

# Köszvény és más kristályarthritisek

Pálinkás Márton

Országos Mozgásszervi Intézet | 2022. NOVEMBER

A MAGYAR TUDOMÁNY ÜNNEPE



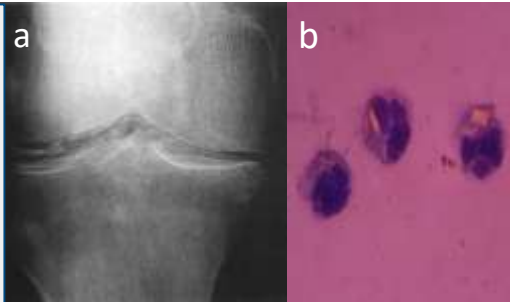
*Tudomány: út a világ megismeréséhez*

# Egyéb kristályarthritisek

## Kalcium-pirofoszfát dihidrát arthropathia

Az ízületi hyalin és rostos (meniscus) porcba való kristály lerakódás által előidézett megbetegedés, mely az ízület károsodását és synovitisek időszakos kialakulását vonja maga

a/ Jellemző vonalszerű chondrocalcinosis a térdízületben.  
b/ Rombusz alakú intracelluláris CPPD kristályok



## Bázikus kalcium-foszfát (hidroxiapatit) arthropathia

Hidroxiapatit (HA) és egyéb bázikus kalciumfoszfát (BCP) kristályok periartikularis és intraartikularis lerakódása által előidézett akut és krónikus gyulladásos megbetegedés.

Hidroxiapatit kristálydepozíció által okozott kalcifikáció a supraspinatus ínban (a) és a subacromialis bursában (b) anteroposterior vállfelvételen



# Köszvény



# Definíció és epidemiológia

Hyperuricaemia és klasszifikáció

Köszvényes gyulladás

Komorbiditás

Diagnosztika

Terápia

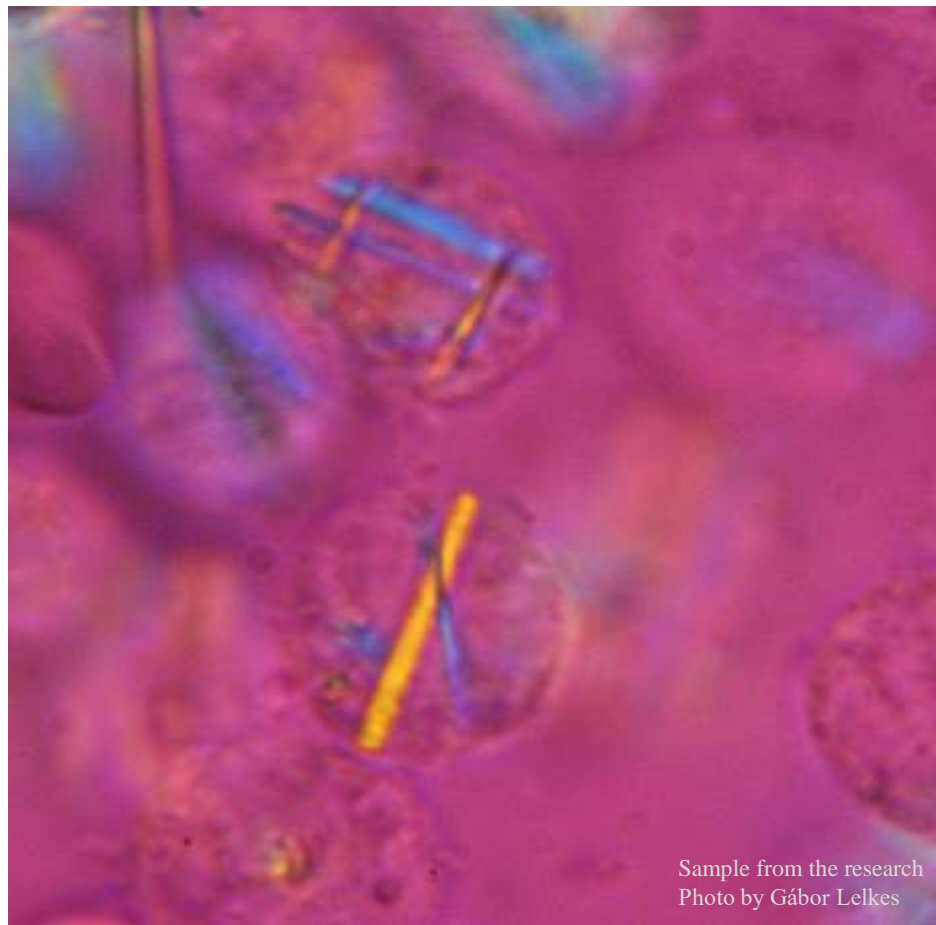


Hyperuricaemia:

