veľmi nápadne kríva, príznaky však ustupujú v priemere o 2-3 dni. Recidívy sú časté, 2-3-krát za rok. Časté sú tendosynovitídy na šľachách postihnutých veľkou xantómovou infiltráciou (Achillova šľacha), provokovanou tlakom a trením (otlaky z topánok a podobne). Nevyskytujú sa následné deformity kĺbov. Artikulárne symptómy môžu byť prvým kľúčom k diagnóze FH oveľa skôr, ako sa objavia xantómy a ICHS.

Rtg obraz. V akútnom období možno nájsť len širší tieň mäkkých častí postihnutých kĺbov. V dôsledku xantómov môžeme nájsť zhrubnutie šliach často ako jediný rtg nález, najmä v oblasti Achillovej šľachy, ktoré je nodulárne, cylindrického tvaru (14, 34). Ojedinele dochádza pod veľkými xantómami k uzurácii prilahlých kostí (43).

Diferenciálnodiagnosticky treba odlišiť akútnu reumatickú horúčku, septickú artritídu, juvenilnú reumatoidnú artritídu, séronegatívnu spondyloartropatiu a reaktívnu artritídu, dnu a iné kryštaloartropatie, palindromický reumatizmus a traumou Achillovej šľachy.

Patogenéza artritídy pri FH je neznáma. Úvahy o možnosti indukovanej artritídy kryštálkami cholesterolu sa nepotvrdili, pretože väčšinou polyartikulárny charakter kĺbového postihnutia sa líšil od kryštálkami indukovanej synovitídy. Navyše nie je žiadny známy vzťah medzi fluktuáciou plazmatických hladín cholesterolu a začiatkom artritídy (20). Ďalšie štúdie ukázali pomocou vyšetrenia rádioaktívnym ^{133}Xe a ^{99}Tc , že u väčšiny pacientov nejde o pravú synovitídu, ale o inflamačné periartikulárne zmeny (36). Potvrdili to nakoniec i normálne parametre synoviálnej tekutiny počas akútnej epizódy, pričom ani v jednom prípade sa nenašli mikrokryštáliky mononátriumurátu, kalciumpyrofosfátu alebo cholesterolu (36).

FAMILIÁRNA HYPERTRIACYLGLYCEROLÉMIA – FHTG (TYP IV) je autozomálne dominantne prenášaná porucha lipoproteínov. Zisťujeme obezitu, hyperinzulinémiu nalačno, inzulinorezistenciu, poruchu glukózovej tolerancie alebo diabetes mellitus typu II, hyperurikémiu. Chýbajú šlachové xantómy, ojedinele sa vyskytujú eruptívne kožné xantómy.

FAMILIÁRNA KOMBINOVANÁ HYPERLIPOPROTEINÉMIA – FKH je najfrekventnejšia väčšinou autozomálne dominantne, ale aj polygénovo prenášaná porucha lipoproteínového metabolizmu. Je spojená s vysokým rizi-

kom infarktu myokardu (32). V rámci genetického skríningu sa zistia rôzne fenotypy. V priebehu života sa fenotypy môžu zmeniť (IIa, IIb, IV a V). Veľká časť pacientov s FKH má nadhmotnosť, hypertenziu, diabetes mellitus (metabolický syndróm). Len ojedinele možno nájsť arcus lipoides corneae a drobné šlachové xantómy.

FAMILIÁRNA HYPERLIPOPROTEINÉMIA IV. TYPU (FHTG, FKH)

Goldman a spol. opísali roku 1972 (17) artrologické prejavy u 12 pacientov s HLP IV. typu s priemerným vekom v piatej dekáde. Postihnuté boli veľké aj malé kĺby horných aj dolných končatín s výraznou bolestivosťou na tlak a najmä na pohyb a para-artikulárnu hyperestéziou. Buckingham a spol. (5) vo svojom súbore pacientov s HLP IV. typu udávajú podobné symptómy. Na rozdiel od súboru Goldmana, ani u jedného pacienta nezistili rannú stuhnutosť, periartikulárnu hyperestéziu ani myalgie (5). Ďalší autori upozornili na mutilujúce artritídy v asociácii s HLP IV. typu u 22-ročného pacienta rómskeho pôvodu (29).

