

DNA

MUDr. Vladimír Růžička

Revmatologická ambulance, SPEA s.r.o. Olomouc

Dna patří mezi nejstarší onemocnění lidstva, o kterém existují již zprávy ze starověku, zejména však z posledních dvou století. Následující přehled zahrnuje novodobou epidemiologii i moderní poznatky o metabolismu kyseliny močové v organismu, etiopatogenetické souvislosti, patologicko-anatomický obraz i kliniku. Prezentuje i mimokloubní komplikace provázející dnu, vyšetřovací metody, diagnostická kritéria, klasifikaci onemocnění i léčebné možnosti.

Klíčová slova: dna, kyselina močová, diagnostika, léčba.

GOUT

Gout belongs to the oldest diseases of the mankind. There are some reports existing already in the ancient, but most of them are from last two centuries. The following overview includes current epidemiology and modern knowledge of uric acid metabolism, etiopathogenetic correlations, pathology and clinical features. The article also presents extraarticular complication, associated with gout, investigating methods, diagnostic criteria, classification of the disease and the treatment.

Key words: gout, uric acid, diagnosis, treatment.

Stručná charakteristika dny (arthritis urica)

Jde o metabolické onemocnění, které se projevuje zvýšenými hodnotami kyseliny močové v séru a atakami akutní artritidy. Často se objevují trvalé změny na kloubech. Chorobu provází různorodé mimokloubní příznaky.

Historie onemocnění

Dna byla známa již ve starověku. První popis nemoci pochází ze starověkého Řecka od Hippokrata (460–377 před Kr.). Podrobnější popis nemoci podal anglický lékař Sydenham (1624–1689), který sám dnou trpěl. Nemoc byla velmi rozšířena zejména v 18. a 19. století mezi majetnými vrstvami obyvatelstva.

Moderní historie dny začala pracemi Garroda (1819–1907), který charakterizoval dnu jako nemoc z ukládání krystalů a zavedl murexidovou zkoušku. Identifikaci krystalů pomocí polarizačního mikroskopu provedli v r. 1961 McCarty a Hollander.

Epidemiologie

V poslední době se výskyt dny neustále zvyšuje především v zemích s vysokou životní úrovní a nadměrnou výživou. Kolísá v populaci kolem 1 % (0,65 SRN, 1,5 % USA).

Asi u 90 % nemocných jde o dnu primární, která je vrozenou metabolickou poruchou purinů. Postihuje v 90 % muže a v 10 % ženy. Průměrný věk při začátku onemocnění je 40 let u mužů a 55 let u žen. Tento pohlavní rozdíl se vysvětluje sníženými hladinami 17-beta-estradiolu a zvýšeným poměrem testosteronu a 17-beta-estradiolu. Tato hormonální nerovnováha pravděpodobně ovlivňuje syntézu purinů de novo.

Jako kritérium horní hranice urikemie se uvádí u mužů hodnota 416 $\mu\text{mol/l}$ a u žen 350 $\mu\text{mol/l}$. Tyto údaje však v populacích značně kolísají. Výskyt dny stoupá se zvyšující se urikemií. Jen asi 2,8 % dnových záchvatů vznikne při normální urikemii, při urikemii nad 600 $\mu\text{mol/l}$ je téměř 90 % dnových záchvatů.

Asi v 10 % onemocnění jde o dnu sekundární, kdy je znám pravděpodobný mechanismus vedoucí k hyperurikemii.

Nejčastější příčiny sekundární dny

- Nadprodukce kyseliny močové:
 - myeloproliferativní onemocnění (např. polycythaemia vera)
 - léčba zhoubných nemocí
 - hemolýza
 - Gaucherova nemoc.
- Porucha renální eliminace:
 - diuretika a jiné léky (např. malé dávky salicylátů)
 - otrava olovem
 - chronická renální insuficience
 - myxedém
 - laktátová acidóza.