*A se. húgysav szint tartósan meghaladja oldhatósági határát (férfiakban 420, nőkben 360  $\mu\text{mol/l}$ ).*

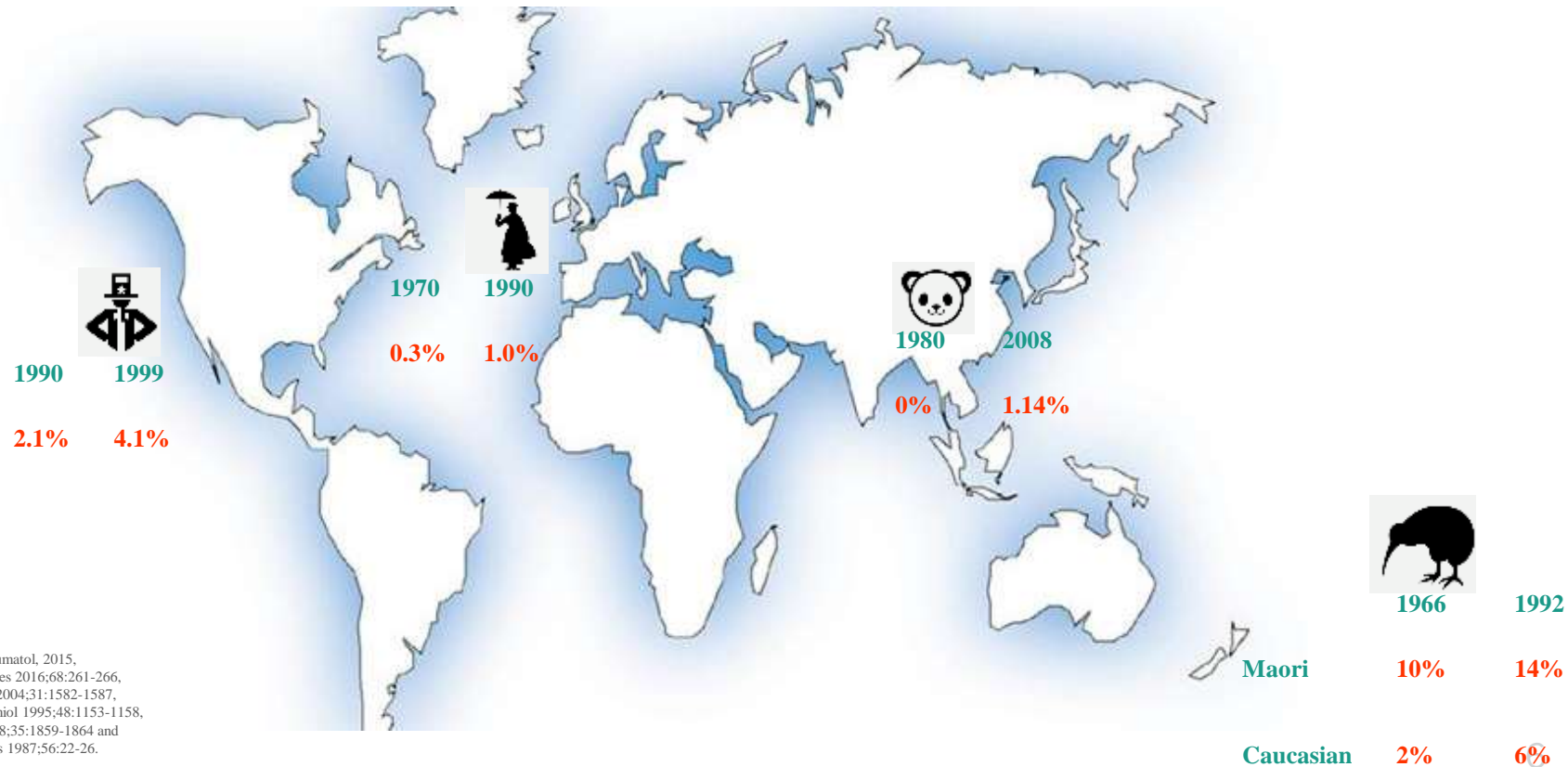
Köszvény:

*Húgysavkicsapódás okozta gyulladás rohamszerű ízületi gyulladás.*



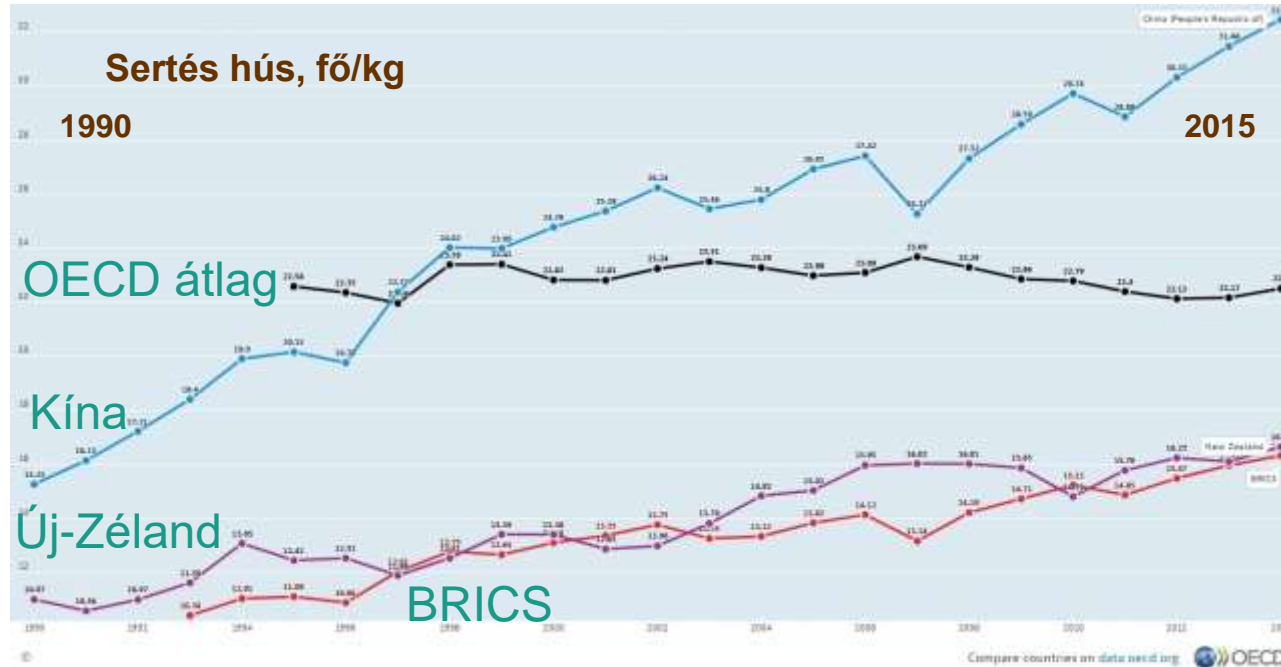
Sample from the research  
Photo by Gábor Lelkes

# Epidemiológia



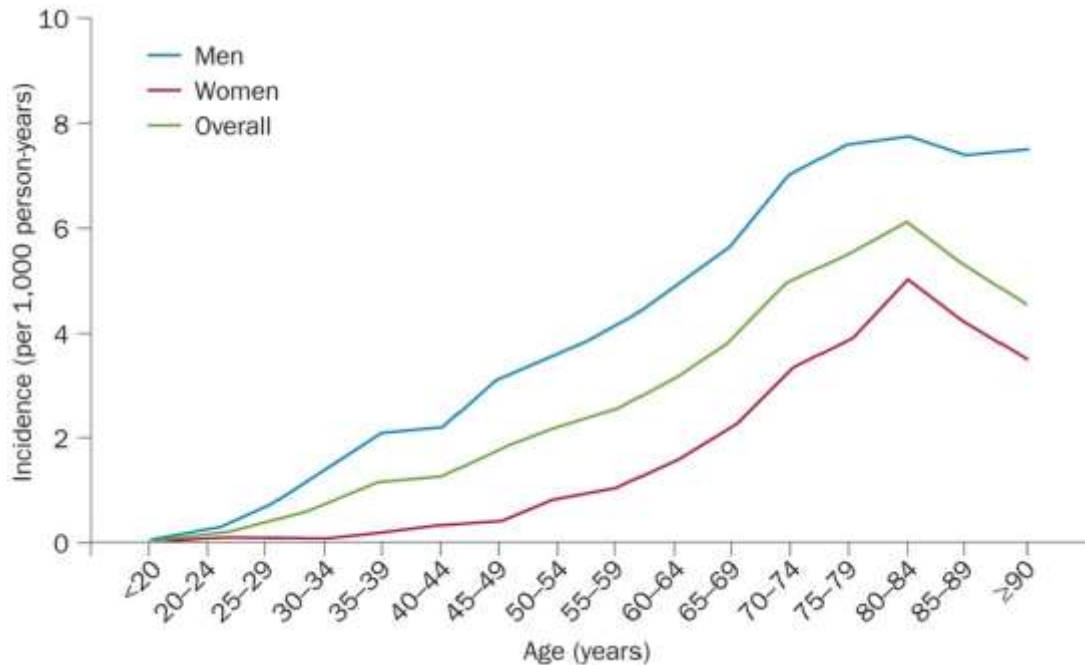
Kuo C-F. et al. Nat. Rev. Rheumatol. 2015,  
 Bardin T et al Arthritis Care Res 2016;68:261-266,  
 Wallace K et al. J Rheumatol 2004;31:1582-1587,  
 Harris CM et al. J Clin Epidemiol 1995;48:1153-1158,  
 Miao Z et al. J Rheumatol 2008;35:1859-1864 and  
 Klemp P et al. Ann Rheum Dis 1987;56:22-26.