Klinický obraz. Artritída pri HLP IV. typu postihuje rovnako mužov aj ženy, najčastejšie v strednom veku. Začiatok môže byť akútny alebo pomalý. Charakteristické je bilaterálne, oligoartikulárne, ale asymetrické postihnutie veľkých aj malých končatinových kĺbov. Monoartritída alebo polyartritída sa objaví len veľmi zriedkavo. Najčastejšie sú postihnuté PIP kĺby rúk, kolená, MCP, zápästia, DIP, MTP, členky, tarzus a lakte so zostupnou frekvenciou výskytu (5, 36). V niektorých prípadoch je zápalové postihnutie mierne až perzistujúce a v iných je epizodické a recidivujúce. Často sa pacient sťažuje na periartikulárnu symetrickú kĺbovú bolesť, ktorá môže pretrvávajúť týždne až mesiace a periodicky exacerbuje. V iných prípadoch je kĺbové postihnutie epizodické s trvaním niekoľko dní až týždňov. Ak sa objaví artritída, zvyčajne je mierna. Výpotky nie sú časté (17). Ranná stuhnutosť rovnako ako periartikulárna hyperestézia nie sú konštantne prítomné u všetkých pacientov. U niektorých pacientov sa zistila pozitívna reumatoidného faktora, hyperurikémia je pomerne častá.

Synoviálna tekutina má nezápalový charakter a nezisťujeme žiadne kryštáliky. Vyšetrenie synoviálnej membrány ukázalo miernu hyperpláziu synovie spojenú s hypertrofiou výstelkových buniek a strednú infiltráciu mononukleárnymi (5).

Rtg vyšetrenie kĺbov nepotvrdilo žiadnu prítomnosť povrchových erózií typických pre zápalové kĺbové ochorenie. Boli opísané aj porotické a osteolytické zmeny distálnych článkov prstov (29), ako aj cystoidné zmeny (MTP), ktoré môžu byť podmienené depozitmi granulačného tkaniva s následnou lipidnou infiltráciou.

HLP (najmä hypertriacylglycerolémia) sa často združuje s osteonekrózou, najčastejšie pri HLP IV. typu, zriedka-

vo pri type IIb, alebo V. Osem členov rodiny s HLP IV. typu malo osteonekrózu hlavy femoru, pričom u siedmich z nich išlo o obojstranné postihnutie (30). K vzniku osteonekrózy prispievajú aj ďalšie faktory, ako obezita, alkoholizmus, glukokortikoidy, hyperurikémia. Pri každej idiopatickej osteonekróze hlavy femuru treba myslieť pri pátraní po etiológických faktoroch aj na HLP. Aj mnohopočetné vnútrokostné lipómy sa opísali pri IV. type HLP (12).

Patogenéza artritídy. Porovnaním lipidových profilov v synoviálnej tekutine u pacientov s HLP IV. typu s inými reumatickými ochoreniami ako dna, reumatoidná artritída, sa nezistili žiadne významné rozdiely. Úloha cholesterolových kryštálov v patogenéze zápalu je nejasná. Ich izolácia zo zapáleného kĺbu je neobvyklá. Najčastejšie sa vyskytujú v synoviálnej tekutine u pacientov s dlhotrvajúcou aktívnou reumatoidnou artritídou. Zuckner a spol. (48) zdôvodňujú ich prítomnosť viacerými faktormi ako lokálna syntéza, hemorágia do kĺbu, nekróza synoviálneho tkaniva, intraartikulárna aplikácia kortikoidov, pomalá absorpcia z kĺbovej dutiny, alebo zvýšená difúzia z krvi. Predsa však absencia cholesterolových kryštálikov v zriedkavých výpočkoch asociovaných s HLP a relatívny nedostatok zápalovej odpovede pri takejto artropatii poukazuje na to, že nie sú hlavným patogénnym faktorom. Zriedkavé definitívne zápalové črty u týchto pacientov svedčia proti priamemu kauzálnemu vzťahu. Vysoké koncentrácie môžu byť potrebné na navodenie zápalovej odpovede iba u homozygotov.

FAMILIÁRNA HYPERLIPOPROTEINÉMIA TYP III – FAMILIÁRNA DYSBETALIPOPROTEINÉMIA je vzácnou autozomálne dominantne prenášaná choroba. Ide o poruchu premeny VLDL na LDL s hromadením IDL-častíc. Predstavuje značné aterogénne riziko.

