

Københavns Universitet

Reumatologi

Af Asma Bashir, stud med

www.asmabashir.com



Indholdsfortegnelse

Generel Reumatologi

Undersøgelsesmetoder

Behandlingsprincipper

Degenerative Lidelser i Perifere Led

- *Osteoartrose (slidgigt, artrose)*

Nekroser i led

- *Necrosis capitis femoris/humeris (caputnekrose)*

Ryglidelser

- *Rygsmarter*
- *Degenerative ryg sygdomme*
 - Cervikal degenerativ lidelse*
 - Thoracalis degenerativ lidelse*
 - Lumbal degenerativ lidelse*
- *Morbus Scheuermann*
- *Udviklingsdefekter og abnorme bevægemønstre i columna*

Muskel- og senelidelser

- *Non-inflammatoriske reumatiske syndromer*

Inflammatoriske ledlidelser

- *Reumatoid arthrit (kronisk leddegigt)*
- *Spondylitis ankylopoietica (AS)*
- *Psoriasisartrit*
- *Reaktiv artrit*
- *Septisk artrit/bakteriel arthrit*
- *Infektøs spondylitis*
- *Febris rheumatic*
- *Virusarthrit*
- *Arthritis urica*
- *Pyrofosfatartropati*

Inflammatoriske bindevævssygdomme

- *Sjögrens syndrom*
 - *Systemisk lupus erythematosus (SLE)*
 - *Systemisk sklerose – sklerodermi*
 - *Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)*
-

Vaskulitter

- *Arteritis temporalis*
Polymyalgia rheumatica
 - *Polyarteritis nodosa*
 - *Mikroskopisk polyangiitis*
 - *Wegeners granulomatose*
 - *Churg-strauss syndrome*
 - *Schönlein-Henochs purpura*
-

Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 11: Reumatiske sygdomme

Medicinsk Kompendium Kapitel 26: Reumatiske sygdomme

Kirurgisk Kompendium Kittelbog s. 381-576

SLIDES fra forelæsninger og holdtimer

Gamle Eksamenssæts

Generel Reumatologi

Reumatologien beskæftiger sig med et bredt spektrum af sygdomme, hvis fælles kendetegn er at de involverer bevægeapparatet.

De hyppigst forekommende reumatiske sygdomme kan inddeles i følgende hovedgrupper:

- Primære degenerative sygdomme på led og bløddele
- Primære inflammatoriske lidelser f.eks. infektiøse, reaktive og krystalbetingede arthritter samt led- og bindevævssygdomme af ukendt ætiologi f.eks. reumatoid arthritis, psoriasisartropati, systemisk lupus erythematosus og vasculitissyndromer
- Metaboliske knoglesygdomme f.eks. osteoporose
- Ekstraartikulære reumatiske sygdomme f.eks. non-artikulær reumatisme eller bløddelgigt
- Bevægeapparatmanifestationer ved andre medicinske sygdomme f.eks. maligne og endokrine lidelser – *ikke beskrevet her*
- Hereditære bindevævssygdomme – *ikke beskrevet her*

Undersøgelsesmetoder

- Anamnese
 - Alder
 - Køn
 - Familiær forekomst – genetiske faktorer og miljøforhold
 - Co-morbiditet – visse reumatiske sygdomme er forbundet med ↑ forekomst af andre sygdomme f.eks. dermatomyositis (maligne sygdomme), RA (autoimmun thyroiditis), Sjögrens syndrom (malignt lymfom), behandling med alkylende cytostatika (sekundær leukæmi og blærecancer), arthritis urica (maligne lidelser og nyresygdomme) m.m.
 - Aktuel sygdom og symptomer
 - Ledstivhed
 - Ledhævelse
 - Sygdomsaktivitet
 - Funktionstab
 - Debutform – akut (infektiøs arthritis/krystalsynovitis) eller subakut (RA/SLE)
 - Udbredning:
 - Monoarthritis – involvering af 1 led (infektion, osteoartrose)
 - Oligoarthritis – involvering af få led (seronegativ spondyloartropati)

- Polyarthriti – involvering af mange led (reumatoid arthriti)

- Ledmanifestationer:

- Ømhede = smerter ved palpation
- Smerter = artralgi

Smerternes karakter, intensitet, varighed, udløsende og forværrende faktorer og evt. døgnvariation beskrives.

Er smerterne lokaliseret til et eller mange led, dvs. diffuse?

F.eks. funktionsrelaterede smerter er karakteriseret for osteoartrose.

Hvile- og funktionsrelaterede smerter ses ved inflammatoriske ledsygdomme

Natlige smerter forekommer ved RA, spondyliti ankylopoietica og osteoartrose

- Ekstraartikulære manifestationer:

- Træthed
- Vægttab
- Feber
- Ømhede
- Smerter
- Hævelse af seneskeder og bursae
- Myalgier
- Hud (vasculiti, psoriasis, blødninger)
- Slimhinder (ulcera)
- Øjne (conjunctiviti, episcleriti, scleriti, uveiti, retinainfarkt)
- Hjerter (pericarditi, myocarditi, endocarditi)
- Lunger (noduli rheumatici, alveoliti, fibrose)
- Pleura (ekssudat, noduli rheumatici)
- Periferer nervesystem (sensorisk/motorisk polyneuropati, mononeuriti multiplex)
- Central nervesystem (fokale og diffuse læsioner)
- Nyrer (glomerulonephriti, infarkter)
- Mavearmkanalen (infarkter i lever, milt og tarm)
- Karbane (sekundær vasculiti, Raynaud-fænomener)

- Medicin

- Sociale forhold

- Objektiv undersøgelse

- Bedømmelse af ledømhede, hævelse og funktion

- Undersøgelse af de enkelte led og ledomgivelser

- Fingrenes distale interfalangealled (DIP) – fleksion 0-80°
- Proximale interfalangealled (PIP) – fleksion 0-90°
- Metakarpofalangealled (MCP) – fleksion 0-90°
- Carpometacarpalled (CMC) – fleksion 0-45°, abduktion 0-40°, adduktion 0-20° og opposition 0-45°
- Håndled – bevægelse dorsalt/volart 60/80°, ulnar og radial fleksion 35/25°.

- Albueledet – fleksion 0-150°, ekstension 0-max 10°, supination/pronation 0-70°
 - Skulderledet – bevægeligheden i skulderen bestemmes af 3 led:
 - Sternoklavikulærledet, der især betinger klaviklens bevægelighed
 - Akromioklavikulærledet, der betinger scapulas rotation på thorax
 - Glenohumeralledet, hvori humerus bevæger sig i forhold til scapula.
Fleksion/ekstension 180/45°, abduktion 180°, indad- og udadrotation 70°
 - Hofteled – fleksion 0-120°, ekstension 0-20°, abduktion 0-50°, adduktion 0-30°, indad- og udadrotation 45°
 - Sacroiliacaled
 - Knæled – fleksion 0-135°
 - Ankelled – dorsalfleksion 20°, plantarfleksion 45°, inversion/eversion 30/20°
 - Metatarsofalangealled (MTP) – 1. MTP fleksion 0-35°, ekstension 0-70°. Øvrige MTP-led fleksion 0-35°
 - Rygundersøgelse
- Parakliniske undersøgelser
 - Klinisk-biokemiske analyser, antistofmålinger og bakteriologiske undersøgelser
 - Billeddiagnostiske undersøgelser
 - Arthroskopi
 - Vævsundersøgelser
 - Neurofysiologisk undersøgelse
 - Andre f.eks. lungefunktionsundersøgelse og endoskopier
 - Immunologiske undersøgelser
 - *Reumafaktorer* – autoantistoffer i serum rettet mod Fc-delen af IgG. Polyklonale og kan tilhøre alle immunglobulinklasser. Størst praktisk anvendelse har IgM-reumafaktor, der indgår i klassifikationskriterierne for RA.
 - *Anti-CCP* – rettet mod citrullinerede cykliske peptider. Påvises tidligt i sygdomsforløbet ved RA. Mere sensitiv og specifik end reumafaktoren
 - *Antinukleære antistoffer (ANA)* – rettet mod cellekernebestanddele, hyppigt fund ved systemiske bindevævssygdomme, ellers påvises ved inflammatoriske sygdomme, infektioner og maligne lidelser. Tilhører overvejende IgG-1 og IgG-3. De fleste kerneantistoffer er organ- og artspecifikke.
 - *Antistoffer mod DNA* – påvises hos 85-90 % af patienter med SLE
 - *Anti-neutrofilocyt cytoplasma antistof (ANCA)* – anvendes til diagnostik og monitorering af Wegeners granulomatose. 2 kliniske specificiteter: antistoffer rettet mod proteinase-3m (næsten altid ved Wegeners granulomatose (PR3)); og antistoffer rettet mod myeloperoxidase (ikke altid ved Wegeners granulomatose, men mikroskopisk polyangiitis (MPA))
 - *Fosfolipidantistoffer* – antistoffer rettet mod fosfolipider, forekommer overalt bl.a. i cellemembraner. Ca. 30 % af SLE-patienter har fosfolipidantistoffer og derfor ↑ risiko for tromboemboliske komplikationer og spontane aborter.

- *Urinundersøgelse* – indikation er at diagnosticere nyresygdom som led i de systemiske bindevævssygdomme (SLE, småkars vasculitis), kontrol under behandling med nefrotoksiske farmaka (guld, penicillamin) og udredning af komplicerede infektion.
- *Ledvæskeundersøgelse* – indikation ved mistanke om infektion, krystalarthritis og intraartikulær blødning:
 - Mikrobiologisk undersøgelse
 - Krystalundersøgelse
 - Leukocytal
- Biopsier
 - *Synovialisbiopsi* – ved mistanke om kronisk infektion f.eks. tuberkulose, synoviale tumorer, sarcoidose/amyloidose
 - *Hudbiopsi* – ved hudlæsioner f.eks. vasculitis, aflejrings sygdomme (amyloidose), SLE (aflejring af immunoglobuliner og komplement i den dermoepidermale overgang)
 - *Arterie temporalis biopsi* – ved mistanke om kæmpecellearteriitis
 - *Nyrebiopsi* – ved mistanke om glomerulonephritis f.eks. SLE og vasculitissyndromer
 - *Muskelbiopsi* – ved mistanke om dermato/polymyositis samt ved vasculitis
 - *Tarmbiopsi* – ved mistanke om Whipples sygdom og inflammatoriske tarmsygdomme, amyloidose og systemisk vasculitis
 - *Knoglemarvsbiopsi* – ved persisterende cytopeni. Ved mistanke om medikamentel-toksisk knoglemarvsdepression ved behandling af reumatiske sygdomme
- Billeddiagnostiske undersøgelser
 - Røntgenundersøgelse
 - CT-scanning
 - MR-scanning
 - UL-scanning
 - Knoglescintigrafi:
 - At påvise fokale patologiske forandringer i knogler og/eller led
 - Viser aktuel knogleomsætning – mineralisering af nydannet osteoid væv
 - Dual X-ray absorptiometri (DXA-scanning)
 - Neurofysiologisk undersøgelse
 - Arthroskopi

Behandlingsprincipper

Der er følgende behandlingsmetoder der er til rådighed:

- Patientinformation
- Medikamentel behandling

- Fysioterapi
- Ergoterapi
- Kirurgisk behandling
- Rehabilitering
- Revalidering
- Sjældent anvendte behandlinger f.eks. terapeutisk aferese og intravenøst immunoglobulin

De medikamenter, der er til rådighed for behandling af led- og bindevævssygdomme, er:

- *Analgetika*
 - *Paracetamol* 3-4 g dgl. Paracetamol er et svagt ikke-opioidt analgetikum, men er ikke effektivt hos alle. Endvidere er paracetamol, i modsætning til de øvrige ikke-opioide analgetika (NSAID), ikke antiinflammatorisk og er derfor ikke effektiv ved smerter relateret til inflammation end NSAID. Ingen bivirkninger. Ved indtagelse over 8 g → svær og letalt forløbende leverskade.
 - *Kodien* (svagtvirkende) – bivirkninger: dødsghed og obstipation
 - *Tramadol* (svagtvirkende) – en opioidlignende virkning på linie med Dextropropoxifen. Selektivt for μ -receptoren, hvor den er en svag agonist, hvilket formodentlig er årsagen til den mindre euforiske virkning end ved morfin. Den analgetiske virkning beror hovedsagelig på dannelsen af en aktiv metabolit (200 x moderstoffets affinitet) (omdannes af CYP450 systemet; 10 % af befolkningen er langsomme omdannere og har derfor mindre effekt af behandlingen). Virker også sekundær analgetika ved at inhibere serotonin og noradrenalin transporterer). Normaldosis er 50-100 mg x 3-4 dgl. Bivirkninger: kvalme, træthed og svimmelhed
 - I sjældne tilfælde *Dextropropoxifen* (svagtvirkende). Også analgetisk effekt ved muskuloskeletale smerter, der ikke eller kun i ringe omfang betinget af inflammation. Dosis < 400 mg.
 - *Morfin* tbl. 30 mg x 2 dgl. (hos ældre ↓ dosis). Kan anvendes som p.n. ved gennembrudssmerter.
 - *Fentanylplaster*
 - *Tricykliske antidepressiva* ved kroniske smerter eller neurogene smerter: Tbl. Amitriptylin er 25-75 mg nocte eller tbl. Imipramin 25 mg x 3/døgn. Neurogene smerter dæmpes bedst med de membranstabiliserende stoffer tbl. Carbamazepin 100-200 mg/døgn stigende til 600-800 mg/døgn eller tbl. Oxycarbamazepin 300 mg/døgn stigende til 900-1800 mg/døgn. Alternativ tbl. Gabapentin dosis 400 mg/døgn stigende til 1200 mg/døgn eller Pregabalin 50-100 mg x 3/døgn
- *Non-steroide antiinflammatoriske farmaka (NSAID)* – symptomlindrende ved akut eller kronisk inflammation, men ikke fjerner betændelsesårsag. Kemisk forskellige farmaka:
 - De klassiske NSAID (acetylsalicylsyre, ibuprofen etc.) virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og tromboseforebyggende, hvilket alt sammen tilskrives hæmmet syntese af prostaglandiner (PG) ved hæmning af enzymet cyklooxygenase (COX). Herved hindres den facilitering af transmissionen af nociceptive impulser, som PG forårsager på både spinalt og supraspinalt niveau, og i perifere væv forhindres PG-sensibilisering af nociceptorer. Den inflammatoriske effekt, igen pga. COX-hæmning, bidrager til ↓ nociceptoraktivitet og hermed smertelindring.
COX forekommer i 2 varianter:

- Cyklooxygenase-1 (COX-1) – regulerer den basale prostaglandinproduktion
- Cyklooxygenase-2 (COX-2) – induceres af bl.a. cytokiner til dannelse af proinflammatoriske prostaglandiner. Forbundet med en ↓ risiko for gastropati men forbundet med ↑ kardiovaskulær mortalitet → derfor mindre forbrug

De klassiske NSAID hæmmer begge COX, mens de nye (Rofecoxib (trukket tilbage) og Celecoxib) er mere eller mindre selektive COX-2 hæmmere. Selektive COX-2 hæmmere har ikke større antiinflammatorisk effektivitet, men påvirker ikke direkte trombocytfunktionen og syntese af protektive PG i ventriklen.