# Egy főre eső hús fogyasztás változása



OECD (2016), Meat consumption (indicator). doi: 10.1787/fa290fd0-en

# Köszvény prevalenciájának változása az életkorral



Kuo C. et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors, *Nature Reviews of Rheumatology* 11, 649–662, 2015



# Definíció és epidemiológia

## Hyperuricaemia és klasszifikáció

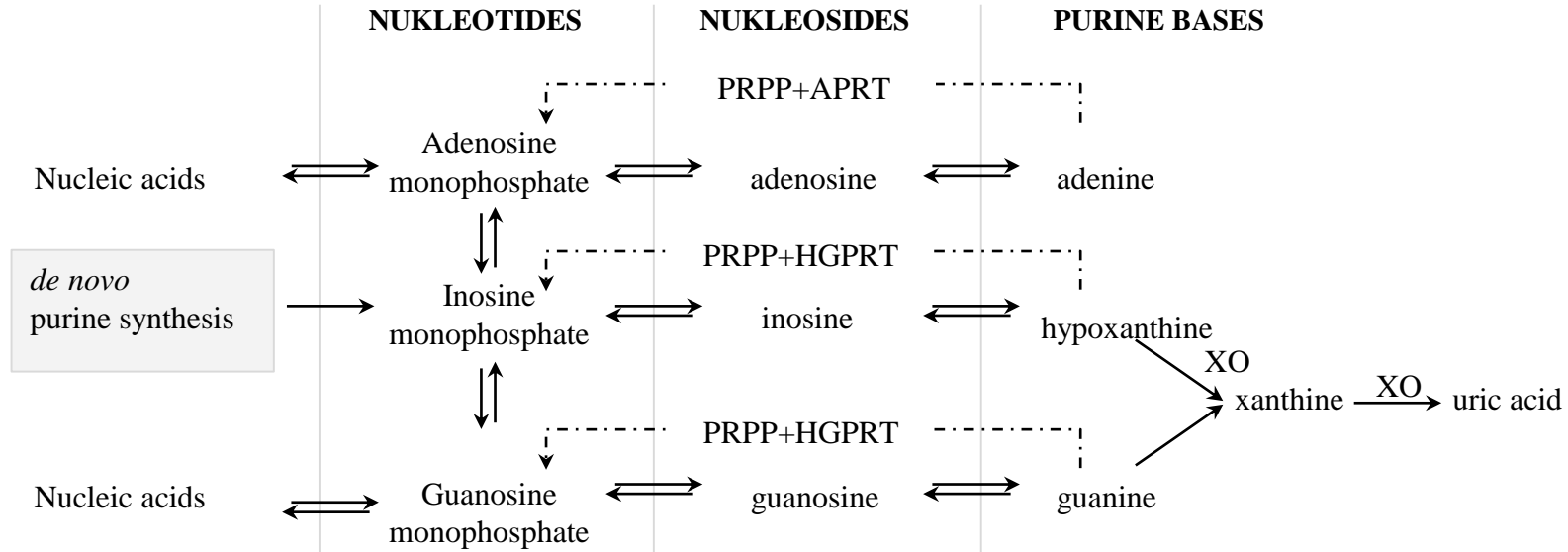