Klinický obraz. Väčšinou po 20. roku života nachádzame xantómy tuberózne (lakte, kolená), palmárne, šlachové, zriedkavo eruptívne. Xantelazma palpebrarum a arcus lipoides corneae sa vyskytujú u menej ako 10 % pacientov s FHLP III. typu. Fenotyp E2/E2 je charakteristický. Hyperurikémia, obezita a diabetes mellitus, prípadne hypothyroidizmus sa pozorujú asi u polovice pacientov. V literatúre nachádzame len ojedinelý údaj o výskyte oligoartritídy u 4 pacientov s HLP III. typu (46). Bližšie objasnenie patogenézy kĺbového postihnutia pri tomto type sa neuskutočnilo. Vnútrokostné xantómy môžu postihovať kanál kostnej drene v jednej alebo viacerých kostiach a na rtg sa javiť ako mnohopočetné, dobre ohraničené, malé alebo oválne tiene. Malé kosti rúk sú najčastejšie postihnuté, ale xantómy môžu tiež postihnúť lebku, chrbticu, panvu a dlhé kosti ako femur a humerus. U posledne dvoch menovaných môžu viesť k patologickým fraktúram (2).

FAMILIÁRNA HYPELIPOPROTEINÉMIA V. TYPU – metabolická podstata nie je dostatočne vysvetlená. Vzni-

ká v dôsledku viacerých biochemických a genetických defektov. Môže sa vyskytovať v rodinách s FKH alebo s FHTG.

Klinický obraz. Nachádzame eruptívne xantómy, lipémia retinalis, abdominálne bolesti, často poruchu glukózovej tolerancie až diabetes, obezitu, hyperurikémiu a etylizmus, značný sklon je k akútnej pankreatitíde. Pacienti s FHLP typu V majú veľmi často arteriálnu hypertenziu a vo väčšine pípádov aj ďalšie rizikové faktory (diabetes mellitus, obezitu, hyperurikémiu, fajčenie), ktoré urýchľujú rozvoj a manifestáciu aterosklerotických komplikácií. Skeletálne lézie sa najčastejšie v literatúre uvádzajú pri HLP V. typu väčšinou vo forme ojedinelých kazuistických oznámení. Lytické lézie sa našli v diafýzach femoru, humeru, v kostiach lebky, skapuly (4, 22, 39). Súčasne sa u týchto pacientov zistili tuberózne a eruptívne xantómy. Väčšinou ide o jedincov starších ako 60 rokov, hoci ojedinele môžu byť postihnutí aj mladší. Kožné xantómy väčšinou predchádzajú zjaveniu sa kostných lézií (4, 22). Boli opísané aj kostné infarkty v oblasti femoru a tibie (39).

Diferenciálnodiagnosticky treba odlišiť mnohopočetný myelóm, lipidózu a reaktívne histiocytózy. Kostná biopsia je nevyhnutá na odlišenia kostných nádorov a metastáz od kostných cyst pri HLP.

LIEČBA PRIMÁRNYCH HYPERLIPOPROTEINÉMÍ

Základným cieľom liečby HLP je znížiť riziko aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia, u pacientov s ťažkou hypertriacylglycerolémiou zabrániť pankreatitíde a pri všetkých typoch zabrániť vzniku alebo zmierniť muskuloskeletálne prejavy HLP. Liečba HLP je komplexná a zahŕňa diétu, režimové opatrenia, kúpeľnú liečbu, farmakoterapiu, plazmaferézu, chirurgickú liečbu – transplantácia pečene (zriedkavé). O medikamentóznej liečbe sa uvažuje vtedy, ak radikálne diétne opatrenia, redukcia hmotnosti, zvýšenie pohybovej aktivity, nevedú k dostatočnému zníženiu koncentrácie lipoproteínov v plazme (9). Prehľad hypolipidémik je uvedený v tabuľke 3. Väčšina muskuloske-

Tab. 3. Rozdelenie hypolipidémik (upravené podľa 9).