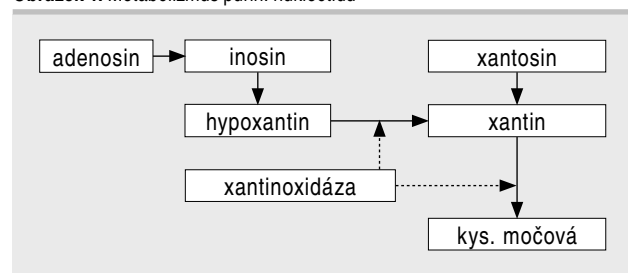
Metabolismus kyseliny močové

Kyselina močová je konečným degradačním produktem purinů v lidském organismu. Vzniká ze tří zdrojů:

- z nukleotidů v potravě
- z rozpadu tkáňových nukleoproteinů
- syntézou de novo z glycinu a jiných organických sloučenin.

Nejdůležitějšími sloučeninami jsou 5-fosforibozyl-1-pyrosulfát, který je vstupní sloučeninou celé metabolické cesty, a kyselina inozinová. Ta může být konvertována na purinové báze a začleněna do nukleových kyselin, nebo je dále degradována přes hypoxantin a xantin na kyselinu močovou (obrázek 1). Tuto reakci katalyzuje enzym hypoxantinguaninfosforibozyltransferáza, která umožňuje oboustranný průběh reakce.

Obrázek 1. Metabolismus purin. nukleotidů



ce a zajišťuje funkci zpětnovazebních mechanismů. Jeho chybění znemožňuje zpětnou přeměnu hypoxantinu na kyselinu inozinovou a vede ke značnému zvýšení produkce urátů. Při kompletním defektu enzymu vzniká Leschův-Nyhanův syndrom. Jde o recesivně dědičné onemocnění vázané na pohlaví s mentální retardací, spasticitou, urolithiázou a dnovou artritidou končící selháním ledvin.

Parciální defekt enzymu se předpokládá u některých familiárních forem dny s manifestací v mladém věku. Kromě defektu tohoto enzymu byla ještě nalezena snížená aktivita enzymu adeninfosforibozyltransferázy, který normálně katalyzuje přeměnu adeninu na adenylou kyselinu. Třetím enzymovým defektem je naopak zvýšená aktivita enzymu fosforibozylpyrofosfátsyntetázy, která vede ke zvýšené inkorporaci základní sloučeniny a k hyperaktivitě celého metabolického řetězce.

Celkový pool kyseliny močové v organizmu je 1 000 mg. Jedna třetina je vylučována trávicím ústrojím a dvě třetiny ledvinami. V ledvinách dochází k téměř 100 % glomerulární filtraci kyseliny močové, kromě minimálního množství vázaného na plazmatické proteiny. V proximálním tubulu je téměř 99 % zpětně resorbováno aktivně. V další části nefronu dochází k aktivní sekreci asi 50 % resorbovaného množství. V distálním tubulu se zpětně resorbuje 80 % kyseliny močové, což vede k dennímu vyloučení asi 600 mg kyseliny močové.

Asi u 70 % nemocných s primární dnou je příčinou hyperurikemie porucha ledvinového vylučování kyseliny močové, v 10-30 % případů se vyskytuje nadprodukce. Asi u 50 % nemocných je popisován zvýšený příjem potravou. Často se však kombinuje víc faktorů.

Genetické faktory

Dle různých autorů rodinný výskyt kolísá mezi 6-80 % (v Anglii a Dánsku asi 40 % výskytu dny). Způsob dědičnosti je popsán jen u některých vzácnějších forem s vrozeným enzymovým defektem. Genetická kontrola metabolismu kyseliny močové není v současné době známa.

Etiopatogenetické souvislosti

Hyperurikemie je považována za podmínku vzniku dny, přesto však většina lidí s hyperurikémií nikdy dnu nedostane. Předpokládá se multifaktoriální příčina vzniku dnové ataky.

Při urikemii nad 400 $\mu\text{mol/l}$ je kyselina močová za určitých podmínek schopna vyvolat zánětlivou klinickou dnovou ataku. Příčinou může být určitá interakce urátů a chrupavky, mechanické faktory, nižší teplota, změny pH, drobná mikrotraumata atd.