- Bivirkninger: 1/3 af patienter i fast klassiske NSAID-behandling får smerter i epigastriet og udvikler symptomer eller endoskopiske fund på NSAID-gastropati (ventrikel, duodenum og tyndtarm). Læsioner omfatter erosioner og ulcera, der kan medføre blødning og undertiden perforation. Det patologiske grundlag er hæmning af COX-1, der regulerer dannelsen af gastroprotektive PG. Potente COX-1-hæmmere = Acetylsalicylsyre og Fenylbutazon

Risikogrupper for udvikling af NSAID-gastropati er:

- Ældre personer > 65 år
- Tidligere ulcus-sygdom
- Magnylbehandling
- AK-behandling
- Samtidig glukokortikoidbehandling i store doser
- Alkohol- og tobaksforbrug

Problemet kan reduceres ved at eliminere risikofaktorer og anvende præparaterne i lavest mulig dosering og i kortest mulig tid. Protonpumpehæmmer eller Misoprostol (prostaglandin-analog) kan anvendes forebyggende.

Hæmnet tromboxansyntese i trombocytter medfører ↑ blødningstid, en langvarig effekt af ASA pga. irreversibel COX-1 hæmning.

Intolerance med symptomer som urtikaria eller astma skyldes, at COX-hæmning medfører ↑ syntese af leukotriener.

Ved påvisning af *Helicobacter pylori* suppleres med eradikationsbehandling.

Der ses ↓ nyrefunktion, ødemer og elektrolytforstyrrelser pga. den COX-1-hæmmende effekt af NSAID. Risikoen er størst ved nyresygdom og samtidig indgift af ACE-hæmmere. Det kan udløse akut nyresvigt.

Der er let ↑ risiko for kardial inkompensation hos patienter med hjertesygdom pga. ↑ vand- og natriumretention.

De vigtigste interaktioner ved NSAID-behandling er samtidig behandling med peroral AK-behandling (blødningsrisiko), p.o. antidiabetika (hypoglykæmi) og lithium (lithiumforgiftning).

- *Langsamt virkende antireumatiska (Slow Acting Anti-rheumatic Drugs (SAARD) eller Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs (DMARD) – angriber nøgleprocesser i den kroniske inflammation, hvorved efter uger eller måneder opnås klinisk og biokemisk respons hos 50-70 %. Ej muligt på forhånd at afgøre, hvilke patienter har gavn af hvilken behandling:*

- *Malariamidler Klorokin/Hydroxyklorokin* – anvendes ved RA og juvenil RA. Særligt velegnet ved SLE til behandling af led-, hud- og slimhindeproblemer og recidivprofylakse i inaktive faser af sygdommen.
Dosis 200-250 mg/døgn.
Mindre toksiske af alle DMARD midler.
Bivirkninger: retinopati (sjældent), akkomodationsbesvær, korneale aflejringer, kvalme, madlede, diare, hududslæt og hyperpigmentering på lysudsatte områder. Ej anvendes til gravide i reumatologisk regi og kontraindiceret ved psoriasis, der kan forværres.
- *Sulfasalazin* – behandling af aktiv RA, kronisk RA, ankyloserende spondylitis med perifer ledinvolvering og måske ved psoriatisk artropati. Kan anvendes ved graviditet.
Administreres som enterotabletter. Forbundet med færre gastrointestinale bivirkninger.
Initialt 0,5-1 g/døgn stigende med 0,5 g ugentligt til vedligeholdelsesdosis 1 g x 2-3/døgn.
De hyppigste bivirkninger: anoreksi og kvalme, gulfarvning af urin, reversible oligospermi, hududslæt, folatmangel (hyppigt) og granulocytopeni/agranulocytose (sjældent). Leverpåvirkning/hepatitis og fibroserende alveolitis (sjældent forekommende)
- *Natriumaurotiomalat* – behandling af RA og arthritis psoriatica. Stoffet administreres i.m. initialdosis 10 mg, efter en uge 20 mg og derpå 50 mg x 1/uge indtil en kumuleret dosis på omkring 1000 mg. Elimination overvejende renal
Bivirkninger: hududslæt, sjældne tilfælde svær, eksfoliativ dermatitis, metalsmag og aftøs stomatitis. Knoglemarvsdepression ses såvel under behandling og op til 1 år efter behandlingens ophør. Nefrotisk syndrom og nyreinsufficiens sjældent. Sjældne bivirkninger enterocolitis og polyneuropati.
- *Auranofin* – indeholder ca. 30 % kompleksbundet guld. Døgndosis er 6 mg.
Bivirkninger: diare → kan ende med seponering
- *D-penicillamin* – ved aktiv RA, ved sklerodermi.
Initialdosis 125-150 mg/døgn stigende med 3-4 ugers interval til 500-600 mg/døgn. Ved utilstrækkeligt effekt dosis øges til max 1000 mg/døgn. Ej bruges til gravide.
Bivirkninger: dyspepsi og smagsforstyrrelser (forsvinder ved fortsat behandling), trombocytopeni (hyppigst bivirkning), let proteinuri og autoimmune syndromer f.eks. lupuslignende sygdom, myasthenia gravis, Goodpastures syndrom (sjældne bivirkninger)
- *Methotrexat* – ved aktiv RA og arthritis psoriatica
Startdosis 7,5 mg/døgn. Hos de fleste effekt på doser mellem 7,5 mg og 20 mg/ugentligt.
Bivirkninger: anoreksi, kvalme, opkastninger og diare (ofte forbigående evt. dosisreduktion).
Tilskud af folinsyre 5 mg/ugentlig eller 1 mg/døgn undtagen på methotrexatdagen
Bivirkninger: myelosuppression og leverpåvirkning

- *Leflunomid* – behandling af aktiv RA hos voksne.
Initialdosis 100 mg/døgn i 3 dage, hvorefter 20 mg/døgn.
Antiinflammatorisk og erosionshæmmende effekt på linie med Methotrexat og Salazopyrin.
Bivirkninger: hypertension, gastrointestinale symptomer, et mindre uforklaret væggtab, hududslæt, stomatitis og let leukopeni. Graviditet og amning er kontraindiceret.
- *Azathioprin* – ved aktiv RA, SLE og vasculitissyndromer.
Hæmmer DNA-syntesen, hvilket er baggrunden for den cytostatiske effekt.
Bivirkninger: knoglemarvsdepression i form af neutropeni.
Behandlingen reduceres til ca. 25 % ved samtidig behandling med allopurinol, der hæmmer omsætningen af azathioprin og 6-mercaptopurin.
- *Cyklofosamid* – behandling af nekrotiserende vasculitissyndromer og SLE med involvering af nyrer og CNS. Stoffet er cytostatisk og rammer især prolifererende celler men også hvilende celler. Den cytostatiske effekt beror på indbygning af alkylradikaler i DNA og RNA.
- *Cyklosporin* – ved aktiv RA, i kombination med MTX og hydroxyklorokin samt ved vanskeligt behandlelig dermatomyositis/polymyositis.
Virker immunmodulerende især via T-cellepåvirkning. Kun beskedne knoglemarvstoksiske effekter.
Initialdosis 2,5-3,5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser, evt. stigende til max. 5 mg/kg/døgn.
- *Glukokortikoider* – en hurtigt nedsættende og bredt virkende antiinflammatorisk effekt. Både suppression af inflammationsmediatorer (proinflammatoriske og COX-2-afhængige prostaglandiner) og cellulære effekter (hæmning af makrofager og T-lymfocytter, rekruttering og redistribuering af polymorfkernede granulocytter).
Højdosisterapi (Prednisolon 1 mg/kg/døgn) er indiceret ved f.eks. kæmpecellearteriitis med kranieelle symptomer, andre vaskulitissygdomme og SLE. Der kan anvendes engangsdoser af Methylprednisolon 0,5-1,0 g iv evt gentaget hver eller hver anden dag op til x 3.
Prednisolon i ↓ dosering, dvs. 7,5 mg/døgn har både en generel synovitisdæmpende effekt ved RA og en hæmmende effekt på udviklingen af erosioner.
Intraartikulær glukokortikoidbehandling anvendes til patienter med synovitis i et eller få led. Dosis afhængig af leddets størrelse. Der bør gå mindst 2 uger før en ny steroidinjektion gentages i samme led. Intraartikulær steroidinjektion er indiceret ved en række forskellige sygdomme: RA, osteoartrose, krystalsynovitis, psoriatisk artropati, reaktive arthritter. Kan injiceres i bursae og senesker.
- *Biologiske farmaka* – omfatter monoklonale antistoffer, receptoranaloger eller receptorantagonister, der interfererer med nøgleprocesser i den immuninflammatoriske reaktion.
Størst erfaring med de TNF-hæmmende midler, infliximab, Etanercept og Adalimumab:
 - *Infliximab* – et monoklonalt kimært antistof, hvis Fc-del er human, men de variable regioner er murine. Det bindes specifikt til TNF- α i såvel opløselig som membranbundet form, hvorved TNF- α -effekterne hæmmes eller blokeres.

- *Etanercept* – en ren human, opløselig receptor analog, som er et fusionsprotein bestående af den ekstracellulære del af TNF-receptorproteinet og Fc-delen af humant IgG-1. Det hæmmer kompetitivt bindingen af TNF- α til membranreceptorer, hvorved den biologiske effekt nedsættes.
- *Adalimumab* – et rekombinant humant, monoklonalt antistof, som binder både opløseligt og membranbundet TNF- α .

Behandlingen er forbundet med \uparrow risiko for infektioner, som kan være alvorlige, undertiden med letalt forløb. Før iværksættelse af TNF-hæmmerbehandling screenes alle patienter for latent tuberkulose.

Non-farmakologiske behandling:

- *Fysioterapi* – at mindske og forebygge smerter, samt at bevare eller forbedre funktionen
- *Øvelsesterapi* – holdningskoordinerende øvelser, kropsbalanceøvelser, gangtræning, konditionstræning, koordinationsøvelser eller instruktion i skånende rygprogram med løfte- og bæreteknik.
- *Manual behandling* – at lindre smerter og fremme funktionen. Behandlinger kan inddeles i tre grupper:
 - *Bløddelsbehandling* – forskellige former for massage og neuromuskulære teknikker. Kontraindikationer er bagvedliggende infektioner og maligne lidelser.
 - *Mobilisering* – rytmiske, statiske eller momentvise procedurer inden for og ud over grænsen for et leds bevægelighed.
 - *Manipulation* – rytmiske, statiske eller momentvise procedurer inden for og ud over grænsen for et leds bevægelighed.
- *Adjuverende behandling* – varme og kolde pakninger anvendes undertiden som forbehandling til øvelsesterapi. Lokal afkøling til behandling af akutte skader i bevægeapparatet sammen med hvile, immobilisering og elevation (*Rest, Immobilisation, Cold, Elevation, RICE-princippet*). Lokal kredsløbinsufficiens og \downarrow sensibilitet kontraindicerer varmeterapi. Kuldebehandling (ispakning) må ikke anvendes ved vasospastiske tilstande og svær aterosklerose.
- *Transkutan nervestimulation (TENS)* – smertelindrende, til behandling af knogle- eller fantomsmerter. Behandlingen bygger på, at aktivitet i smerteførende nervetråde kan hæmmes ved stimulation af aktiviteten i ikke-smerteførende afferente nervetråde (gatekontrol smerteteorierne).
- *Ergoterapi* – at fremme og bevare patienternes muligheder for at kunne gennemføre funktioner trods funktionstab og aktivitetsbegrænsninger. Omfatter især information, individuelt tilpasset funktions- og færdighedstræning samt vurdering af behov for hjælpemidler og ledbeskyttelse.

Degenerative Lidelser i Perifere Led

Osteoartrose (slidgigt, artrose)

En mest almindelige ledsygdom i verden, som rammer hovedparten af befolkningen > 65 år og forekomsten stiger med alderen.

Artrose er en (ofte) ikke-inflammatorisk lidelse i synoviale led karakteriseret ved progredierende irreversibel degeneration af ledbrusk som initierer sekundære knogle- og synovialforandringer.