1. Lieky ovplyvňujúce predovšetkým cholesterol:
 - a) statíny – inhibitory HMG-CoA-reduktázy (lovastatín-MEVACOR, simvastatín-ZOCOR, pravastatín-LIPOSTAT, PRAVASIN, fluvastatín-LESCOL)
 - b) iontomeniče-sekvestranty žľočových kyselín (cholestyramín- VASOSAN S, VASOSAN P, colestipol-COLESTID)
 - c) probucol (LURSELLE)
2. Lieky ovplyvňujúce predovšetkým TG:
 - a) fibráty – fenofibrát – LIPANTHYL, LIPANTHYL 200M, gemfibrozil-GEVILON, bezafibrát-BEZALIP, REGADRIN B, etofyllin-clofibrát – DUOLIP FORTE, ETOLIP
 - b) kyselina nikotínová a jej deriváty (niacin, acipimox – OLBETAM)
3. Kombinovaná liečba dvoch a viacerých hypolipidémik

letálnych symptómov sa objavuje už v detstve. Včasná diagnostika HLP nám umožňuje zaviesť vhodnú diétu a medikamentóznou liečbu, a tým priaznivo ovplyvniť ďalší vývoj choroby. Väčšina akútnych artritických epizód odoznie spontánne. U niektorých pacientov s FH napriek symptomatickej liečbe NSA nedošlo k skráteniu doby trvania akútnych epizód (36). V iných prípadoch bolestivé ataky pri HLP zvyčajne rýchlo ustupujú po NSA. Zníženie hladín cholesterolu môže viesť k regresii veľkosti šlachových xantómov. U niekoľkých pacientov sa pre časté recidívy použila chirurgická excízia (11). Zníženie hladín lipoproteínov v plazme môže podobne zlepšiť artritídu pri HLP typu IIa a IV, ale takéto zlepšenia sú veľmi nekonštantné. Carrol a Bayliss (7) liečili jedného pacienta s FH diétou a colestipolom s priaznivým poklesom hladín celkového cholesterolu v plazme. Pred zavedením tejto liečby sa polyartritída na veľkých kĺboch objavovala 2–3-krát ročne. Počas sledovania za 18 mesiacov sa u pacienta vyskytli len dve bolestivé epizódy na dolných končatinách, ktoré sa celkom odlišovali od predchádzajúcich. V jednej štúdií pacientov s HLP IV. typu sa zistila korelácia medzi poklesom plazmatických hladín TG a artikulárnymi symptómami u 30 % pacientov (5). Reštrikcia glukózy, alkoholu a množstva kalórií je veľmi dôležitá na dosiahnutie zníženia plazmatických hladín TG, ktoré potom vplývajú na zlepšenie subjektívnych a objektívnych nálezov. Patologické fraktúry sa dobre hoja vhodnými operačnými metódami a fixáciou. Odporúča sa ihneď zaviesť diétu, ak sa zistí súvislosť kostných lézií s hypertriglycerolémiou.

REUMATICKÉ SYNDRÓMY ZDRUŽENÉ S TERAPIOU HYPOLIPIDEMIKAMI

1. MYOPATIE

Deriváty fibrátov a inhibítory HMG-CoA reductázy sa najčastejšie zúčastňujú na zapríčinení sprievodných muskuloskeletálnych prejavov, ktoré považujeme za vedľajšie účinky hypolipidemickej liečby. Tobert (45) uvádza, že myopatia postihne 0,5 % pacientov, ktorí užívajú lovastatín v monoterapii. Takto sekundárne navodená myopatia sa prejavuje svalovými bolesťami a slabosťami hlavne proximálnych svalových skupín, ktoré sú sprevádzané zvýšením hladín CK. Menej často sa vyskytne rhabdomyolýza a zlyhanie obličiek (26). Wiklund a spol. (47) v multicentrickej štúdií sledovali 240 pacientov liečených pravastatínom, gemfibrozilom, alebo ich kombináciou počas 12 týždňov. V skupine s kombinovanou liečbou boli dvaja pacienti vyradení zo štúdie pre asymptomatické zvýšenie CK. Závažné formy myopatie sa nevyskytli. Fusella a Strosberg (13) publikovali prípad pacienta s polymyozitídou v remisii, u ktorého dva mesiace po zavedení liečby gemfibrozilom sa objavil raš, výrazné svalové slabosti, horúčka, leukocytóza a takmer trojnásobné zvýšenie hladín CK. Po vyne-

chaní gemfibrozilu z liečby a zvýšení dávky kortikoidov ustúpili klinické symptómy ustúpili a hladiny CK sa normalizovali.