Vývoj zánětu je nejlépe popsán u akutní dnové artritidy, kdy jsou přítomny krystaly natriumurátu v kloubních tkáních. Krystaly mohou vznikat akutní krystalizací, nebo mohou být uvolňovány z depozit v chrupavce, kosti a šlachách. Většina autorů považuje druhý způsob za důležitější.

Zpočátku dochází k obalení krystalů bílkovinou, převážně IgG. Takto obalený krystal může vyvolat zánětlivou reakci tak, že:

- přímo aktivuje některé proteiny enzymové systémy

- po kontaktu s membránou buněk mění jejich metabolismus a vede k uvolňování zánětlivých mediátorů
- podléhá fagocytóze polymorfonukleárními leukocyty.

Nakonec dochází k zánětlivým reakcím včetně vazodilatace a infiltrace buňkami. Zánětlivé mediátory (histamin, kininy a prostaglandiny) mají stejně důležitou roli jako u jiných zánětů, z buněk synoviální výstelky se tak uplatňují lyzozomové proteázy, TNF-alfa, interleukiny, zejména IL-1.

Patologicko-anatomický obraz

Akutní dna je charakterizována přítomností urátových krystalů v synoviální tekutině, které jsou často fagocytovány polymorfonukleáry. Synovialis prokazuje známky akutní zánětlivé reakce s polymorfonukleáry infiltrujícími membránu.

Dnavý tofus obsahuje množství krystalů urátu sodného, které jsou radiálně uspořádány, uprostřed je matrix, zatím zcela přesně nedefinována - obsahuje lipidy, glykosaminoglykany a méně imunoglobulinů. Tofy rostou radiálně, jsou ohraničovány prstencem zánětlivých buněk, obrovských buněk a fibrózou. Na povrchu chrupavky jsou depozita urátů, taktéž v chrupavce samé a v synovialis. Velká depozita jsou ohraničována chronickou zánětlivou tkání, která formuje panus na povrchu chrupavky. Tofy mohou rozrušit subchondrální kost.

Klinický obraz

Onemocnění probíhá ve čtyřech základních stadiích:

1. období symptomatické hyperurikemie
2. akutní dnavý záchvat
3. interkritické období
4. chronická tofózní dna.

Ad 1. Období asymptomatické hyperurikemie je období zvýšené hladiny kyseliny močové v krvi bez vzniku artritidy, tofů a ledvinové koliky. Je dlouhodobé, u některých osob i doživotní, aniž dojde ke vzniku artritidy či urátové lithiázy.

Ad 2. Akutní dnavá artritida. Příčinou může být interkurtní onemocnění, chirurgický zákrok, trauma, psychický stres nebo exces v jídle či konzumaci alkoholických nápojů. Často však vznikne bez zřejmé příčiny. Někdy pacienti popisují určité prodromy, jako je celková nevolnost, pocity napětí, předrážděnost či pachuť v ústech. Typický je náhlý začátek v časných ranních hodinách, kdy je nemocný vzbuzen krutou bolestí. Téměř v 90 % je první ataka monoartikulární (v 70 % MTP kloub palce nohy - podagra) při recidivách bývá postižení polyartikulární (kolena, hlezna, drobné klouby nohou, na rukou minimálně). Kloub je silně oteklý, zarudlý, horký a extrémně palpačně citlivý, kůže je napjatá, lesklá. Zarudnutí se může šířit do okolí a připomínat flegmonu. Někdy po odeznění dochází k deskvamaci pokožky nad kloubem. Bývájí i příznaky celkové, jako je teplota, vyšší sedimentace či zvýšení reaktantů akutní fáze. Bolest a otok je největší první den, pak již intenzita příznaků klesá. Menší záchvaty trvají hodiny až dva dny, průměrně kolem 10 dnů, někdy však až 6 týdnů. Pak dojde k úplnému uzdravení a nástupu symptomatického interkritického období. V pozdějších stadiích nemoci již nemusí být uzdravení úplné a nemoc přechází do stadia chronické dny.