Radiologisk kendetegnes osteoartrose ved:

- Ledspalteforsnævring
- Sklerosering af subkondralt knoglevæv
- Knoglenyddannelse i ledrandene (osteofytter)
- Cystdannelse i lednært i knoglevæv.

Risikofaktorer er:

- Stigende alder – kvinder efter menopausen udviser en udtalt stigning i udvikling af artrose (menopausal hormonsubstitutionsterapi kan hæmme udvikling af knæartrose).
- Genetisk disposition – 1. gradsslægtninge til patienter med hånd og knæartrose har 2-3 x ↑ risiko for at få denne artroseform.
- Adipositas – ↑ risiko for udvikling af knæartrose. En direkte lineær relation mellem BMI og risiko for knæartrose
- Tidligere ledskafer – større traumer (frakturer i forskellige led, korsbånd- og menisk læsioner) og akkumulerede småtraumer kan fremkalde artrose
- Varig fejlbelastning af led – f.eks. erhvervsmæssige belastning, f.eks. repetitiv aktivitet øger risikoen
- Metaboliske sygdomme – hækromatose, Wilsons sygdom, kondrokalcinose, akromegali og diabetes mellitus
- Ledinflammation – f.eks. bakteriel arthrit og RA

Patogenesisen er ↑ produktion af proteolytiske enzymer og proinflammatoriske cytokiner, der bidrager til bruskegeneration og synovit i varierende grader. Den normale homogene overflade af ledbrusk fragmenteres og der dannes kløfter og ulcerationer og knoglen blottes. Kondrocytter syntetiserer og secererer matrixdegraderende enzymer (under indflydelse af IL-1 og TNF- α), der degraderer komponenter af den ekstracellulære matrix.

Mikroskopi: tab af kondrocytter og intercellulærsubstans, gør brusken mindre modstandsdygtig for tryk.

Makroskopisk: mat hyaline brusk pga. fibrillation, og revner i brusken. I forbindelse med biomekaniske fejlbelastninger kan dele af brusken i et område nedslides. Herved kommer ↑ tæthed af den underliggende knogle, trykket i knoglen stiger og lokal nekrose kan give cystdannelse. Senere i forløbet kommer randudbygning, osteofytose, langs leddets kant.

Symptomer:

- *Ledsmerter* – først smerter efter større anstrengelse. Senere belastningstriaden med igangsætningsmerter, som lindres ved let aktivitet, men forværres ved yderligere belastning. Ved fremskreden artrose hvilesmerter og natlige smerter.
- *Ledstivhed* – morgenstivhed
- *Bevægeindskrækning* – initial bevægelighed hæmmet af smerter, men efterhånden faktorer som skrumpling af ledkapsel og periartikulært væv (muskler, sener) samt osteofytose medfører yderligere bevægeindskrækning.
- *Skuren* – bevægelse i leddet i senere stadier giver følelig og hørlig skuren

- *Hævelse* – osteofytose kan i sig selv give en hård omfangsforøgelse af perifere led, men i perioder kan der komme vekslende grader af inflammation med periartikulært ødem og ansamling i leddene
- *Fejlstilling* – forårsaget af skævt slid på brusken
- *Funktionstab* – de ovenstående faktorer kan medføre ↓ funktion af leddet
- *Muskelatrofi* – ved længerevarende ↓ funktion

Kliniske fund:

- Ømhed
- Ledhævelse
- Instabilitet
- Muskelatrofi
- Funktionstab
- Fejlstilling

Differentialdiagnoser:

- Inflammatoriske ledsygdomme f.eks. monoarthritis, reumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica

Behandling:

- Patientinformation
- Livsstilsændringer f.eks. vægttab
- Træning – cykling, træning i vand (gerne i varmtvandsbassiner med dynamisk styrke- og udholdenhedstræning)
- Medikamental:
 - Simple analgetika (paracetamol og NSAID)
 - Morfika ved udtalte ledsmerter (hvile- og natsmerter)
 - Ved inflammation NSAID
Hos patienter med ↑ risiko for gastrointestinale komplikationer bør traditionelle NSAID kombineres med protonpump hæmmer evt. et COX-2 selektivt præparat.
 - Ved synovit med ansamling har intraartikulær injektion af glukokortikoid en god effekt.
- Kirurgi:
 - Ved vedvarende stærke smerter henvises til kirurgisk vurdering
 - Ved osteotomi gennemskæres knoglen, så belastninger overføres til sundere ledområder
 - Ved inforatio foretages udboring af smertende knoglecyster
 - Stivgørende artrodese har god smertelindrende effekt og anvendes primært ved artrose i 1. fingers rodled
 - Ved alloplastik indsættes kunstige ledkomponenter – knæprotese, hofteprotese

Nekroser i led

Necrosis capitis femoris/humeris (caputnekrose)

Nekroser i knogler ses oftest i caput femoris og til dels i caput humeri. Tilstanden er ofte en komplikation til frakturer eller medicinske lidelser, der kompromitterer blodforsyningen til området.

Hyppige årsager er alkoholmisbrug, højdosis prednisolonbehandling og lidelser, som hæmmer mikrocirkulation.

Symptomerne er smerter.

Diagnosen stilles ved røntgenundersøgelse, MR-scanning eller knoglescintigrafi.

Osteochondritis dissecans

Lokal nekrose i et område af ledfladen, som resulterer i løsning af et subkondralt knoglefragment.

Symptomerne er intermitterende smerter og aflåsning af knæet.

Ryglidelser

Rygsmarter

Ryggenerne i relation til den anatomiske udbredelse:

- Nakkesmerter med eller uden udstråling til hoved/skuldre/overekstremitet.
- Bryst-rygsmarter med eller uden udstråling til ribben/brystkasse
- Lænde-rygsmarter i området mellem det nederste ribben og den nedre del af sædet med eller uden udstråling til underekstremiteterne

Problemet klassificeres tidsmæssigt som:

- Akut (< 6 uger)
- Subakut (< 12 uger)
- Kronisk (> 12 uger)
- Recidiverende

Risikofaktorer:

- Anatomiske forhold – f.eks. billeddiagnostiske forandringer
- Degenerative forandringer
- Arbejdsrelaterede faktorer – tungt fysisk arbejde, løft/bøjninger/vridninger, vibrationer, mangel på erhvervsmæssige fleksible ordninger (deltid, skånejob etc.), mentalt stress, lav jobtilfredshed.
- Livsstilfaktorer – fysisk inaktivitet, rygning og overvægt, tidligere rygproblemer og co-morbiditet

Behandlingen består af:

- Information – om mulige sygdomsmekanismer, diagnostiske muligheder, information om smerternes typisk godartede natur og om den valgte behandlingsstrategi
- Aktiv behandling:
 - Farmakologisk smertebehandling: paracetamol, NSAID, svagtvirkende opioid f.eks. tramadol eller kodien.
 - Øvelsesterapi
 - Rygkurser
 - High velocity teknikken (som kiropraktorene benytter)
 - Bløddelsbehandling (inkluderer is eller varme), kan have smertelindrende effekt, massage, laser, ultralyd transkutan nervestimulation (TNS), akupunktur, zoneterapi.
 - Sengeleje ved voldsomme rygsmerter
 - Operation f.eks. diskusprolapskirurgi. Ved cauda equina syndrom og svær ekstremitetsparese er der akut operationsindikation.

Degenerative rygsgdomme

De degenerative sygdomme i columna omfatter degeneration af disci, omkringliggende subkondral knogle og apofysære led i columna.

- *Degeneratio disci intervertebralis* – degeneration af det fibrocartilagenøse led mellem hvirvelcorpora (discus intervertebralis)
- *Prolapsus disci intervertebralis* – bristning af annulus fibrosus med prolaberende af nucleus pulposus bagud ind i spinalkanalen
- *Osteofytter* – knoglekondensering og vandretforløbende knogleudvækster fra corporas kanter
- *Spondylartrose* – degenerative forandringer i de ægte led mellem corpora – også kaldet bueled eller apofyseled

Nucleus pulposus er blød og elastisk omgivet af annulus fibrosus med mange koncentriske lag af kollagenfibre med forskellige fiberretning, der kan tillade store trykbelastninger af diskus. Med stigende alder ændres kollagenets struktur, og vandindholdet aftager i nucleus pulposus med højdereduktion, fissurer og ruptur i annulus fibrosus til følge. Der findes ingen nociceptorer i de inderste lag af annulus, hvorfor smerterne først kommer når fissurerne når til periferien. Lækage fra nucleus puposus fremkalder inflammation omkring nerveroden. Der opstår instabilitet mellem hvirvelcorpora med ↑ belastning af facetled og subkondral knogle, som har betydning for udviklingen af osteoartrose i facetleddene og osteofytter ved hvirvellegemernes anterolaterale kanter.

Cervikal degenerativ lidelse

Degenerative forandringer i columna cervicalis, både hvirvelcorpora og discus intervertebralis. De opstår oftest i 30-50 års alderen. Degenerativt betinget afsmalning af discus medfører ↑ belastning på bueleddene, som bliver sæde for degenerative forandringer med osteofytose. Forandringerne ses hyppigst i området C₄₋₆.

Symptomer:

- Smerter i nakken – borende, murrende og kronisk intermitterende med forværring ved statisk arbejde
- Afledte gener i form af hovedpine og smerter i skulderåget
- Bevægeindskrænkning og bløddelsømhed svarende til muskelinsertioner i nakke og skulderåg
- Gradvis ↑ hage-bryst-afstanden ved fleksion og ekstension nedsættes
- Lokal ømhed af muskulatur og stivhed af nakken
- Triggerpunkter i muskulaturen med smerteudstråling

De degenerative diskusforandringer kan medføre snævre pladsforhold intraspinalt og dermed trykpåvirkning af de cervikale nerverødder svarende til symptomer på diskusprolaps. Hos ældre kan osteofytterne komprimere a. vertebralis, som kan medføre svimmelhed ved ekstension og rotation af columna cervicalis.

Behandlingen består i:

- Smertebehandling med svage analgetika
- Bevægelighedstræning
- Muskel/sene-udspænding
- Holdningskorrektur
- Fysioterapi med lokal bløddelsbehandling evt. varmebehandling

Thoracalis degenerativ lidelse

Degenerative forandringer forekommer hyppigt men ofte giver ingen symptomer pga. den ringe bevægelighed i den del af columna. Prolaps er yderst sjældent symptomsgivende og skyldes oftest et indirekte traume f.eks. fald på sæde-regionen.

Lumbal degenerativ lidelse

Lændesmerter (lumbago) forårsaget af degenerative forandringer i discus og de dermed forbundne ændringer i bløddele i lænden. Som i columna cervicalis findes degenerative forandringer i både discus intervertebralis og hvirvelcorpora. Lidelsen er hyppigt forekommende i befolkningen fra 20 til 60 års alderen.

Vigtige risikofaktorer:

- Tidligere længere perioder med lænderygssmerter
- Mange tunge løft dgl. igennem mange år – byrdens vægt, akavethed ved løft og hyppighed
- Plejearbejde med mange dgl. løft og forflytninger af plejkrævende voksne eller større børn
- Kørsel flere timer dgl. specielt af kraftigt vibrerende køretøjer i en længere årrække
- Lav social gruppe
- Rygning

Mulige risikofaktorer:

- Adipositas
- Arvelig disposition

Ved udvikling af en diskusprolaps med rodkompression til følge har patienter radikulære smerter, vekslende grader af sensibilitetsforstyrrelser og kraftnedsættelse svarende til afficerede rod. Radikulære smerter ved prolaps fra 4. og 5. discus kaldes ischias.

Den degenerativ betingede afsmalning af discus medfører ↑ belastning på bueled med osteofytose til følge. Der kommer funktionsforstyrrelser i muskulatur og sener, der forklarer de ledsagende bløddelsforandringer. Der kan desuden forekomme spinalstenose pga. snævre pladsforhold i spinalkanalen. Afklemning af de sakrale rødder medfører sphincter forstyrrelser med urininkontinens eller retention og ↓ funktion af sphincter ani med evt. fæcesinkontinens og slap sphincter ani ved rektaleksploration.

Symptomer:

- Smerter – forværres ved fejl/overbelastning, murrende/dumpende med udstråling til glutealregioner og bagside af lår. Forværring ved fysisk aktivitet, ved længerevarende stående eller siddende stilling og med trykexacerbationer (forværring ved bugpresse, hoste og nys)
- ↓ Følesans eller kraft
- Stivhedsfornemmelse i lænden – indskrænket bevægelighed af rygsøjlen
- Palpations- og perkussionsømhed med myoser
- *Positiv Lasegues prøve* dvs. at straks benløft test (SBT) på rygliggende patient, udløser radikulære smerter, optræder ofte ved lateral prolaps fra 4. og 5. lumbale discus. Ved omvendt positiv Lasegues prøve der er prolaps fra 2. og 3. lumbale discus. Her er radikulære smerter fortil i låret, når der er ekstention i hofteled på den afficerede side med patienten i bugleje.

De radiologiske fund:

- Afsmalning af et eller flere intervertebralarum
- Sklerosering af subkondral knogle
- Randosteofytter.

Behandlingen:

- Træning (almen motion og rygstyrkende øvelser)
- Smertebehandling – svage analgetika, ved akut opblussen NSAID. Muskelrelaksantia og morfika er sjældent indicerede
- Adfærd tilpasset sygdommen
- Operation – f.eks. ved spinalstenose med svære smerter eller væsentlige neurologiske udfald → operativ aflastning med laminektomi

Morbus Scheuermann

Ryg sygdom med segmentært ↑ kyfoser og pga. kileform af 3 på hinanden følgende hvirvler. Sygdommen udvikles i puberteten og ca. 4-5 % af den voksne befolkning har Scheuermann-forandringer.