Köszvényes gyulladás

Komorbiditás

Diagnosztika

Terápia

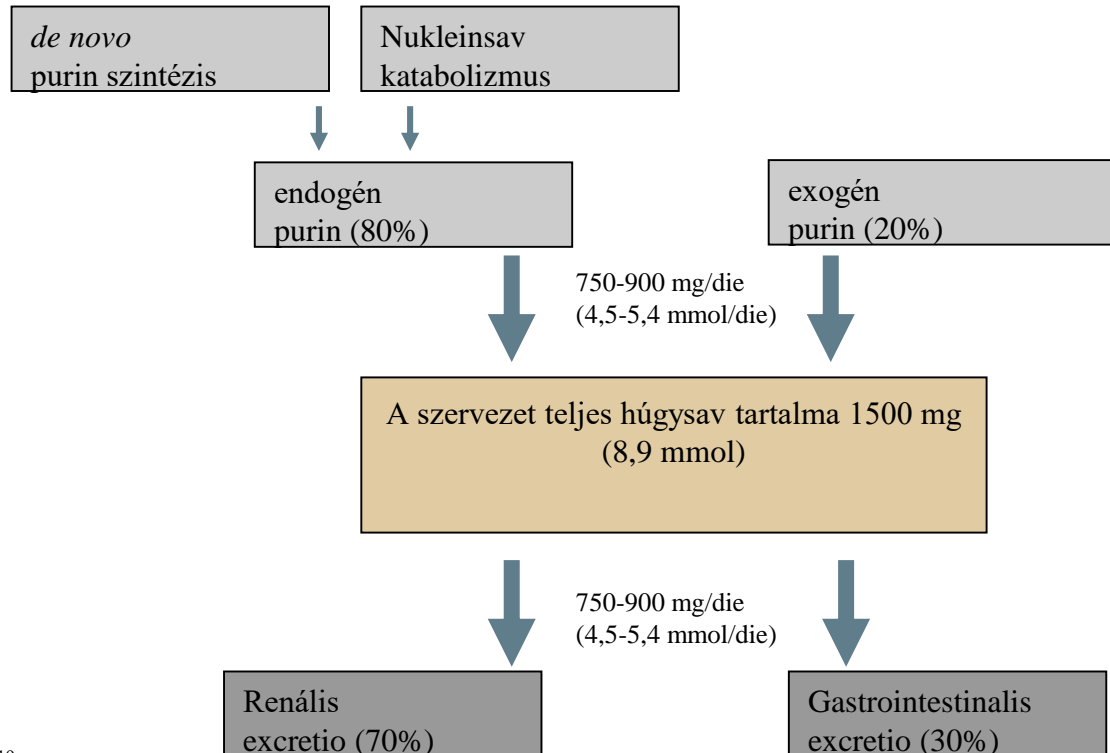
# Purin metabolizmus



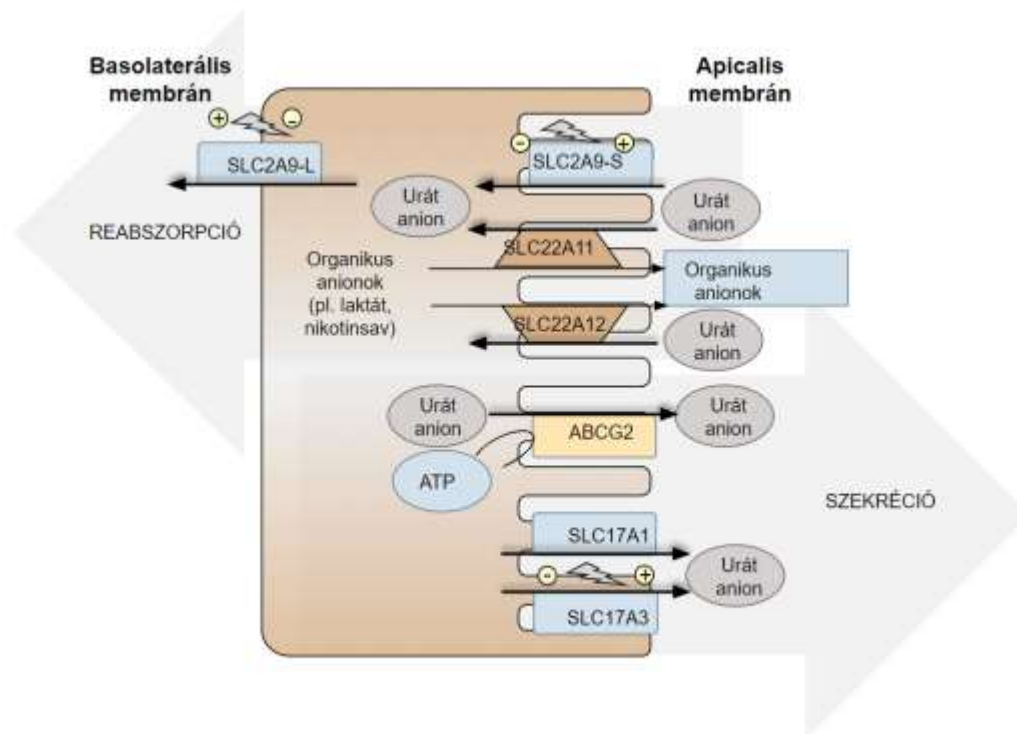
– reutilizáció v. salvage

- PRPP – phosphoribosyl pyrophosphate
- HGPRT – hypoxanthine-guanine phosphorybosiltransferase
- APRT – adenine phosphorybosiltransferase
- XO – xanthine oxidase
- ← ···· – salvage mechanism