Ad 3. Interkritické období. Jsou to intervaly mezi akutními dnavými atakami. Trvají asi 6–24 měsíců. Jsou však nemocní, kteří mají pouze jeden dnavý záchvat jednou za život.

Ad 4. Chronická tofózní dna se projevuje tofy v kloubní chrupavce, subchondrální kosti, synoviální membráně, šlachách a jiných měkkých částech. Vzniká v průběhu 10 let po první dnavé artritidě s širokým rozmezím 3–40 let. Rychlost vzniku závisí na výši hyperurikemie.

Tofy se vyskytují nejčastěji v oblasti kořenového kloubu palce nohy, dále na ušních boltcích, loktech, na extenzorových částech drobných kloubů rukou, Achillově šlaše, méně často na očních víčkách, penisu, jazyku, plicích, střevě či jiných orgánech. Tofózní stadium na prstech rukou je spojeno s polyartikulární destruktivní artritidou, která může připomínat revmatoidní artritidu. Bývá bolest a ranní ztuhlost, někdy marginální eroze jako výraz chronické synovitidy. Sekundární změny mohou připomínat i osteoartrózu s rozvojem těžkých deformit až kloubních ankyloz.

Může dojít k exulceraci tofů s následným provalením hustých bělavých hmot navenek s nebezpečím sekundární infekce a zdoluhavým hojením.

Mimokloubní komplikace provázející dnu

1. Zvýšená tělesná hmotnost – u více než 20 % nemocných.
2. Arteriální hypertenze – asi u 60 % nemocných s primární dnou.

3. Tři základní typy nefropatií u dny:

- a) urolithiáza – u 10–25 % nemocných
 - b) intersticiální dnavá nefritida z ukládání krystalů natriumurátu v intersticiu ledvin a vznikem zánětlivých změn a renální hypertenze – u 20–40 % nemocných dnou
 - c) akutní selhání ledvin při akutní tubulární nekróze je vzácné – je spojeno s náhle vzniklou precipitací urátů v tubulech ledvin, vyskytuje se výlučně při radiační nebo chemoterapeutické léčbě lymfomů a leukemií.
4. Porucha metabolismu glycidů – v 10–15 %, v naší populaci v 17 % případů.
 5. Poruchy metabolismu lipidů – až v 84 % nemocných.
 6. Hepatopatie – až u 45 % pacientů.
 7. Ischemická choroba srdeční – až u 15 % pacientů s dnou.

Laboratorní vyšetření

Krystaly natriumurátu lze prokázat v polarizačním mikroskopu při vyšetření punktátu. V tofózním materiálu je možný chemický průkaz murexidovou zkouškou.

Synoviogram je zánětlivého charakteru se zmnožením leukocytů s převahou polymorfonukleárů (kolem 85%). Zvýšenou hladinu kyseliny močové je možno prokázat i ve výpotku.

Hyperurikemie je diagnostickým nálezem. Stanovujeme i stupeň vylučování kyseliny močové za 24 hodin – vylučo-

vání více než 3,16 mmol/24 hod je určující pro nadprodukcii urátů. Při zvýšení nad 6 mmol/24 hod lze již uvažovat o enzymovém defektu v metabolismu purinů. Při vylučování pod 1,8 mmol/24 hod mluvíme o tzv. hypoexkretorech, u nichž jde o poruchu eliminace kyseliny močové. U pacientů s normálním vylučováním kyseliny močové (1,8–3,6 mmol/24 hod) lze předpokládat kombinaci různých etiopatogenetických činitelů.