Under puberteten udvikles en defekt ossifikation af vertebrae med lokal aseptisk osteonekrose, hvilket fører til svækkelse af endepladerne og svigtende indheling af randlister. Lidelsen kan sidde overalt i columna, men

er hyppigst fra Th₆ og L₁. Den ophæler gradvist i 10-18 års alderen med flere fortil tilspidsede kileformede vertebrae, hvorved der opstår hyperkyfose thorakalt og udrettet lordose lumbalt.

Symptomerne er muskelspændinger og smerter i ryggen over og under det stive afficerede område, desuden udtalt gener fra naboområder ved fejlstilling og belastning. Højtsiddende Scheuermann-kyfose i thorakaldelen er oftest smertefri, mens lavtsiddende i lumbaldel kan medføre rygbesvær og risiko for kroniske rygsmerter.

Erhvervsvejledning bør gives tidligt, så patienterne undgår større vægtbelastninger.

Udviklingsdefekter og abnorme bevægemønstre i columna

- *Arkolyse* – et brud i arcus vertebrae pga. en medfødt anomali, tidlig udviklingsdefekt eller degenerative forandringer i hvirvellegemerne. Gentagne belastninger af columna lumbalis under hyperekstension, f.eks. højdespring og vægtløftning øger risikoen for arkolyse.
Den accepteres ikke som enkeltstående årsag til lændesmerter.
- *Spondylolisterase* – fremadglidning af vertebrae i forhold til hvirvel nedenfor, både med eller uden arkolyse. Uden arkolyse er årsagen diskusdegeneration og benævnes pseudospondylolistese. Lokalisation ofte 4.-5. lændehvirvel. Retrolistese bagudglidning af vertebra forekommer også. Der er smerter ved ekstenderende bevægelser i lænden og undertiden lumbal rodkompression med radikulære smerter. Her er behandlingen laminektomi og spondylodese.
- *Sacralisatio* – 5. lumbalhvirvel er sammenvokset med os sacrum
- *Lumbalisatio* – 1. sakral segment udformet som lændehvirvel, så der er 6 frie hvirvler i lumbaldelen

Inflammatoriske ryglidelser

Anamnesen er præget af smerter og stivhed efter inaktivitet og lindring i forbindelse med funktion. Den forekommer hyppigst hos unge mennesker. Nogle har også symptomer fra organer (øjne: iridocyklitis; thorax: costo-sternal og costovertebral arthritis; perifere led: arthritis oftest i store led)

Muskel- og senelidelser

- *Myoser* – udløses af fejl- eller overbelastning af muskler. Det drejer sig om lokaliseret smerte, evt. med udstrålende smerter og paræstesier som forværres ved brug af musklen.
Behandles med udspænding, massage og lokal analgetika.
- *Tendinit* – inflammatorisk reaktion omkring sener efter fejlbelastning. Der er kraftig ømhed lokalt med smerter ved belastning af den berørte muskelgruppe. Stivhed af sene og tilhørende muskel kan være udtalt før igangsætning, men der kan være en vis lindring ved lettere bevægelse af området.

Behandlingen består af aflastning og smertestillende. Ved udtalt lokal inflammation kan behandling med steroidinjektion langs senen komme på tale.

- *Tenosynovit* – inflammatorisk reaktion i seneskaden omkring en eller flere sener. Forekommer især ved håndledsregionen distalt på overekstremiteter efter belastning af hånd og fingre. Lidelsen er hyppig hos yngre kvinder med skrivearbejde. Der er smerter i hvile, med kraftig forværring ved funktion. Behandlingen er en periode med fuld aflastning f.eks. i skinne, suppleret med NSAID. Ved store gener og/eller manglende behandlingseffekt gives lokal steroidinjektion.
- *Bursit* – opstår ved lokal belastning. Ses også som led i inflammatorisk lidelse og krystalartropati. Det drejer sig om en aseptisk inflammation i slimsækkens synovialmembran, som resulterer i ↑ eksudation i slimsækkens hulrum og efterfølgende udspilning af slimsækken. Bursa er meget øm, varm og hævet med fluktuation. Belastning af området ved tryk eller bevægelse af muskulatur kan være meget pinefuld. Der kan være smerteudstråling, men den lokale smerte er dominerende. Behandlingen består af aflastning evt. NSAID, ispose i 15 min ad gangen. Hvis mere udtalte gener, skal bursa tømmes ved aspiration, og injiceres med en kombination af lokalanæstesi og glukokortikoid.

Non-inflammatoriske reumatiske syndromer

- *Fibromyalgi* – generaliserede muskelsmerter i mindst 3 måneder med mindst 11 af 18 udvalgte tenderpoint uden anden påviselig medicinsk lidelse som årsag. Et tenderpoint er et ømt område i en muskel, hvor et tryk på 4 kg/cm² udløser en smerte. Tilstanden ses hyppigt hos kvinder. Patienter har en ↓ smertetærskel formentlig pga. ændringer i både centrale og perifere smertemekanismer. Der er udtalt ømhed af muskulaturen overalt, og fysisk aktivitet forværrer generne, både under og efter. Sammen med muskelsmerterne kan der optræde et eller flere af en række symptomer som morgenstivhed i bevægeapparatet, hovedpine, træthed, dårlig søvn, uro i muskulaturen, uregelmæssig afføring, kuldeoverfølsomhed og tørhed i øjne og mund. Analgetika eller NSAID har kun begrænset effekt. Tricykliske antidepressiva i ↓ dosering anvendes til natten, evt. suppleret med sovemedicin for at forbedre søvnen og dermed den fysiske restitution.
- *Hypermobilitetssyndrom* – ↑ ledbevægelighed med artralgi. Der er en familiær ophobning, uden at der er påvist specifikke arvelige faktorer. Den ↑ ledbevægelighed med følgende instabilitet og mindsket proprioception medfører ↑ ledbelastning i yderstillinger og ↑ tendens til fejl- og overbelastninger af enhver art. Der er tendens til distorsioner og luksationer. Flere kriterier for hypermobilitet er forslået, men ved bilateral tilstedeværelse af 3 af 5 nedenstående kriterier, opfattes patienten som hypermobil:
 - Med strakte knæ kan håndfladerne lægges fladt på gulvet ved foroverbøjning
 - 5. finger kan passivt dorsalflekteres til 90° eller mere
 - Tommelfingeren kan passivt føres ind til underarmens volarside
 - Hyperekstension af albueled > 10°

- Hyperekstension af knæled > 10°

Symptomerne er diffuse klager fra muskler og led i både ryg og ekstremiteter.

Det vigtigste er at erhvervsvejlede yngre hypermobile personer. Styrketræning med styrende bevægelser uden belastning i overstrakt yderstilling anbefales. Artralgi behandles tilsvarende med analgetika.

Inflammatoriske ledlidelser

Reumatoid arthrit (kronisk leddegigt)

Reumatisk artrit (RA) er en inflammatorisk, autoimmun, symmetrisk ledlidelse med perifere ledaffektion samt ekstraartikulær manifestation. Vedvarende synovial inflammation (synovitis) medfører irreversible ledforandringer.

Sygdommen kan debutere hele livet igennem, men incidensen er størst i alderen 40-70 år, 2-3 x hyppigere hos kvinder end mænd. Den årlige incidens er i Danmark 1-2 ‰ for mænd og 2-4 ‰ for kvinder.

RA klassificeres på basis af kriterierne udviklet af *The American College of Rheumatology (ACR)*. Klassifikationskriterierne for RA er opfyldt ved tilstedeværelse af mindst 4 af nedenstående punkter:

- Morgenstivhed af led i > 1 time
- Artrit i mindst 3 områder – højre eller venstre PIP-, MCP-, hånd-, albue-, knæ-, ankel- og MTP-led
- Artrit i håndled, MCP- eller PIP-led
- Symmetrisk artrit
- Reumatoide noduli – subkutane noduli over knogleprominenser, ekstensoroverflader eller i juxtaartikulær region
- Tilstedeværelse reumafaktor i serum, IgM-RF
- Radiologiske forandringer af led: juxtaartikulær halisterese, erosioner, sublaksationer, ledafsmalning, knoglecyster

Punkt 1-4 skal være til stede i 6 uger.

Derudover:

- Køn – kvinde
- Tilstedeværelse af antistoffer mod citrullinholdige cykliske peptider (anti-CCP)

1. gradsslægtninge har ca. 16 x ↑ risiko for sygdommen end baggrundsbefolkningen.

Ætiologi:

- Overhyppighed af HLA væstypen DR4 og DR1 udtrykt på overflade af de antigenpræsenterende celler, generne lokaliseret på den korte arm af kromosom 6
- HLA-DRB1 alleller – associeret med alvorligt erosivt forløb af RA

- Visse mikrobielle proteiner – det bakterielle heat shock protein dnaL og Epstein-Barr virus, glykoproteinet gp-110 deler aminosyresekvens med den RA-associerede sekvens. Infektionen ændrer muligvis immunresponset mod den RA-associerede sekvens
- Genetisk betinget ↓ produktion af mannosebindende lektin (MBL), et serumprotein med betydning for komplementaktivering – har en rolle i udviklingen af kronisk inflammation ved RA

Patogenese:

- CD4+ T-celler i synovialis stimuleres af antigen, som er bundet til antigenpræsenterende celler.
- CD4+ T-cellerne aktiverer B-lymfocytterne til plasmaceller, der producerer immunglobuliner, herunder IgM-RF – der via komplementaktivering bidrager til inflammation i synovitten

Autoantistoffer af IgM-, IgA- og IgG-klasse med specificitet for Fc-delen af IgG-(reumafaktorer, RF) findes hos de fleste RA-patienter ca. 35 % ved sygdommens start og ca. 80 % i sygdommens forløb. Immunkomplekser med RF aflejres i en række væv ved RA og bidrager til den inflammatoriske proces via komplementaktivering.

Makroskopi: hyperplasi og hypertrofi med villøs fortykkelse af synovialmembranen pga. inflammationen og pannusdannelse med indvækst i brusk og knogler.

Mikroskopi og Histologi: synovialmembranen domineret af T- og B-lymfocytter, monocytter/makrofager og enkelte mastceller fra cirkulationen, lokalt prolifererende fibroblaster og synoviocytter samt endotelcelleproliferation med nydannelse af blodkar. Pannusdannelse.

Makrofagderiverede cytokiner som IL-1, IL-6, TNF- α dominerer i synovialis, ledvæske og kredsløb. TNF- α stimulerer direkte og indirekte andre cytokiner, IL-1 α , IL-1 γ , IL-6, IL-8, der medfører vævsnedbrydning i leddet bl.a. via kollagenaseproduktion i synoviale fibroblaster og kondrocytter, osteoklastaktivering og kemotaksi af leukocytter.

RA kan debutere snigende, subakut eller akut.

Symptomer:

- Almen sygdomsfølelse
- Træthed
- Subfebrilia
- Uspecifikke muskuloskeletale smerter og ømhed
- Ledsymptomer:
 - Ledstivhed (morgenstivhed)
 - Ledhævelse
 - Ledkontraktur
 - Bevægelsesindskrænkning
 - Ledinstabilitet
 - Subluksation

- ↓ Finmotorik og tendens til at tabe genstande – ulnardeviation, svanehalsdeformitet og kontrakturer
- Muskelsvaghed pga. muskelatrofi
- Tenosynovit og bursit

De kliniske fund:

- Hævelse
- Ømhed
- Varme af huden over leddet
- Intraartikulær væskeansamling
- Bevægeindskrænkning
- Rødme af huden er usædvanligt og giver mistanke om infektion
- Muskelatrofi i relation til de involverede led

Ekstraartikulære manifestationer:

- *Noduli rheumatici* – (20-30 %). Fremmedlegemgranulomer med tre distinkte lag. I centrum findes fibronoid nekrose, omgivet af et palisadeformet lag af aflange makrofager (epiteloide celler) radialt placeret og yderst lag af granulationsvæv med inflammatoriske celler og fibrose. Noduli er lejret i subcutis og varierer i størrelse fra få mm op til 4-5 cm. Almindelige lokalisationer er bursa olecrani, proximale ulna, occiput og akillesenen. Andre og sjældnere loksalisationer er stemmebånd, sclerae, lunger, pleura, pericardium og myocardium. De er ikke specifikke for RA, og kan ses i sjældne tilfælde ved SLE.
- *Øjenmanifestationer*: hyppigst sekundært Sjögrens syndrom, keratoconjunctivitis sicca (15-20 %). Andre sjældnere manifestationer episcleritis (godartet, ikke behandlingskrævende) og scleritis (alvorlige, behandlingskrævende), optræder hos < 1 % af patienter.
- *Sekundær amyloidose* kan optræde som en senkomplikation til RA.
- *Feltys syndrom* – triaden RA, splenomegali og neutropeni. Undertiden også trombocytopeni og sjældnere hæmolytisk anæmi. Hyppigt hos patienter med længerevarende RA og andre ekstraartikulære manifestationer, herunder noduli rheumatici og Sjögrens syndrom. Ulcera på crura særlig karakteristisk.

Komplikationr til RA:

- Rheumatoid vasculitis
- Endarteritis obliterans – små arterier i fingre og tæer. Medfører neglevoldsinfarkter og gangræn i pulpa.
- Nekrotiserende vasculitis – angriber store og middelstore arterier, viser sig ved perifer sensorisk polyneuropati, mononeuritis multiplex eller evt. infarkt og blødning i mavetarmkanalen og andre interne organer, undertiden udstansede ulcera i huden samt fingre og tågangræn.