Pri kombinovanej liečbe lovastatínu s gemfibrozilom sa myopatie pozorovali u 5 % pacientov. Ak sa však kombinuje lovastatín s imunosupresívami, najčastejšie cyklosporínom A, výskyt myopatií sa zvýši až na 30 % (16). Vo väčšine takýchto prípadov má myopatia závažný priebeh, pričom aj hladiny CK sú oveľa vyššie ako pri monoterapii. Relatívne často sa vyskytuje rhabdomyolýza a zlyhanie obličiek, najmä u pacientov po transplantácii srdca (8, 10, 28). V histopatologickom obraze biopsických vzoriek z postihnutého svalu sa zisťuje atrofia, nekroza a degeneratívne zmeny svalových vlákien, ale ani v jednom prípade sa nedokázali zápalové zmeny (16, 31). Hypolipidemikami navodená myopatia ustupuje o niekoľko dní až týždňov po vynechaní príslušných liekov.

Približne 30 % lovastatínu sa absorbuje v tenkom čreve a prechádza do pečene a iba 5 % z absorbovaného preparátu sa dostane do systémovej cirkulácie. Ak sú porušené hepatálne funkcie cyklosporínom A, potom vyššie hladiny cirkulujúceho lovastatínu môžu narušiť stabilitu membrán svalových buniek a zapríčiniť vyplavenie enzýmov a v konečnom dôsledku rhabdomyolýzu (8). Zmeny sa dávajú do súvislosti s nahromadením membránového glykoproteínu, oxidoredukčným reakciám v respiračnom refazci mitochondrií alebo regulácii replikácie DNA. Tieto nálezy svedčia o tom, že lovastatín je mierne toxický a abnormality v svaloch sa nevzťahujú k imunitným mechanizmom (48).

Aj samotné preparáty kyseliny nikotínovej alebo v kombinácii s iným hypolipidemikom zapríčínujú myopatiu (6, 24, 28, 33). Výskyt je však nižší ako pri liečbe ostatných preparátov. Kombinácia lovastatínu a kyseliny nikotínovej spôsobuje svalový syndróm v 2 % (41).

Myalgie a zvýšenie hladiny CK sa niekedy vyskytujú pri liečbe clofibrátom (19, 23, 38). Najčastejším klinickým symptómom sú výrazné myalgie proximálnych svalových skupín končatín, svalov lumbosakrálnej oblasti a môžu sa vyskytovať aj svalové slabosti. EMG záznam nepreukazuje zmeny charakteristické pre zápalové postihnutie svalov. Zápalové infiltráty v biopsických vzorkách sa nepreukázali (37). Chronická renálna insuficiencia sa považovala za možný patogenetický faktor v niektorých prípadoch clofibrátom navodenej myopatie pre interferenciu pri vylučovaní lieku. Presný patomechanizmus sa však doteraz nevysvetlil. Clofibrátom indukovaná myopatia sa manifestuje po 36 hodinách až dvoch rokoch od začatia liečby.

2. LIEKMI INDUKOVANÝ LUPUS-LIKE SYNDRÓM

V súvislosti s užívaním lovastatínu sa objavili správy o výskute lupus-like syndrómu. Ahmad (1) uvádza pri liečbe lovastatínom dvoch pacientov s polyartritídou, pozitívnou antinukleárnymi protilátok, leukopéniou a zvýšenou

sedimentáciou erytrocytov. U jedného z nich sa detegovali antihistónové protilátky. Terapia lovastatínom bola ukončená u oboch pacientov. Počas 7 dní sa podával prednizón v dávke 20 mg. Pri kontrolnom vyšetrení sa konštatoval kompletný ústup symptómov a a vymiznutie autoprotilátok.

Clofibrátom indukovaný lupus-like syndróm sa zaznamenal len u jedného pacienta po 2-ročnom trvaní liečby (18). V klinickom a laboratórnom náleze sa zistili artralgie, horúčka, anorexia, chudnutie, celková nevoľnosť, zvýšené hodnoty FW, leukopénia a pozitívita antinukleárných protilátok. Dva týždne po ukončení liečby clofibrátom symptómy ustúpili. Laboratórne parametre sa normalizovali a antinukleárne protilátky vymizli pri kontrole o 6 týždňov neskôr.