# Húgysav keletkezésének és kiválasztásának vázlatja

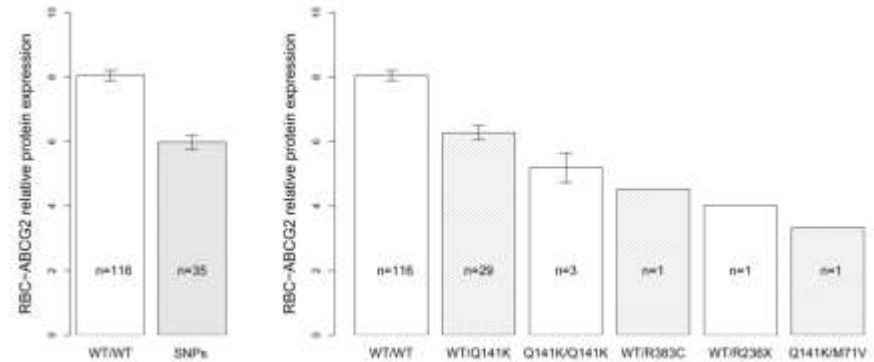


# Fontosabb húgysav transzport mechanizmusok



# ABCG2 transzporter szerepe az új klasszifikációban

Az ABCG2 vad típusának (WT), összes vizsgált pontmutációinak (SNPs) és egyes vizsgált pontmutációinak (Q141K, R383C, R236X, M71V) korrelációja a fehérje expresszió szintjével.



1 Pálkás, Márton, Edit Szabó, Anna Kulín, Orsolya Mózner, Rita Rásonyi, Péter Juhász, Krisztina Nagy, et al. 2022. "Genetic Polymorphisms and Decreased Protein Expression of ABCG2 Urate Transporters Are Associated with Susceptibility to Gout, Disease Severity and Renal-Overload Hyperuricemia." *Clinical and Experimental Medicine*, August. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00848-7>.

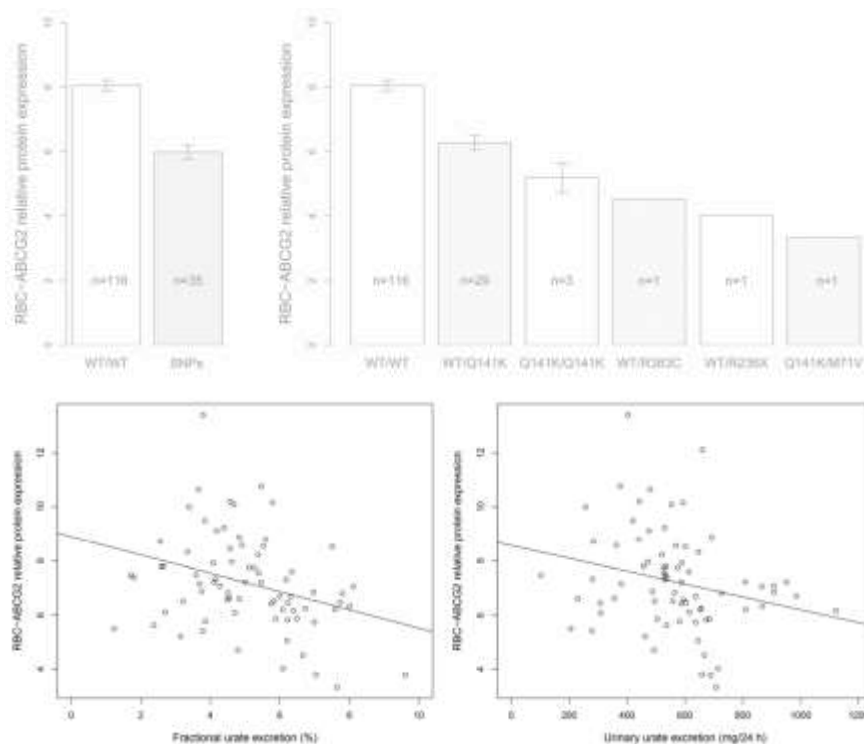
2 Zámbo, Boglárka, Zsuzsa Bartos, Orsolya Mózner, Edit Szabó, György Várady, Gyula Poór, Márton Pálkás, et al. 2018. "Clinically Relevant Mutations in the ABCG2 Transporter Uncovered by Genetic Analysis Linked to Erythrocyte Membrane Protein Expression." *Scientific Reports* 8 (1): 7487.

# ABCG2 transzporter szerepe az új klasszifikációban

Az ABCG2 vad típusának (WT), összes vizsgált pontmutációinak (SNPs) és egyes vizsgált pontmutációinak (Q141K, R383C, R236X, M71V) korrelációja a fehérje expresszió szintjével.

Az ABCG2 fehérje expressziójának *correlation plot* analízise fokozott renális terheléssel (renal overload, ROL) járó hyperuricaemia esetén.