Paraklinisk:

- ↑ CRP
- ↑ SR
- Anæmi 6 mmol/L – udtalt anæmi tyder på anden ætiologi f.eks. jernmangelanæmi sekundær til gastrointestinal blødning. Der kan være ↓ Jern og ↓ Transferrin og ↑ Ferritin ved RA.
- ↑ Trombocytter
- ↑ Neurofile granulocytter eller ↓ ved Felty's syndrom
- ↑ IgM og IgA, RF, anti-CCP
- ↑ Leverenzymen f.eks. ved behandling med NSAID og DMARD
- ↑ Basisk fosfatase
- ↑ Antinukleære antistoffer (ANA) – hos 80 %

Differentialdiagnose:

- Systemisk bindevævssygdomme – SLE og mixed connective tissue disease (MCTD)
- Polymyalgia rheumatica
- Kæmpecellearteriitis
- Virusassocierede reaktive arthritter – parvovirus B-19, hep. B/C, rubella, parotitis epidemica
- Krystalarthritis
- Borreliaarthritis
- Den psoriatiske polyarthritis
- De HLA-B27 associerede reaktive arthritter
- Enteropatisk artropati
- Spondylitis ankylopoietica
- Arthritis associeret med malign sygdom
- Hyperlipoproteinæmi
- Osteoarthrosis polyarticularis

Behandling består af:

- Non-farmakologisk behandling:
 - Ergoterapi
 - Fysioterapi
 - Kost
- *Smertestillende midler* – behandling af ledsmerter ved sek. artrose eller fejlstillinger uden betydende inflammatorisk aktivitet. Evt. suppleres med svage, ikke-vanedannende opioider som Tramadol eller Kodien. Morfica ved intense smerter (kortvarig) f.eks. ved avaskulære knoglenekrose, osteoporotisk hvirvelsammenfald og ved meget udtalte arthritsequelae
- *NSAID* – lindrer smerter, mindsker varigheden af morgenstivhed, og nedsætter antallet af ømme og hævede led. Kontraindikationer: gastrointestinal blødning, ulcus samt salicylsyreprovokeret asthma

bronchiale. Den bør også undgås ved hjerte-, lever, og nyreinsufficiens samt ved svære arteriel hypertension.

- *Glukokortikoider* – hurtigt lindring af inflammationssymptomer, færre hævede og ømme led, ↓ morgenstivhed og almensymptomer som dårlig appetit, væggtab og træthed bedres hurtigt.
↑ Akut fase reaktanter og ↓ hæmoglobin bedres/normaliseres ofte hurtigt.
Lokal behandling med glukokortikoider i led, bursae og seneskeder har en kraftig antiinflammatorisk effekt. Smerter, ømhed og hævelse svinder hurtigt. Injektioner i det samme led bør ikke foretages mere end 3-4 x om året. Kontraindikationer: lokal og systemisk infektion samt lokale hudforandringer.
- *DMARD (Disease Modifying Antireumatic Drugs)* – sygdomsmodificerende behandling med DMARD. *MTX* og *sulfasalazin* har den gunstige effekt. De er foretrukne 1. valgspræparater. Effekten kan først vurderes efter 2-3 måneders behandling.
Med *MTX* opnås effekt hos op til 70 %. I nogle tilfælde dannelsen af noduli, hvorfor ved udtalt nodulose skift til andet DMARD.
Sulfasalazin anvendes hyppigst til behandling af tidlig RA med moderat aktivitet og kun beskedne erosive forandringer. Kan bruges ved graviditet. Effekt opnås hos ca. 60 %.
Penicillamin kan fremkalde en bedring hos 50-70 % med aktiv RA.
Ved fibroserende alveolitis og bronchiolitis obliterans samt progredierende interstitiel lungefibrose er det vigtigt at være opmærksom på at *MTX*, *Sulfasalazin* og *Penicillamin* kan være udløsende årsag. Tilstanden kræver højdosis glukokortikoider, f.eks. methylprednisolon og cytostatisk behandling i form af Cyclofosamid eller Azathioprin.
Klorokinfosfat/hydroxyklorokinfosfat er mindre effektiv end de andre.
Parenteralt guldsalt er effektiv hos 60-70 %. Det er nødvendigt med ugentlige intramuskulære injektioner i ca. 20 uger før overgang til mindre hyppige vedligeholdelsesdosis 25-50 mg hver 2-4 uge.
Azathioprin har effekt på niveau med guldsalte. Vedholdelsesdosis er 100-150 mg dgl.
Ciclosporin er effektiv og er forbundet med hyppige bivirkninger ↑ BT og ↓ nyrefunktion. Dosis 4,5 mg/kg/døgn og behandlingsvarigheden maks 3 år.
Leflunomid har samme effektsniveau som *MTX*. Dosis er 10-20 mg dgl.
Cyklofosamid er effektivt overfor synovialisinflammation og ekstraartikulære manifestationer. Anvendes kun ved svær aktiv sygdom pga. alvorlige bivirkninger. Vedligeholdelsesdosis 100 mg.
- *Biologiske terapier* – monoklonalt antistof rettet mod TNF- α (infiximab og adalimumab) og soluble receptorer, der binder TNF- α (etanercept) → en hurtigt indsættende virkning på antallet af hævede og ømme led, smerter, varighed af morgenstivhed og almensymptomer. Samtidigt ↓ akut fasereaktanter og ↑ hæmoglobin. Kraftig hæmning af udviklingen af irreversible ledsaker. Virker synergistisk med *MTX*.
Rituximab er lovende i niveau med anti-TNF- α .
IL-1-receptor antagonist er ikke så god som anti-TNF- α , specielt ved hæmning af irreversible ledsaker.
- Kirurgi:

- *Synovektomi* – forhindrer ikke brusl og knogledestruktion, men reducerer smerte og sikrer hurtigere retablering af ledbevægelse.
- *Knogleresektion* – f.eks. caput ulnae og capitulum. Samtidigt optimal synovektomi i hhv. håndleddet og albueleddet. Resultat: smertelindring og en bedring af ledbevægelse.
- *Alloplastik*
- *Artrodese*
- *Spondylodeseoperation* ved columna cervicalis

Spondylitis ankylopoietica (AS) – Bechterews sygdom

En inflammatorisk systemsygdom med ukendt årsag. Sygdommen er kendetegnet ved at den afficerer columna (spondylitis) og sacroiliacaled (sacroilitis) samt store led, især hofte, skulder og knæled.

AS diagnosticeres hyppigt hos mænd end kvinder 3:1, med det hyppigste debuttidspunkt 20-30 års alderen.

Sygdommen er stærkt associeret til vævstypen HLA-B27 (90-95 %), men ikke forekomst af autoantistoffer, herunder IgM-RF. HLA-B27 er ikke en nødvendig eller tilstrækkelig forudsætning for at udvikle AS.

Ætiologi:

- Molecular mimicry som følge af en krydsreaktion mellem antistoffer rettet mod mikrobielle antigener og HLA-B27 molekylet
- Sekvenshomologi mellem HLA-B27 og antigener fra visse gramnegative tarmbakterier, især Klebsiella
- HLA-B27 indebærer en relativ immundefekt over for bestemte mikroorganismer – den intracellulære degradering af Salmonella er ↓ i monocytter hos HLA-B27 positive personer.

Patogenese:

- Non-infektøs inflammation af enteser, entesitis. Sygdommen involverer både juxtaartikulære og ekstraartikulære enteser, især sacroiliacaled, discovertebrale, costovertebrale og costosternale led, manubriosternal, sternoclavikulærleddene, paravertebrale ligamenter samt enteser lokaliseret til crista iliaca, trochanter major, tuberositas ossis ischii, tilhæftningen af akillesenen og fascia plantaris
- Inflammationen medfører knogleerosion og halisterese, der efterfølges af knoglenydannelse i form af f.eks. hælspore og ossøs ankylose. Knoglenydannelse i de yderste lag af annulus fibrosus fører til dannelse af knoglebroer mellem corpora, syndesmofytter. Tilsvarende processer ses i columnas apofysære led og i sacroiliacaleddene
- Resultatet af disse processer: stivhed og bevægelsesindskrænkning i modsætning til instabilitet og ledløsled ved de sene stadier af RA.

Symptomer:

- *Rygsmarter* (75 %) – lavt i lænden og glutealregionerne, forværres i hvile og forstyrrer ofte søvnen. Fysisk aktivitet har en lindrende effekt.

- *Respirationssynkrone brystmerter* – ved involvering af thorakale led (costovertebrale og costosternale led samt manubriosternal og sternoclavikulærleddene). Kan forveksles med angina pectoris, pericarditis eller pleuritis.
- *Perifere arthritis* – (30-40 %). De hyppigste involverede led: hoftelæddet, skulderled og kæbeled, sjældnere knæled. Ofte tale om en kronisk asymmetrisk oligoarthritis.

Ekstraskeletale manifestationer:

- *Iridocyclitis* – ensidig, smerter, tåreflåd, fotofobi og sløret syn
- *Kardiovaskulære manifestationer* – aortitis, aortaklapinsufficiens, ledningsforstyrrelser, undertiden pericarditis
- *Apikal lungefibrose* pga. ↓ brystkasse bevægelighed.
- *Crohn-lignende forandringer* i terminale ileum og colon

Kliniske test:

- *Schobers test* – viser ↓ bevægelighed i lænderyggen
- *Separationstest* – viser ømhed i sacroiliacaledet:
 1. Tryk på os sacrum med patienten i bugleje
 2. Tryk på spina iliaca anterior superior på begge sider med patienten på rygleje.
- *Kompressionstest* – tryk på crista iliaca ved patienten på sideleje

Paraklinisk:

- ↑ SR
- Anæmi af kronisk form
- ↑ IgA – bidrager til ↑ SR

Differentialdiagnose:

- Degenerative ryglidelser

Behandling:

- Fysioterapi
- Medikamental behandling – analgetika og NSAID. Sulfasalazin og MTX kan anvendes ved perifere arthritis. I svære tilfælde methylprednisolon 1 g i 2-3 dage. TNF- α -hæmmer har en akut indsættende smertestillende og funktionsforbedrende effekt på både perifere og aksiale arthritis.
- Kirurgi – rygkorrigerende operationer. Risiko for forværring af smerter og læsion af medulla spinalis.

Juvenil kronisk artrit

Juvenile kronisk artrit (JKA), børneleddagigt, er en kronisk oligo/polyartrit, debuterer inden 16-års alderen.

En autoimmun lidelse, der medfører inflammatoriske forandringer i synoviale hinder ligesom ved RA.

Symptomer:

- *Systemisk form* – ↑ feber, laksefarvet makulært flygtigt udslæt på truncus og lår samt generaliseret lymfeglandelsvulst med splenomegali og hepatomegali. Der kan være perikardit og pleurit
- *Oligoartikulær form* – artrit i større led som knæ, fodled og albueled. Jo flere led i starten jo større risiko for, at sygdommen går over i en polyartikulær form
- *Polyartikulær form*

Den medicinske behandling samme som ved RA.

Psoriasisartrit

En seronegativ kronisk oligo/polyartrit med mulig aksial involvering associeret til psoriasis. Den forekommer hos ca. 5 % af personer med psoriasis, og prævalens er ca. 0,1 %. Debuterer hyppigst i 30-45 års alderen.

Vævstype HLA-Cw6, B13 og B17 er overrepræsenteret. HLA-B27 er associeret med aksial involvering.

Klassifikationskriterier for arthritis psoriatica (CASPAR):

- Aktuel, tidligere eller familær forekomst af psoriasis
- Psoriatiske negleforandringer (løsning af neglepladen fra neglelejet), fingerbølprik eller hyperkeratose
- Fravær af IgM-RF
- Aktuel eller tidligere dactylitis
- Røntgen – juxtaartikulær knoglenydannelse af hænder og fødder (ikke osteofytter)

Symptomer:

- Asymmetrisk oligo- eller monoarthritis (30-50 %) – involverer typisk et stort led f.eks. knæ og enkelte interfalangealled evt. i form af dactylitis pga. en kombination af tenosynovitis og arthrit (pølsefinger).
- Symmetrisk polyarthritis – DIP-led er involveret. Senere i forløbet ossøs ankylose i PIP- og DIP-led medførende kloagtige fingerdeformiteter. Hos 5 % udvikles arthritis mutilans.
- Aksial arthrit – i form af spondylitis, sacroiliatis ofte tillige med arthrit i hofte- og skulderled. Et karakteristisk symptom er natlige hvilesmerter og respirationsrelaterede smerter.

Ved alle 3 varianter af psoriasisarthritis ses yderledaffektion og arthritis mutilans som følge af osteolyse i finger- og tåled; teleskopfinger. I sjældnere tilfælde ses resorption af yderphalanges, såkaldt akroosteolyse.

Paraklinisk ↑ Urat, der adskiller PA fra arthritis urica.

Den medikamentelle behandling omfatter bl.a. NSAID, og adskiller sig ikke væsentligt fra RA. Tilstanden er knap så aggressiv som RA, og Salazopyrin kan derfor være 1. valgsbehandling ved perifere arthrit. MTX gives ved sværere involvering, både perifert og aksialt, har også effekt på psoriasis.

Plaquenil er kontraindiceret hos PA pga. risikoen for at udvikle exfoliativ dermatitis. Steroid kan anvendes systemisk ved PA, men aftrappes langsomt pga. risiko for exfoliativ dermatitis ved hurtig aftrapning.

Fysioterapi, ergoterapi, rehabilitering og revalidering anvendes efter samme retningslinier som ved RA og behandling bør koordineres med dermatolog.

Reaktiv artrit

En akut synovit udviklet i efterforløbet af infektion et andet sted i kroppen uden at der kan påvises levende mikroorganismer i leddet. Arthritten er typisk en perifer, asymmetrisk oligoartrit i knæ og/eller ankel med et springende forløb.