LITERATÚRA

- Ahmad, S.:** Lovastatin-induced lupus erythematosus. *Arch Intern Med*, 151, 1991, s. 1667–1668.
- Bardin, T., Kuntz, D.:** Primary hyperlipidemias and xanthomatosis. S. 27.1–27.4. In: Klippel, J.H., Dieppe, P.A. (Eds.): *Rheumatology*. St. Louis, Mosby 1995.
- Brown, M.S., Goldstein, J.L.:** Teaching old dogmas new tricks. *Nature*, 330, 1987, s. 113–114.
- Brusco, O.J., Howard, R.P., Jarman, J.B., Furman, R.H.:** Osseous xanthomatosis and pathologic fractures in familial hyperlipemia (hypertriglyceridemia). Observations during chlorophenoxyisobutyrate, estrogen and androgen therapy. *Amer J Med*, 40, 1966, s. 477–484.
- Buckingham, R.B., Bole, G.G., Bassett, D.R.:** Polyarthrititis associated with type IV hyperlipoproteinemia. *Arch Intern Med*, 135, 1975, s. 286–290.
- Careless, D.J., Cohen, M.G.:** Rheumatic manifestations of hyperlipidemia and antihyperlipidemia drug therapy. *Semin Arthritis Rheum*, 23, 1993, s. 90–98.
- Carroll, G.J., Bayliss, C.E.:** Treatment of the arthropathy of familial hypercholesterolemia. *Ann Rheum Dis*, 42, 1983, s. 206–209.
- Corpier, C.L., Jones, P.H., Suki, W.N., Lederer, E.D., Quinones, M.A., Schmidt, S.W., Young, J.B.:** Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients. *J Amer med Ass*, 260, 1988, s. 239–241.
- Češka, R., Šobra, J.:** Indikace a možnosti medikamentózní léčby hyperlipoproteinémií. *Remedia*, 2, 1992, s. 91–94.
- East, C., Alivizatos, P.A., Grundy, S.M., Jones, P.H., Farmer, J.A.:** Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. *New Engl J Med*, 318, 1988, s. 47–48.
- Fahey, J.J., Illinois, E., Stark, H.H.:** Xanthoma of the Achilles tendon. *J Bone Joint Surg*, 55-A, 1973, s. 1197–1211.
- Freiberg, R.A., Air, G.W., Glueck, Ch.J., Ishikawa, T., Abrams, N.R.:** Multiple intraosseous lipomas with type-IV hyperlipoproteinemia. *J Bone Joint Surg*, 56-A, 1974, s. 1729–1732.
- Fusella, J., Strosberg, J.M.:** Polymyositis exacerbated by gemfibrozil. *J Rheumatol.*, 17, 1990, s. 572.
- Gerster, J.C., Hauser, H., Fallet, G.H.:** Xeroradiographic techniques applied to assesment of Achilles tendon in inflammatory or metabolic diseases. *Ann Rheum Dis*, 34, 1975, s. 479–488.
- Glueck, Ch.J., Levy, R.I., Fredrickson, D.S.:** Acute tendinitis and arthritis. A presenting symptom of familial type II hyperlipoproteinemia. *J Amer med Ass*, 206, 1968, s. 2895–2897.
- Goldman, J.A., Fishman, A.B., Lee, J.E., Johnson, R.J.:** The role of cholesterol-lowering agents in drug-induced rhabdomyolysis and polymyositis. *Arthritis Rheum*, 32, 1989, s. 358–359.
- Goldman, J.A., Glueck, Ch.J., Abrams, N.R., Steiner, P., Herman, J.H.:** Musculoskeletal disorders associated with type-IV hyperlipoproteinaemia. *Lancet*, 1972, s. 449–452.
- Howard, E.J., Brown, Sh.M.:** Clofibrate-induced antinuclear factor and lupus-like syndrome. *J Amer med Ass*, 226, 1973, s. 1358–1359.
- Kanterewicz, E., Sanmartí, R., Riba, J., Trias, I., Autonell, J., Brugués, J.:** Bezafibrate induced rhabdomyolysis. *Ann Rheum Dis*, 51, 1992, s. 536–538.
- Khachadurian, A.K.:** Migratory polyarthrititis in familial hypercholesterolemia (type II hyperlipoproteinemia). *Arthritis Rheum*, 11, 1968, s. 385–393.
- Klemp, P., Halland, A.M., Majoos, F.L., Steyn, K.:** Musculoskeletal manifestations in hyperlipidaemia: a controlled study. *Ann Rheum Dis*, 52, 1993, s. 44–48.
- Koch, H.J., Lewis, J.S.:** Hyperlipemic xanthomatosis with associated osseous granuloma. A clinical report. *New Engl J Med*, 255, 1956, s. 387–393.
- Langer, T., Levy, R.I.:** Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *New Engl J Med*, 279, 1968, s. 856–858.
- Litin, S.C., Anderson, C.F.:** Nicotinic acid-associated myopathy: a report of three cases. *Amer J Med*, 86, 1989, s. 481–483.
- Mabuchi, H., Tatami, R., Haba, T., Ueda, K., Ito, S., Kametani, T., Koizumi, J., Miyamoto, S., Ohta, M., Takeda, R., Takegoshi, T., Takeshita, H.:** Achilles tendon thickness and ischemic heart diseases in familial hypercholesterolemia. *Metabolism*, 27, 1978, s. 1672–1679.
- Marais, G.E., Larson, K.K.:** Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. *Ann Intern Med*, 112, 1990, s. 228–230.
- Mathon, G., Gagné, C., Brun, D., Lupien, P.J., Moorjani, S.:** Articular manifestations of familial hypercholesterolemia. *Ann Rheum Dis*, 44, 1985, s. 599–602.
- Norman, D.J., Illingworth, D.R., Munson, J., Hosenpud, J.:** Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant patient receiving lovastatin. *Letter. New Engl J Med*, 318, 1988, s. 46–47.
- Ondrašík, M., Siťaj, Š., Hüttl, S., Kopecký, Š.:** Mutilujúca osteoartrópatia s hyperlipoproteinémiou IV. typu. *Fysiat. Věstn.*, 55, 1977, s. 329–336.
- Palmer, A.K., Hensinger, R.N., Costenbader, J.M., Bassett, D.R.:** Osteonecrosis of the femoral head in a family with hyperlipoproteinemia. *Clin. Ortop. Rel. Res.*, 1981, s. 166–171.
- Pierce, L.R., Wysowski, D.K., Gross, T.P.:** Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *J Amer med Ass*, 264, 1990, s. 71–75.
- Pullmann, R.:** Vyšetrenia lipoproteínov. S. 69–102. In: Dzúrik, R. a spol. (Eds.): *Štandardná klinickobiochemická diagnostika*. Martin, Osveta 1996.
- Reaven, P., Witztum, J.L.:** Lovastatin, nicotinic acid and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*, 109, 1988, s. 597–598.
- Resnick, D.:** Lipidoses, histiocytoses, and hyperlipoproteinemias. S. 2405–2458. In: Resnick, D., Niwayama, G. (Eds.): *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia, W.B. Saunders company 1988.