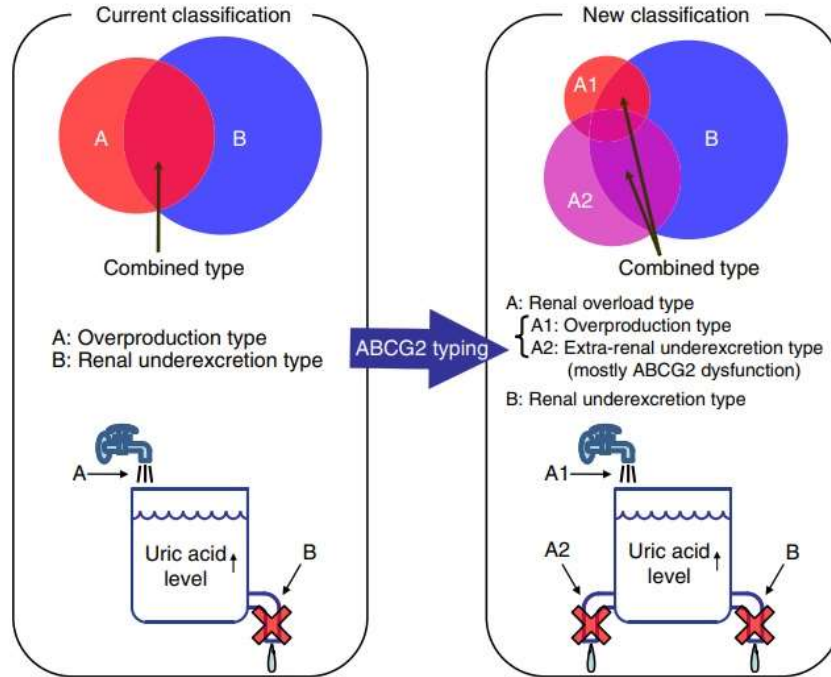
- FUE: Szignifikáns negatív korreláció, Pearson correlation coefficient = -0.320, p=0.005
- UUE: Pearson correlation coefficient = -0.241, p=0.038



1 Pálkás, Márton, Edit Szabó, Anna Kulín, Orsolya Móznér, Rita Rásonyi, Péter Juhász, Krisztina Nagy, et al. 2022. "Genetic Polymorphisms and Decreased Protein Expression of ABCG2 Urate Transporters Are Associated with Susceptibility to Gout, Disease Severity and Renal-Overload Hyperuricemia." *Clinical and Experimental Medicine*, August. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00848-7>.

2 Zámbo, Boglárka, Zsuzsa Bartos, Orsolya Móznér, Edit Szabó, György Várady, Gyula Poór, Márton Pálkás, et al. 2018. "Clinically Relevant Mutations in the ABCG2 Transporter Uncovered by Genetic Analysis Linked to Erythrocyte Membrane Protein Expression." *Scientific Reports* 8 (1): 7487.

# A hyperuricaemia és köszvény új klasszifikációja



Módosítva: Ichida, Kimiyoshi, Hirotaka Matsuo, Tappei Takada, Akiyoshi Nakayama, Keizo Murakami, Toru Shimizu, Yoshihide Yamanashi, et al. 2012. "Decreased Extra-Renal Urate Excretion Is a Common Cause of Hyperuricemia." *Nature Communications* 3 (April): 764.

# A hyperuricaemia és köszvény új klasszifikációja

		Primer	Szekunder
Fokozott renális terhelés	Fokozott húgysav termelés	PRPP-szintetáz fokozott, HGPRT és/vagy APRT csökkent működése Vizelet urát kiválasztás >600mg/nap/1,73m <sup>2</sup> és frakcionális urát exkréció ≥ 5%	Fokozott nukleinsav turnover, tumorok, citosztatikus kezelés, súlyos elhízás, psoriasis, etc.
	Csökkent intesztinális exkréció	Csökkent intesztinális ürítés (döntően ABCG2 urát transzporter deficiencia), következményes hyperuricaemia és fokozott renális urát excretio Vizelet urát kiválasztás >600mg/nap/1,73m <sup>2</sup> és frakcionális urát exkréció ≥ 5%	
Csökkent renális exkréció		Vese specifikus urát transzporterek funkcionális zavara Vizelet urát kiválasztás ≤ 600mg/nap/1,73m <sup>2</sup> és frakcionális urát exkréció < 5%	Súlyos veseelégtelenség, hypertonia, gyógyszerhatás, ólom intoxikáció, (alkohol okozta) laktát acidosis, diabetes mellitus, etc.
Kombinált forma			Glukóz-6-foszfataz hiánya (von Gierke-kór) illetve a fruktóz-1-aldoláz hiánya