Reaktivt arthritter inddeles i:

1. HLA-B27 associerede – optræder hyppigt efter en infektion i tarm- og urogenitalsystemet
2. Ikke-HLA-B27 associerede – associeret febris rheumatica, Borrelia arthritis og virale arthritter

De mikroorganismer som hyppigst giver anledning til HLA-B27 associeret reaktiv artrit, er:

- Campylobacter jejuni
- Salmonella enteritidis et typhimurium
- Yersinia enterocolitica
- Chlamydia trachomatis

Virale reaktive arthritter:

- Parovirus B-19
- Rubellavirus
- Hepatitis B

Der er en latenstid på 1-3 uger fra primær infektion til udvikling af reaktiv artrit, men ofte findes årsagen ikke.

Differentialdiagnoser:

- Infektøs arthritis
- Psoriasisarthritis

Infektionen behandles med antibiotika. Den symptomatiske behandling består i aflastning og NSAID-behandling. Større ledansamlinger tømmes og behandles evt. med intraartikulær glukokordikoid.

Ved kronisk recidiverende forløb kan Salazopyrin komme på tale.

Septisk artrit/bakteriel arthrit

Arthrit som følge af bakteriel infektion. Ses hyppigst hos børn og ældre. Ofte en komplikation til alloplastik eller hos patienter med relativ immundefekt (diabetes, svær RA, immunsupprimerende behandling, stiknarkomaner etc.)

Infektionen kan sprede sig på følgende måde:

- Hæmatogent (via blodet)

- Lokalt (osteomyelit eller periartikulær bløddelsinfektion)
- Invasivt (iatrogent ved punktur eller traumer)

De hyppigste mikroorganismer:

- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus epidermis (15 %)
- Streptokokker
- Gramnegative stave – hos kronisk syge med maligne lidelser, diabetes mellitus, stofmisbrugere (IV) og immunsystemssygdomme
- Borrelia Burgdorferii, gonokokker, mycobakterier (sjældne)
- Hæmophilus influenzae (børn)

Synovialmembranen er et rigt vaskulariseret bindevæv uden en afgrænsende basalmembran mod ledhulen. Invaderende bakterier medfører hurtigt rekruttering af betændelsesceller, først og fremmest neutrofile granulocytter. Der udvikles mikroabscesser og destruktion af brusk, synovialmembran og underliggende knogle pga. frigørelse af inflammationsmediatorer og proteolytiske enzymer. Senere i forløbet kan der dannes granulationsvæv og tryknekroser pga. store purulente ekssudater i ledbrusken.

Symptomer:

- Påvirket almen tilstand
- Feber
- Leddet – spændt, ømt, hævet, varmt og holdes i en aflastningsstilling.

Differentialdiagnose:

- Akut krystalsynovitis
- Monoartikulære ledsamlinger ved osteoartrose
- Hæmarthron betinget af traumer

Diagnosen stilles ved ledpunktur. Hos ½-delen af patienter påvises bakterier i blodet eller i urin.

Paraklinik er der ↑ neutrofile granulocytter, evt. ↑ trombocytter og ↑ SR.

Behandlingen er ledpunktur og drænage samt bredspektret antibiotisk behandling i form af iv cephalosporin kombineret med aminoglykosid. Behandlingen gives som iv i 2 uger, efterfulgt af p.o. behandling i 2-6 uger afhængig af forløb og risikogruppering. Purulente ledekssudater bør dræneres for at undgå tryknekroser.

Infeksiøs spondylitis

Pyogen infektion af et hvirvellegeme. Infektionen spreder sig hyppigt til en nabohvirvel via discis intervertebralis. Infektionen skyldes:

- Grampositive bakterier – staphylococcus aureas
- Gramnegative bakterier – E.coli, Pseudomonas aeruginosa og mycobakterier

- Svampeinfektion (sjælden)

Infektionsmåde:

- Hæmatogen spredning af mikroorganismer fra et andet infektionsfokus i f.eks. hud, urinveje, mavetarmkanalen eller inficerede iv. kateter.

Symptomer:

- Rygsmerter
- Lokal nerverodspåvirkning – radikulært præg med udstråling til overekstremiteterne, thorax, abdomen eller underekstremiteter
- Septisk springende temperatur
- Medtaget almen tilstand
- Indskrænket bevægelighed i columna – smerter, sekundære spasmer i den paravertebrale muskulatur
- Abscesser

Paraklinisk:

- ↑ CRP
- ↑ SR
- ↑ Neutrofile leukocytose
- ↑ Basisk fosfatase

Behandlingen er antibiotika som iv i 4-6 uger under vejledning af symptomer og CRP. Indtil en definitiv mikrobiologisk diagnose foreligger, iværksættes bredspektret antibiotisk behandling, rettet mod hyppigst forekommende bakterier og gramnegative bakterier f.eks. cefalosporin kombineret med aminoglykosid.

Abscesser skal dræneres.

Tidligt i forløbet immobilisering og smertebehandling, senere mobilisering så snart som muligt.

Febris rheumatica

Akut inflammatorisk tilstand, opstår i efterforløbet af en halsinfektion med gruppe A β -hæmolytiske streptokokker. Sygdommen involverer led, hjerte, hud, CNS og subkutant væv.

Den kliniske manifestation er carditis. Der er tale om en pancarditis, som involverer såvel hjerteklapper som myo- og pericardium. Symptomerne er bryst smerter, hjerterytmeforstyrrelser og hjerteinkompensation.

Ved stetoskopi høres en mislyd, når den reumatiske valvulitis er helet op og har efterladt varige klapdeformiteter i form af stenose eller insufficiens, især mitral og aortaklapper.

Ledaffektionen har karakter af en asymmetrisk oligo- eller polyarthritis med et migrerende præg, dvs. at arthritten ændrer lokalisation i forløbet. Hyppigst afficeres knæ og ankler, sjældnere albuer og håndled. Arthritten ødelægger ikke brusk og knogle, men MCP-leddene kan blive sæde for ulnar deviation pga.

periartikulær tenosynovitis og fibrose, såkaldte *Jaccoud-led*. Arthritten varer nogle uger eller måneder, hvorefter den svinder helt.

Paraklinisk:

- ↑ SR
- ↑ CRP
- ↑ Antistoftitre

EKG og ekkokardiografi laves for at vurdere klapforhold, myokardiefunktion og størrelsen af et evt. perikardieekssudat.

Behandlingen består i eradikation af den forudgående streptokokinfektion. Der anvendes phenoxymethylpenicillin 500 mg x 2 i 10 dage. NSAID anvendes til at afhjælpe arthritgener, men ikke carditis-gener.

Viruserarthritis

Disse forsvinder spontant i løbet af et par uger. Varige senfølger kendes ikke, men der er ofte længerevarende artralgi i efterforløbet.

Virusinfektioner giver anledning til dannelse af immunkomplekser enten i cirkulationen eller lokalt i vævene hvor de udløser en inflammatorisk reaktion. En anden mulighed er at der dannes virale antistoffer, der kan kryds reagere med værtsantigener (molecular mimicry).

Der findes:

- Hepatitis B-relateret arthritis
- Rubellavirus-arthritis
- Parvovirus-arthritis
- HIV-relateret artropati
- Parotitisvirus
- Varicelvirus
- CMV
- Epstein-Barr virus

Arthritis urica

Ledsygdom med synovit udløst af uratkrystaller. Tilstanden er forårsaget følgende tilstande:

- ↑ Produktion af urinsyre – ses ved en række af sjældne enzymdefekter, ↑ cellehenfald (proliferative hæmatologiske lidelser, visse cancerformer og svær psoriasis) og cytostatisk behandling
- ↓ Udskillelse – ↓ nyrefunktion pga. ↓ tubulær sekretion (nefropati, arteriel hypertension), ved store doser diuretika (Thiazid)
- Anaerobt stofskifte ved akut svær sygdom
- Ekstrem fysisk udfoldelse

- Overvægt, hyperlipidæmi, insulin resistens
- Alkoholisme
- Traumer
- Purinholdige fødemidler, især indmad

Man skelner mellem 4 faser i udviklingsforløbet ved arthritis urica:

- Asymptomatisk hyperurikæmi
- Akut arthritis urica
- Intermitterende mono- og polyartikulære arthritis, den interkritiske fase
- Kronisk tophøs arthritis urica

Urinsyren aflejres i forskellige væv, hvor der dannes krystaller, når vævskoncentrationen er tilstrækkelig ↑. De krystallinske aflejringer kaldes *tofi* og opstår primært i relation til led.

Alle led kan rammes, men oftest 1. tåens grundled (podagra), mellemfod, ankelled og knæled (godagra).

Symptomer:

- Varme
- Rødme
- Hævelse
- Betydeligt periartikulært ødem
- Febrilia.

Differentialdiagnose:

- Septisk arthritis
- Osteoartrose
- Nodulær reumatoid arthritis

Akutte anfald behandles med NSAID i maksimal dosering i 3 døgn f.eks. Ibuprofen 600 mg x 4. Behandlingen kan suppleres med analgetika i form af paracetamol 4 g max/døgn og Tramadol 400 mg/døgn. Såfremt patienten ikke er kandidat til NSAID behandling, kan der gives intraartikulær glukokortikoid eller colchicin. Glukokortikoid kan også gives systemisk.

Man skal være sikker at patienten ikke har en bakteriel infektion, idet symptombilledet herpå kan maskeres af steroidbehandling. Der anvendes typisk 40 mg methylprednisolon i store led (eller 80 mg i.m.). P.o. anvendes 25-30 mg dgl. Dosis aftrappes over 1-2 uger.

Ubehandlet svinder det akutte arthritis urica-anfald gradvist i løbet af 1-8 dage.

Gentagne anfald kan forebygges ved uratsænkende midler, oftest Allopurinol eller Probenecid.

Allopurinol hæmmer hypoxantinoxidase og dermed nedsætter urinsyreproduktionen. Den skal først gives (med mindre patienten er dækket ind med steroid), når det akutte anfald er over, idet ændringer i S-Urat kan

give anledning til mobilisering af krystaldepoterne og dermed vedligeholdelse af den inflammatoriske reaktion. Startdosis ved normal nyrefunktion er 300 mg, idet dosis kan øges til maks. 600 mg dgl. Ved ↓ nyrefunktion reduceres dosis efter nedenstående retningslinier:

- Ved kreatininclearance 40-80 ml/min: gives højst 150 mg dgl.
- Ved kreatininclearance 20-40 ml/min: gives højst 100 mg dgl.
- Ved kreatininclearance 10-20 ml/min: gives højst 100 mg hver 2. dag
- Ved kreatininclearance < 10 ml/min: gives højst 100 mg hver 3. dag

Sjældent ses alvorlige hypersensivitetsreaktioner i form af toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis og leverpåvirkning varierende fra mild granulomatøs hepatitis til svær hepatocellulær nekrose. Vasculitis kan medføre multiorganpåvirkning og nyresvigt. Sjældent neutropeni eller aplastisk anæmi. De svære bivirkninger, som har ↑ mortalitet, optræder især hos ældre med ↓ nyrefunktion og ved doser på > 300 mg dgl. Allopurinol nedsætter metabolismen af azatioprin, som derfor skal gives i ↓ dosering, hvis stofferne kombineres. Den bør ikke kombineres med ampicillin, da risikoen for udslæt stiger markant.

Probenecid kan anvendes i det akutte stadie. Den virker ved at øge den renale udskillelse af urinsyre via tubuli ved at hæmme reuptake af den. Effekten forudsætter normal nyrefunktion, og stoffet bør ikke anvendes til patienter med nyresten. Dosis øges gradvist fra 250 mg x 2 til 500 mg x 2. Patienterne skal drikke rigeligt, og urinen skal alkaliseres vha. natriumbikarbonat (500 mg x 3-4). De væsentligste bivirkninger er dyspepsi og udslæt.

Såfremt allopurinol eller probenecid ikke hver for sig kan normaliseres P-Urat, kan stofferne kombineres. Probenecid ↑ clearance af allopurinols aktive metabolit oxypurinol, hvorved allopurinols effekt mindskes.

Salicylsyrederivater (uafhængig af dosis) hæmmer probenecids urikosuriske virkning.

Probenecid ↑ plasmakoncentrationen af aciclovir, indometacin, methotrexat, naproxen, sulfonylurinstoffer, zidovudin, furosemid, penicilliner og cefalopsoriner

Probenecid halverer angiveligt clearance af paracetamol ved at hæmme dets konjugering med glukuronsyre. Det er derfor tilstrækkelig med ½ dosis af paracetamol. Patienten skal minimere sit forbrug af Paracetamol og blodprøvekontrol med måling af ALAT og INR som væsentlige kontrolparametre.

Colchicin anvendes i den akutte fase og som profylakse ved massive ophobninger af urat.

Bivirkninger er (0,5 mg x 3) diare, kvalme, opkastninger, mavesmerter og mavekramper. Hvis behandlingen fortsættes i uændret dosering, kan der udvikle malabsorptionssyndrom og hæmoragisk gastroenteritis. Knoglemarvspåvirkning ses meget sjældent.

Ved anfaldsprofylaktisk behandling (0,5 mg x 2) kan ses reversibel aksonal neuromyopati med proksimal muskelsvaghed og ↑ kreatinkinase. Dette ses primært hos patienter med lettere ↓ nyrefunktion. Andre bivirkninger er alopeci og myelotoksicitet.

Ved samtidig behandling med erythromycin, cimetidin, simvastatin eller cyclosporin ses flere bivirkninger på grund af ↓ elimination af colchicin og dermed ↑ plasma- og vævskoncentrationer.

Pyrofosfatartropati

Kan optræde i form af en akut, episodisk monoartikulær arthritis eller i en kronisk form, der er polyartikulær.