Rentgenový obraz

Na začátku onemocnění v akutním stadiu jsou postižené klouby bez rentgenologických změn. V pokročilém stadiu onemocnění je predilekčním místem postižení I. MTP kloubu. Postižení je asymetrické, polyartikulární. Tofy se mohou objevit kdekoliv, nejčastěji však na hřbetu nohy, na kotníku a extenzorových částech loketních kloubů. Kostní eroze jsou ostře ohraničené, jakoby vyražené průbojníkem. Nejsou však pro dnu typické, vyskytují se i u jiných onemocnění (např. u revmatoidní artritidy). Někdy se vyskytují marginální eroze obtížně rozlišitelné od erozí u revmatoidní artritidy jako výsledek chronické synovitisy. Kloubní štěrbiny mohou být zúženy, v okolí mohou být rozsáhlé osteolytické léze. Mohou se objevit deformity a subluxace rozsáhlými interartikulárními tofy a sekundární osteoartrózou. Kloubní destrukce může vést k ankylózám, někdy se vyskytují kalcifikace chrupavek, především vazivových, v kolenních kloubech a v zápěstí. V okolí bývá osteoporóza.

Diagnostika dny

K jisté diagnóze dny stačí průkaz urátových krystalů v synoviální tekutině, nebo nález tofu obsahujícího uráty.

Podle Deckera (Symposium WHO, New York) je možné dnu diagnostikovat, jestliže jsou splněna tato kritéria:

1. nález urátových krystalů v synoviální tekutině nebo
2. výskyt dvou nebo více příznaků níže uvedených:
 - a) ataka bolestivého otoku kloubu, která náhle začala a ustoupila do 1–2 týdnů
 - b) ataka popsaného otoku na I. MTP kloubu
 - c) bolestivý otok dobře reagující na kolchicin
 - d) tofy.

Podle kritérií Americké revmatologické společnosti (ARA) je možné považovat diagnostiku dny za jistou:

- I. a) při přítomnosti urátových krystalů v synoviální tekutině,
 - b) při přítomnosti urátových krystalů v tofech
- II. jestliže je přítomno šest z těchto kritérií:
 1. více jak jedna ataka akutní artritidy
 2. maximum kloubního zánětu první den artritidy
 3. mono- až oligoartikulární ataka
 4. jasné zarudnutí nad kloubem
 5. bolestivý otok v oblasti I. MTP (podagra)
 6. jednostranné postižení v oblasti I. MTP kloubu
 7. jednostranné postižení tarzálního kloubu
 8. přítomnost tofu
 9. hyperurikemie
 10. asymetrický otok kloubu bez rentgenologických změn
 11. negativní výsledek kultivace výpotku
 12. kompletní ukončení dnavé ataky.

Diferenciální diagnóza

Dnavou artritidu je nutno odlišit od ostatních nemocí, neboť záměna s jinými onemocněními může být pro nemocného nebezpečná (např. záměna se septickou artritidou).

Dnavý záchvat může imitovat i tzv. pseudodnavý záchvat při chondrokalcinóze. Na rozdíl od dny není atakován nikdy kořenový kloub palce nohy, nýbrž koleno, hlezno, zápěstí. Ve výpotku v polarizačním mikroskopu jsou průkazné krystaly kalciumpyrofosfátdihydrátu. Při výskytu migrující polyartritydly myslíme i na revmatickou horečku, v dospělosti na revmatoidní artritidu. Vzácněji je možno myslet i na začátek nemoci ze skupiny seronegativních polyartritid. Při krvácivých projevech je možná i hemofilická arthropatie. U traumatu zvažujeme traumatickou synovitisu. Chronická tofózní dna může imitovat i revmatoidní artritidu se záměnou za revmatické uzly. Rozlišení přinese někdy až excize z uzlu a průkaz depozit urátů.

Léčba

Dietní opatření. Vyloučit potraviny s vysokým obsahem purinů. Mazi ně patří vnitřnosti, silné masové vývary, zvěřina, luštěniny, kakao, sardinky. Nepít alkoholické nápoje. U nemocných s litiázou nebo při léčbě urikosuriky doporučujeme příjem tekutin – 2 litry denně. Při kyselé moči podáváme Alkalit. Další dietní opatření upravujeme dle dalších onemocnění (hypertenze, hyperlipoproteinemie, diabetes mellitus), je nutná redukce hmotnosti.

Medikamentózní léčbu dny lze dělit na léčbu akutního dnaveho záchvatu, na léčbu v interkritickém období a v době chronické tofózní dny.