35. **Rimon, D., Cohen, L.:** Hypercholesterolemic (type II hyperlipoproteinemic) arthritis. *J Rheumatol*, 16, 1989, s. 703–705.
36. **Rooney, P.J., Third, J., Madkour, M.M., Spencer, D., Dick, W.C.:** Transient polyarthritis associated with familial hyperbetalipoproteinemia. *Q J Med*, 47, 1978, s. 249–259.
37. **Rush, P., Baron, M., Kapusta, M.:** Clofibrate myopathy: a case report and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 15, 1986, s. 226–229.
38. **Rumpf, K.W., Albers, R., Scheler, F.:** Clofibrate-induced myopathy syndrome. *Lancet*, i, 1976, s. 249–250.
39. **Siegelman, S.S., Schlossberg, I., Becker, N.H., Sachs, B.A.:** Hyperlipoproteinemia with Skeletal Lesions. *Clin Orthop Rel Res*, 87, 1972, s. 228–232.
40. **Shapiro, J.R., Fallat, R.W., Tsang, R.C., Glueck, Ch.J.:** Achilles Tendinitis and tenosynovitis. A diagnostic manifestation of familial type II hyperlipoproteinemia in children. *Amer J Dis Child*, 128, 1974, s. 486–490.
41. **Shetty, H.G.M., Routledge, P.A.:** Adverse effects of hypolipidemic drugs. *Adv Drug Rect Bull*, 142, 1990, s. 532–535.
42. **Schumacher, H.R., Michaels, R.:** Recurrent tendinitis and achilles tendon nodule with positively birefringent crystals in a patient with hyperlipoproteinemia. *J Rheumatol*, 16, 1989, s. 1387–1389.
43. **Šilinková, E., Balcar, V., Šobra, J.:** Rentgenový obraz měkkých částí u xanthomatosy. *Čs. Radiol.*, 26, 1972, s. 265–270.
44. **Šobra, J.:** Dědičné poruchy metabolismu lipoproteinů. S. 235–279. In: Hyánek J. a spol. (Eds.): Dědičné metabolické poruchy. Základní biochemické, klinické a genetické aspekty. Praha, Avicenum 1991.
45. **Tobert, J.A., Shear, C.L., Chremos, A.N. a spol.:** Clinical experiences with lovastatin. *Amer J Cardiol*, 65, 1990, s. 23F–26F.
46. **Van Kerkhove, H.:** Oligoarthritis et hyperlipoprotéinémie (type III). *J Belg Rhum Méd Phys*, 26, 1971, s. 45–52.
47. **Wiklund, O., Angelin, O., Bergman, M., Berglund, L., Bondjers, G., Carlsson, A. a spol.:** Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Amer J Med*, 94, 1993, s. 13–20.
48. **Zuckner, J.:** Drug-induced myopathies. *Semin Arthritis Rheum*, 19, 1990, s. 259–268.