Pyrofosfatkrystaller antages for at være inflammationsudløsende på samme måde som uratkrystaller. Immunglobuliner coater krystallerne, som derpå bindes til Fc-receptorer og andre cellemembrankomponenter på granulocytter, makrofager, fibroblaster og endothelceller, hvorved disse aktiveres til produktion og sekretion af inflammationsmediatorer. Sygdommen medfører forkalkninger i ledbrusk og menisker, kondrokalcinose, som dog også kan forekomme uden pyrofosfatartropati.

Symptomer:

- Smerter
- Ledhævelse – der gradvist klinger af i løbet af 8-10 dage
- Feber og kulderystelser

Diagnosen stilles ved påvisning af pyrofosfatkrystaller i ledvæsken og der ses kraftig neutrofil leukocytose.

Behandlingen er symptomatisk med NSAID efter samme retningslinier som ved arthritis urica. Evt. suppleres med intraartikulær glukokortikoidinjektion og ved svær polyartikulær arthritis opnås effekt med kortvarig systemisk glukokortikoidbehandling.

Inflammatoriske bindevævssygdomme

Følgende fællestræk karakteriserer de inflammatoriske bindevævssygdomme i forhold til de inflammatoriske reumatiske sygdomme:

- Inddragelse af flere organssystemer
- Ledsymptomerne – mindre dominerende
- Vasculitis – en almindelig komponent i sygdomsbilledet
- Immunologiske fund.

Sygdommenes ætiologi er ofte ukendt. Det er inflammatoriske reaktioner og reparative forandringer, der giver vævsbeskadigelse i form af nekrose og degenerative læsioner.

Der er manifestationer fra led, muskler, sener, hud, hjerte, lunger, nyrer og øjne. Karakteristisk for den enkelte patient er inddragelse af flere organsystemer og et kronisk forløb med vekslende aktivitetsperioder, undertiden i form af kortere eller længere varende remission.

Diagnosen stilles ved at optage en god anamnese og de kliniske fund. Karakteristiske laboratorie- og biopsifund kan støtte en diagnose.

Den medikamentelle behandling er symptomatisk, antiinflammatorisk og måske immunosuppressiv.

Sjögrens syndrom

Sjögrens syndrom (SS) er en generaliseret sygdom med kroniske inflammatoriske forandringer i tårekirtler og/eller spytkirtler og med hyppig involvering af andre eksokrine kirtler. Sygdommen er altså en eksokrinopati med svigt af spytsekretion (xerostomi) og tåresekretion (keratoconjunctivitis sicca)

Optræder hyppigst hos kvinder, hvor 1/5 af patienter har RA eller SLE.

HLA-DR2 og -DR3 findes med højere hyppighed hos SS end baggrundsbefolkning. Autoantistoffer (IgM-RF og ANA, herunder anti-SSA/Ro og antiSSB/La) forekommer hos de fleste patienter, men ukendt patogenetiske betydning. DNA-antistof og RNP-antistof forekommer, især ved sekundær SS på baggrund af SLE eller MCTD. En væsentlig del har diffuse hyperimmunoglobulinæmi (især IgG)

De subjektive symptomer:

- Keratoconjunctivitis sicca – medfører tørhed og kløe i øjnene
- Xerostomi – medfører udtalt tørhed og svie i munden, vanskeligheder ved at tygge og synke maden. Ulcerationer. Talen hæs og sløret. Tungen glat pga. manglende filiforme papiller. Caries
- Hævelse af gll. parotis – hos nogle patienter
- Træthed medførende ↓ livskvalitet og arbejdsevne
- Artralgi
- Myalgier
- Andre eksokrin glandulopati – tørhed af næseslimhinde, ↓ lugtesans, tubaokklusion, otitis media, ↓ hørelse, kronisk tracheitis, bronchitis
- Restriktiv lungefunktionsnedsættelse
- Hudinvolvering (20 %) – petekkier, erythem multiforme, palpable purpura, ulcerationer og erythema nodosum
- Kraniel neuropati og perifere polyneuropati hos patienter med kutan vasculitis
- Non-Hodgkin maligne lymfomer af B-celle type (5 %)

Følgende test kan støtte diagnosen:

- *Sialometri*: Bestemmelse af spytsekretionen foregår ved at lade patienten spytte i et bæger. Et ustimuleret flow på < 1,5 ml spyt i løbet af 15 min anses for patologisk. Ved *stimuleret Sialometri* tygger patienten på tyggegummi i 5 min forud for undersøgelse; stimuleret flow < 3.5 ml anses for abnormt.
- *En Isotopscintigrafi med radioaktivt technitium* kan vise ↓ optagelse i spytkirtlerne.
- *Slimhindebiopsi* udføres i underkæben, der ofte viser fokale lymfocytinfiltration i relation til kirtlernes udførselsgange (CD4+ T-lymfocytter og plasmaceller), hvis cylinderepitel undergår metaplasi, så lumen oblitererer. Acini forsvinder og erstattes af betændelsesinfiltrat og senere bindevæv. Man anser forekomst af > 50 lymfocytter/4 mm² for at være et diagnostisk fund.

- Ved *Oftalmologiske undersøgelser* af patienter med keratoconjunctivitis sicca dryppes øjnene med Rose Bengal væske, hvorved de devitaliserede områder på cornea og i conjunctiva farves. Undersøgelsen kvantiteres (*Bijstervelds score 1-9*) idet en værdi på 4 og > anses for patologisk.
- Ved *Schirmers test* anbringes en standardiseret strimmel filtrerpapir med ombøjet kant i fornix inferior, hvorefter strimlens fugtning måles efter 5 min's forløb. Værdier < 5 mm er patologiske.

Differentialdiagnoser:

- AIDS
- Amyloidose
- Malignt lymfom
- Sarkoidose
- Kronisk sialoadenitis
- TB
- Svampeinfektioner
- Aktinomykose

Der findes ingen helbredende behandling. Behandling består med substitutionsterapi med kunstige tårer og spyt f.eks. hhv. tåresubstitutter Lacril® og spytsubstitutter.

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

SLE rammer fortrinvis led, serøse hinder, nyrer, CNS og blodets formede bestanddele med forekomst af multiple autoantistoffer.

Den årlige incidens er 2 tilfælde/100.000. Sygdommen er 10 x hyppigere hos kvinder som hos mænd og debuterer oftest i 20-40 års alderen. SLE har et alvorligere forløb hos afro-amerikanskere, pakistaner og indere sammenlignet med kaukasiere.

Den er karakteriseret ved hyppig forekomst af forskellige autoantistoffer. Cirkulerende immunkomplekser kan aflejres i forskellige organer og medføre komplementaktivering og deraf følgende vævsskade.

Histologisk er immunaflejringer i glomeruli og huden er karakteristisk for SLE. I huden findes disse i dermoepidermale overgangszoner i både afficeret og ikke-afficeret hud. I huden og indre organer ses vaskulitisforandringer fortrinvis lokaliseret i arterioler, venoler og kapillærer.

For at stille diagnosen kræves mindst 4 af 11 kriterier:

- Sommerfugleeksanthem
- Lysoverfølsomhed
- Hududslet
- Sår i mundhule/slimhinder
- Polyarthrit non-erosiv

- Serosit (pleurit/pericardit)
- Nefropati (proteinuri, kornede cylindere)
- CNS (epilepsi, psykose)
- Hæmolytisk anæmi, leukopeni, lymfopeni, trombopeni
- Serologi: anti-DNA, -Sm, antifosfolipid
- Positiv ANA

Symptomer:

- Polyartrit (ikke erosiv) – (5-10 %) udvikling af leddeformiteter i form af ulnardeviation, sublaksation og kontrakturer i fingerleddene som følge af fibrose i synovialmembran og seneskeder, Jaccoud-syndrom.
↑ Risiko for infektiøs arthritis og aseptisk knoglenekrose
- Lysoverfølsomhed
- Hududslæt (over næseryg og kinder)
- Dyspnø og thorakale stingsmerter – perikardit og pleurit
- Skummende urin – proteinuri og glomerulonefrit
- Vaskulit og tromboser – fosfolipid antistoffer i serum, venøse → DVT; og arterielle → cerebrale kar og koronararterier. Tromboser i placentakarrene → abort
- Hæmolytisk anæmi og trombocytopeni
- Anorexi
- Vægttab
- Subfebrilia
- Neuropsykiatriske symptomer – kramper, psykoser som udtryk for global CNS-påvirkning. Persisterende hovedpine, resistent over for analgetika og migrænemidler. ↓ Hukommelse og koncentrationsbesvær

Paraklinisk:

- Anti-nukleære antistoffer (ANA)
- Anti-DNA (85 %)
- Anti-Sm-antistoffer (10-15 %) – mod kerneantistoffer (ENA)
- SSA og SSB-antistoffer – sekundær Sjögren syndrom
- Anti-fosfolipid antistoffer (APLA) – ↑ risiko for tromboser (gentagne aborter og/eller cerebrale infarkter)

Differentialdiagnoser:

- Reumatoid arthritis i tidlig fase i SLE – 25 % af SLE patienter har IgM-RF
- ITP
- Autoimmun hæmolytisk anæmi

Behandlingen omfatter simple analgetika (paracetamol), NSAID, malariamidler (hydroxychloroquin recidiv profylaktisk effekt og anvendes til behandling af hud og ledgener), glukokortikoider (prednisolon 20-30 mg dgl) og cytostatika.

Kombinationsbehandling med glukokortikoid og cyklofosamid er mere effektiv end glukokortikoid som monoterapi. Cyklofosamid administreres som månedlige bolus infusioner 0,5-1 g/m².

I nogle tilfælde er mycophenolatmofetil lige så effektiv som cyklofosamid til behandling af glomerulonefritter.

Ved remission erstattes cyklofosamid med azathioprin eller mycophenolatmofetil i konsoliderende øjemed.

Ved recidiv er cyklofosamid den 1. valg.

Dertil kommer målrettet brug af antibiotika, antihypertensiva, osteoporoseprofylakse, cholesterolsænkende medicin, psykofarmaka, antiepileptika, antidiabetika og solbeskyttelse.

Systemisk sklerose – sklerodermi

Sklerodermi (hård hud) eller systemisk sklerose (SSc) er en systemisk bindevævssygdom karakteriseret ved fibrose, karforandringer, immunologiske forstyrrelser og iskæmisk vævsbeskadigelse. Forandringer ses i huden og andre organer, herunder mavetarmkanalen, lunger, nyrer og hjerte.

Sygdommen er sjælden med en prævalens på 10-30/100.000 og en årlig incidens på 1-2/100.000. Ca. 80 % af patienter er kvinder og debutalderen er 30-60 år.

Ved sklerodermi er sygdommen karakteriseret ved hudforandringer, som omfatter ekstremiteter distalt for albuer og knæ samt ansigt, men ikke truncus. Der er ikke Raynaud-fænomener.

Ved diffus SSc breder hudforandringer sig hurtigt fra hænderne op af ekstremiteterne og ind på truncus. Raynaud forandringer debuterer få måneder til 1 år før debut af den kutane sklerose. Ved diffus SSc udvikles hyppigere fibrose i de indre organer, herunder nyrer, hjerte og lunger. Hud- og organforandringerne udvikles ofte i løbet af sygdommens første år.

Histologisk er de sklerodermiske forandringer karakteriseret af fibrose med infiltration af kroniske betændelsesceller, bindevævsproliferation, kollagen-akkumulation og karforandringer med obstruktion og iskæmisk vævsskade til følge.

Symptomer:

- Hudforandringer – gennemløber 3 stadier: 1) ødem, 2) induration, 3) atrofi med tynd, hårløs og svind af subcutis. Sklerose af fingrene betegnes sklerodaktyli
- Raynaud fænomener
- Lungeforandringer – ↓ diffusionskapacitet og ↓ vitalkapacitet (restriktiv ventilatorisk insufficiens). HRCT-scanning (højresolutions-CT af lungerne) viser aktiv interstitiel lungesygdom (matglasstegning) og lungefibrose (retikulært mønster). Bronkoalveolær lavage (BAL) påviser neutrofile og eosinofile leukocytter som tegn på aktiv interstitiel lungeinflammation.
- Hjertepåvirkning – fibrose i myokardiet og ledningssystemet påvises hyppigt ved autopsi.
- Nyrepåvirkning – nogle får langsom progredierende kronisk nefropati med let proteinuri og let uræmi
- Mavetarmkanalen – forandringer i den nederste del af oesophagus, cardiainsufficiens med regurgitation og oesophagit, der kan give sekundær stenose. Nogle får forandringer i det meste af tyndtarmen med ↓

peristaltik, strikturer, stagnationen af tarmindhold, abnorm tarmflora. Sekundær malabsorption og subileustilfælde. Colon er ofte involveret, idet der opstår obstipation og divertikulose.

Paraklinisk:

- ↑ Akut fase reaktanter
- Anæmi
- Diffus hyperimmunglobinæmi (hyppigst IgG)
- Antinukleære antistoffer (ANA) (95 %)
- Anti-centromer – begrænset SSc og mindre risiko for at udvikle lungefibrose og renal krise
- Anti-Scl-70 – rettet mod topoisomerase I, hyppigere diffus SSc
- Anti-RNA-polymerase I og III-antistoffer – er associeret med diffus SSc og renal krise
- Histonantistoffer – ses ved medikamental SLE og markerer ↑ risiko for lungefibrose.