Pro léčbu *akutního záchvatu* se již několik století používá kolchicin. Zdrojem kolchicinu je cibule ocún (*Colchicum autumnale*). Mechanismus účinku si dnes vysvětlujeme tak, že kolchicin inhibuje fagocytózu jehlicových krystalů. Změny tvaru leukocytů při fagocytóze jsou způsobeny mikrotubuly, jejichž tvorba je kolchicinem blokována. Proto klesá spotřeba ATP, glykolyza (tvorba mléčné kyseliny) je tlumena, hodnota pH opět stoupá a tím se dosáhne lepší rozpustnosti krystalů kyseliny močové. Kolchicin zabraňuje uvolňování chemotaktických působků. Limitujícím faktorem užití kolchicinu je vysoký výskyt gastrointestinálních příznaků, především průjmů, často ještě dříve než nastoupí vlastní protizánětlivý účinek. Při prvním záchvatu podáváme úvodní dávku 1 mg, pak 0,5 mg v intervalu dvou hodin až do dosažení úlevy nebo objevení se průjmů. Nepřekračujeme dávku 6 mg první den, pak s dávkou klesáme nebo ji vysazujeme. Kolchicin je možné podat také intravenózně (2 mg ve 20 ml fyziologického roztoku).

Nedojde-li k úlevě, podáváme 1 mg kolchicinu opakovaně po 6 hodinách do celkové dávky 5 mg. Je nutná přísná intravenózní aplikace pro nebezpečí těžké nekrózy při parenterální aplikaci.

Další alternativou je podání indometacinu v úvodní dávce 50 až 75 mg, následuje 25–50 mg po čtyřech hodinách. Při špatné perorální toleranci je možné podat čípky. Možno užití i diklofenak sodný v tabletové, čípkové nebo injekční formě. U rezistentních případů lze podat steroidy celkově nebo intraartikulárně.

V době akutního záchvatu nikdy nezahajujeme hypourikemickou léčbu ani nezvyšujeme dávky antiuratik. Zavedenou hypourikemickou léčbu neměníme. Nepodáváme salicyláty. Kloub ponecháváme v klidu, vhodná je jeho zvýšená poloha a studené obklady.

V období interkritické a chronické dny indikujeme zavedení hypourikemické léčby dle Harta v těchto případech:

- častý výskyt akutních záchvatů
- výskyt komplikace hyperurikemie a dny
- vývoj tofů
- vznik hypertenze
- postižení ledvin
- nemocní s trvale vyšší hladinou kyseliny močové nad 600 $\mu\text{mol/l}$, kteří již prodělali záchvat, protože je u nich zvýšené riziko vzniku komplikací.

Literatura

1. Bošmanský K, Pullman R. Dna. Reumatologie v teorii a praxi. V. Osveta 1998: 339-380.
2. Karlson P, Gerok W, Gross W. Pathobiochemie. Academia Praha 1987: 144-147.

Dlouhodobá léčba je založena na dvou terapeutických přístupech. Prvním je úsilí zvýšit vylučování kyseliny močové močí. Látky této skupiny se zahrnují do skupiny tzv. urikosurik, kam patří benzbromaron (Normurat, Desuric). Druhým přístupem je útlum biosyntézy purinů de novo. Látky této skupiny se nazývají urikostatika. Dosud jediným užívaným lékem je alopurinol, který působí asi jako 50 % inhibitor xantinoxidázy.

Při rozhodování mezi alopurinolem a urikosurikem postupujeme takto: alopurinol je indikován u nemocných s výraznou nadprodukcí kyseliny močové. U těchto stavů jsou urikosurika kontraindikována. Naopak indikována jsou u nemocných, kde lze předpokládat poruchu renální eliminace kyseliny močové, tzv. hypoexkretorů. U normexkretorů bez renálního postižení můžeme zvolit jakýkoliv preparát.

3. Pavelka K, jr. Dna. Klinická revmatologie. Avicentrum 1990: 278-287.

4. Trnavský K. Kolchicin - jeden z nejstarších léků. Praktický lékař 2002; 82: 340-341.