Do redakcie došlo 1.6.1998.

Adresa autora: MUDr. M. Kovalančík, CSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

FYZIOLOGIE A LÉČEBNÁ REHABILITACE MOTORIKY ČLOVĚKA

S. TROJAN, R. DRUGA, J. PFEIFFER, J. VOTAVA

Praha, Grada Publishing 1996, formát B5, väzba V2, 6 tabuliek, 118 čiernobielych obrázkov, 180 strán.

Autori si vytýčili náročný cieľ — zhrnúť poznatky o centrálnom riadení činnosti pohybového systému a informovať o možnostiach odstránenia, prípadne zmiernenia jeho porúch metódami liečebnej rehabilitácie. Na napísanie knihy spolupracovali významní odborníci z oblasti teórie i klinickej praxe, čo sa prejavilo v šírke záberu, ktorý kniha pokrýva. Kniha sa začína teoretickou časťou, v ktorej autori približujú teóriu motoriky (reflex, činnosť nervovej bunky, synapsy) a centrálné mechanizmy riadenia motoriky (senzomotorika, motorický systém polohy a vôľového pohybu). V ďalšej časti knižky je najskôr všeobecná časť o pohybovej sústave z klinického hľadiska (prístrojové vyšetrenie pohybovej sústavy človeka, reflexy) a potom špeciálna časť — funkčné poruchy, centrálna paréza — spasticita, extrapyramídové syndrómy, mozočkový syndróm, vestibulárny syndróm, spinálna ataxia, paréza periférneho neurónu. V po-

slednej časti sa autori zaoberajú možnosťami liečebnej rehabilitácie detí s poruchou centrálného motoneurónu. Táto časť je praktickým návodom, ktorý usmerňuje lekára v otázke, či ordinovať liečebný telocvik, aké rehabilitačné postupy odporučiť, aké vyšetrenia urobiť. Autori uvádzajú aj princípy Vojtovej metódy reflexnej lokomocie, metodiky manželov Bobathových a metodiky profesora Tardieu.

V teoretickej i klinickej časti knihy sú veľmi názorné čiernobiele obrázky, ktoré majú vysokú informačnú hodnotu.

Kniha je určená nielen lekárom, ktorí sa zaoberajú poruchami hybnosti, ale aj ďalším odborníkom a osobám, ktoré sa s touto problematikou stretávajú. Kniha prináša množstvo nevyhnutných základných poznatkov a informácií, ktoré sú potrebné pri rehabilitácii postihnutých osôb, resp. pri organizácii rôznych rekondičných pobytov.

M. BERNADIČ