Differentialdiagnose

- Sklerødem
- Amyloidose
- Sklerokarcinoid syndrom
- Kronisk graft versus host sygdom
- Eosinofile fascitis
- Acrodermatitis atrophicans

Behandling består af:

- NSAID – arthralgier
- Calciumblokker – Raynaud fænomener
- Cyklofosamid – progredierende lungefibrose
- ACE-hæmmere – renal krise. I nogle tilfælde → nyretransplantation
- Protonpump hæmmere – refluks symptomer. Medfører også → ↓ forekomsten af oesophagusstrikturer.
- Antibiotika – ved bakteriel overvækst: stagnation af tarmindhold, subileustilfælde, ændring af tarmflora og malabsorption
- Indgift af mellemkæde-triglycerider suppleret med fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K)
- Kombinationsbehandling med glukokortikoid og cyklofosamid – effekt ved aktiv interstitiel lungesygdom.
- Immunmodulerende behandling – højdosis immunsuppression efterfulgt af autolog knoglemarvs-transplantation ved behandlingsresistente tilfælde med hastigt progredierende diffus hudaffektion og indre organinvolvement.

Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)

Er en syndrom kendetegnet ved samtidig tilstedeværelse af kliniske træk, der er karakteristiske for sklerodermi, SLE og polymyositis samt obligatorisk forekomst af et bestemt autoantistof rettet mod cellekernebestanddele, U1-RNP-antistof.

Ætiologien og patogenes er ukendt. Sygdommen er af inflammatorisk karakter, idet man finder infiltration af betændelsesceller (lymfocytter og plasmaceller) i de afficerede organer og i karvæggene. Autoantistoffer (RNP-antistof) forekommer hos alle patienter.

Symptomer:

- Træthed
- Myo-arthralgier – arthriten symmetrisk, non-erosiv, tenosynovitis → deformiteter af samme art som RA dvs. ulnardeviation, svanehalsdeformitet og kontrakturer. Beskedne ↑ muskelenzymer (CPK og LDH), patologisk EMG tydende på myopati og biptiske tegn på myositis
- Raynaud fænomener → kroniske ulcerationer i pulpa og undertiden gangræn
- Diffust svulne fingre, pølsefingre – ømme, smertefulde
- Serositis (20-30 %) – perikarditis eller pleuritis
- Fibroserende alveolitis – funktionsdyspnø og uproduktiv hoste. I nogle tilfælde → funktionsdyspnø → hviledyspnø og cor pulmonale med kardial inkompensation
- Nyresygdom (25 %) – membranøs glomerulonefritis.

Paraklinisk:

- ANA-positiv ved screening og udviser plettet kernefarvning → indikation for specifik undersøgelse for U1-RNP-antistof
- U1-RNP-antistof – forudsætning for at diagnosen kan stilles
- IgM-RF (2/3 af patienter)
- ↑ SR.

Differentialdiagnose:

- SLE
- Sklerodermi
- RA

Behandlingen er symptomatisk. Hovedmidlet ved behandling af polyarthritten er NSAID og analgetika. Patienter med progredierende lungefibrose forsøges behandlet med glukokortikoider og cytostatika, men skuffende behandlingsresultater.

Vaskulitter

Arteritis temporalis

Kæmpecellearteritis er en granulomatøs storkarvaskulit med prædilektion for de ekstrakranielle arterier. Nogle studier har vist øget forekomst af HLA-DR4.

Den inflammatoriske reaktion inddrager alle 3 lag i arterien, men mest udtalt i media. Der ses tegn på vævsbeskadigelse i form af nekrose af de glatte muskelceller, og en karakteristisk fragmentering af

membrana elastica interna. Desuden granulomatøs betændelse med lymfocytter, plasmaceller, makrofager og fibroblaster samt kæmpeceller.

Intima viser fortykkelse med hypercellularitet, overvejende bestående med glatte muskelceller.

I adventitia optræder fokale infiltrater af granulocytter, lymfocytter og plasmaceller samt makrofager.

Symptomer:

- Træthed
- Hovedpine
- Feber
- Iskæmisymptomer i form af claudicatio eller trombose
- ↓ Appetit – formentligt pga. masseter-claudicatio
- Vægttab
- Synsnedsættelse – okklusion af arteriae ciliares posteriore breve, som forsyner papilla nervi optici. Undertiden dobbeltsyn, antageligt betinget af iskæmi af øjenmusklerne.

Ved kraniele symptomer eller anden klinisk mistanke om kæmpecelleartrit sættes patienten umiddelbart i behandling med prednisolon 60 mg uden at afvente biopsisvar pga. risikoen for blindhed. Dosis nedtrappes over uger til måneder afhængig af sygdomsaktivitet til en vedligeholdelsesdosis på 5-10 mg dgl.

Polymyalgia rheumatica

De vigtigste symptomer er muskelstivhed, muskelsmerter ved bevægelse og evt. muskelømhed. Undertiden ledsmerter, hyppigst i form af arthralgier lokaliseres til sternoclaviculærleddene, acromioclaviculærleddene samt knæ, hofte, og skulderled.

Klinisk biokemisk ses ↑ SR og ↑ CRP. Biopsi fra arteria temporalis superficialis er den vigtigste diagnostiske undersøgelse. Den skal tages så snart mistanken opstår.

Behandlingen skal startes akut uden at afvente biopsi fra arteria temporalis. Inden glukokortikoid-behandlingen startes, skal der tages en blodprøve til senere bestemmelse af SR. Se behandling overpå.

Polyarteritis nodosa

Polyarteritis nodosa er en systemisk, subakut eller kronisk forløbende primær vasculitis, der inddrager de mellemstore arterier, men ikke arterioler, venoler eller kapillærer. De hyppigste involverede organer er subcutis, mavetarmkanalen, perifere nerver, led og hjerte.

Debuterer oftest mellem 20-60-års alderen med en let overvægt af mænd.

Det histologiske billede viser en panarteritis med inddragelse af hele karvæggen. Forandringerne omfatter fibronoid nekrose, akut inflammation med kraftig granulocytinfiltration af karvæggen samt helingsprocesser

med fibroblastproliferation og fibrose. Inflammation fører til destruktion af karvæggens normale strukturer og evt. aneurismedannelse. Sekundært til arthritten ses trombosering og infarktdannelse.

Symptomer:

- Feber
- Træthed
- Artralgi
- Myalgi
- Perifer neuropati – betinget af vasculitis i vasa nervorum
- Hjerterpåvirkning i form af hjerteinsufficiens som følge af vasculitis
- Abdominalsmerte – ledsaget af opkastninger, meteorisme og diare. Den gastrointestinale vasculitis kan medføre blødninger, infarkter og evt. perforationer, hyppigst i jejunum
- Nyreinsufficiens ved renale infarkter – lændesmerter og hæmaturi samt renovaskulære hypertension.
- Hudforandringer (20-40 %) – livedo reticularis eller som nekrotiserende læsioner bestående af erytemer med central nekrose og blødning eller større og mindre isolerede ulcerationer forudgået af ømme nodulære infiltrater i corium og subcutis.

Paraklinisk:

- ↑ Akut fase reaktanter
- Normokrom, normocytær anæmi
- ANCA negativ

Behandlingen i den akutte fase er højdosis prednisolon på 1 mg/kg/døgn. Hos patienter med viscerale komplikationer suppleres med cyklofosamid.

Mikroskopisk polyangiitis

Nekrotiserende småkarsvaskulit med glomerulonefrit uden granulomatøse inflammationer. Debuterer i 30-50-årsalderen med en let overvægt af mænd.

Mikroskopisk polyangiitis har mange lighedspunkter med polyarteritis nodosa, men adskiller sig væsentligst ved at der her definatorisk forekommer som glomerulonefrit og småkarsvaskulit.

Symptomer:

- Feber
- Arthralgi
- Myalgi
- Respiratoriske symptomer f.eks. hoste, dyspnø og undertiden hæmoptyse
- Hudsymptomer - palpabel purpura
- Glomerulonefrit – hypertension og proteinuri
- Perifer neuropati med diffus symmetrisk sensorisk polyneuropati eller mononeuritis multiplex

- Abdominalsmerter.

Paraklinisk:

- ANCA positiv – rettet mod myeloperoxidase (MPO)
- ↑ Akut fase reaktanter
- Normokrom, normocytær anæmi
- Leukocytose
- Trombocytose

Diagnosen stilles ved biopsi f.eks. af nyre, hud eller lunger

Differentialdiagnose:

- SLE
- Wegeners granulomatose
- Goodpastures syndrom
- Kryoglobulinæmi
- Schönlein-Henochs purpura

Behandlingen adskiller sig ikke væsentligt fra andre vaskulitter med nyrepåvirkning, hvor man giver kombinationsbehandling af højdosisprednisolon og cyklofosamid.

Wegeners granulomatose

Nekrotiserende småkarsvasculit med granulomatøs inflammation i øvre og/eller nedre luftveje, ofte også nekrotiserende glomerulonefrit. Debuterer typisk i 40-50-års alderen med en ligelig kønsfordeling.

ANCA indgår i små immunkomplekser, som overvejende påvises i aktive faser af sygdommen. Cytokiner som IL-1 β , IL-6 og TNF- α er opregulerende i de vaskulitiske læsioner, og frisætningen af disse cytokiner medfører af brusk og knogle, som ses i ansigtsskelettet i sene faser af sygdommen.

Symptomer:

- Feber
- Vægttab
- Træthed
- Sinuitsymptomer med purulent næseflåd, purulent otitis media (ildelugtende). Destruktion af næsebrusken medfører perforation og saddelnæse.
- Respiratoriske symptomer f.eks. hoste, dyspnø, hæmoptyser og smerter i thorax
- Arthralgier og myalgier
- Tegn på kutan vaskulit
- Perifer neuropati
- Renalt betinget hypertension grundet nyreinvolvering

- Hudmanifestationer (50 %) i form af palpabel purpura
- Øjensymptomer (50 %) i form af conjunctivitis, episcleritis, anterior og posterior uveitis, neuritis optica og evt. exophthalmus (pseudotumor orbitae)

Paraklinisk:

- Positiv ANCA rettet mod proteinase-3 (PR3) (Pr3-ANCA)
- Positiv p-ANCA (MPO-ANCA) (få %)
- ↑ Akut fase reaktanter
- Normokrom, normocytær anæmi

Røntgen af lungerne – multiple rundinfiltrater med henfalds-kaviteter samt solitære infiltrater.

Ubehandlet har Wegeners granulomatose en meget ↑ dødelighed. Prognosen er imidlertid bedret drastisk efter kombinationsbehandling med højdosisprednisolon og cytostatika.

I den akutte fase gives højdosis prednisolon på 1 mg/kg/døgn, som suppleres med cyklofosamid pulsterapi i et år. Ved svær nefropati foretages plasmaseparation. Langvarig remission opnås hos mere end ½-delen.

Churg-strauss syndrom

Sygdommen er en systemisk nekrotiserende vaskulitis i små til mellemstore kar med granulomatøs inflammation i luftvejene, association til ikke-allergisk asthma bronchiale, eosinofile i blodet og de afficerede væv samt hyppig forekomst af palpable purpura og neuropati.

Incidensen er 1-2/mio./år. Dobbelt så hyppigt hos mænd som hos kvinder med debut i 20-40 års alderen.

TH₂-lymfocytmedieret vævsskade er muligvis af betydning. Frigørelse af vævstoksiske substanser fra eosinofile celler (eosinofilt kation protein) og ANCA-medieret inflammation spiller også en rolle.

Vaskulitisforandringerne er lokaliseret til små arterier, arterioler, kapillærer og venoler, men middelstore arterier kan også være inddraget. Karakteristisk er nekrotiserende vaskulitis og små nekrotiserende granulomer, der optræder såvel i karvæggen som ekstravaskulært. Granulomerne består af central eosinofil masse omgivet af granulocytter, fortrinsvis eosinofile granulocytter samt makrofager og kæmpeceller.

Symptomer:

- Lunger – bronchitis, pneumoni ledsaget af transitoriske radiologiske lungeinfiltrater
- Hud – subkutane, indolente noduli, palpabel purpura og petekkier.
- Nerver – mononeuritis multiplex
- Hjerte – myokardieaffektion, hypertension

Diagnosen stilles ved biopsi med påvisning af de karakteristiske granulomer og vasculitis. Der er udtalt eosinofili i det perifere blod. Positiv for MPO-ANCA

Differentialdiagnoser:

- Polyarteriits nodosa
- Wegeners granulomatose
- Leukocytoklastisk vasculitis
- Löfflers syndrom
- Bronchopulmonal aspergillose
- Hypereosinofilt syndrom
- Sarcoidose

Behandlingen er systemisk med glukokortikoider i en dosis med tilstrækkelig effekt.

Schönlein-Henochs purpura

En systemisk småkarsvasculitis der optræder hos børn og unge voksne. Sygdommen er hyppigst hos børn i alderen 4-7 år med overvægt hos drenge.

Påvisningen af cirkulerende immunkomplekser indeholdende IgA samt aflejringer af IgA og komplement i blodkarvæggene og i glomeruli.

Symptomer:

- Feber
- Påvirket almentilstand
- Hud – symmetrisk palpabel purpura lokaliseres til ekstensorsiderne af underekstremiteterne samt glutealregionerne. Undertiden hudelementerne kløende, urtikarielle og ledsaget af ødem.
- Gastrointestinale symptomer – kolikagtige smerter. Okkult blødning, frisk blødning per rectum, melæna og hæmatemese
- Nyrer – hæmaturi og undertiden ødemer grundet glomerulonephritis
- Led – arthralgier, hyppigst inddrages knæled, fodled, håndled og albueled.

Paraklinsk:

- ↑ SR og CRP
- Let neutrofil leukocytose
- Sjældent ↑ P-Kreatinin
- ↑ IgA

Der foreligger IgA aflejringer i hudkar eller glomeruli.

Behandling består i NSAID og i svære tilfælde glukokortikoider, især hos voksne.