Definíció és epidemiológia

Hyperuricaemia és klasszifikáció

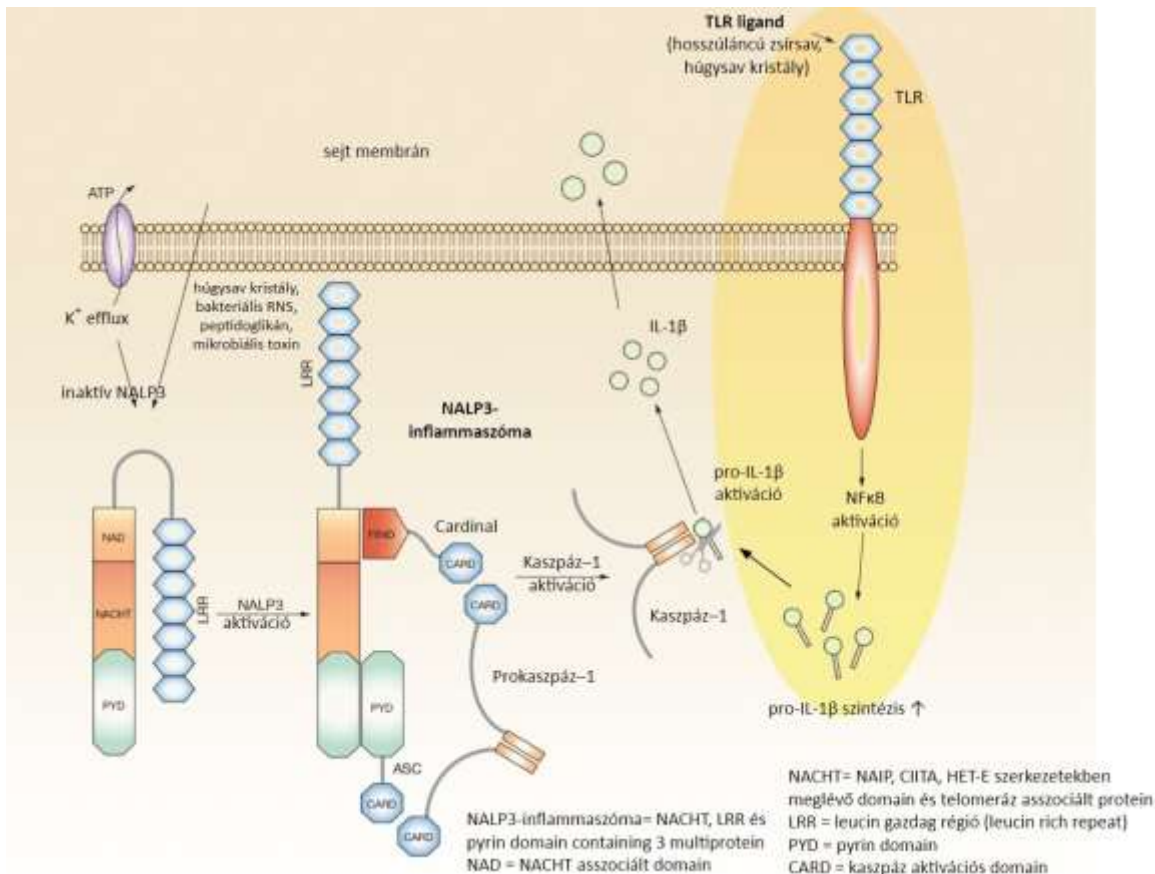
**Köszvényes gyulladás**

Komorbiditás

Diagnosztika

Terápia

# A köszvényes gyulladás autoinflammatorikus folyamata



Módosítva: Church, L. D., Cook, G. P., & McDermott, M. F. (2008). Primer: inflammasomes and interleukin 1β in inflammatory disorders. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 4(1), 34–42. doi:10.1038/ncprheum0681

# Köszvényes gyulladás klinikuma



**Akut köszvényes roham a bal lábon**



Lágyrésztophusok a fülkagylón (a), a kézen (b) és az Achilles-ín felett (c)

a

b

c

# Köszvényes gyulladás klinikuma



Akut köszvényes roham a bal lábon



**Lágyrésztophusok a fülkagylón (a), a kézen (b) és az Achilles-ín felett (c)**

Definíció és epidemiológia

Hyperuricaemia és klasszifikáció

Köszvényes gyulladás

**Komorbiditás**

Diagnosztika

Terápia

# Fontosabb társbetegségek köszvény esetén

## Cardiovasculáris

- Hypertonia
- Coronaria betegség
- Atherosclerosis
- Stroke
- Szívelégtelenség
- Perifériás érbetegség
- Pitvarfibrilláció
- Thrombemboliák

## Renális/genitourinális

- Krónikus veseelégtelenség
- Nephrolithiasis
- Erectilis dysfunkcio

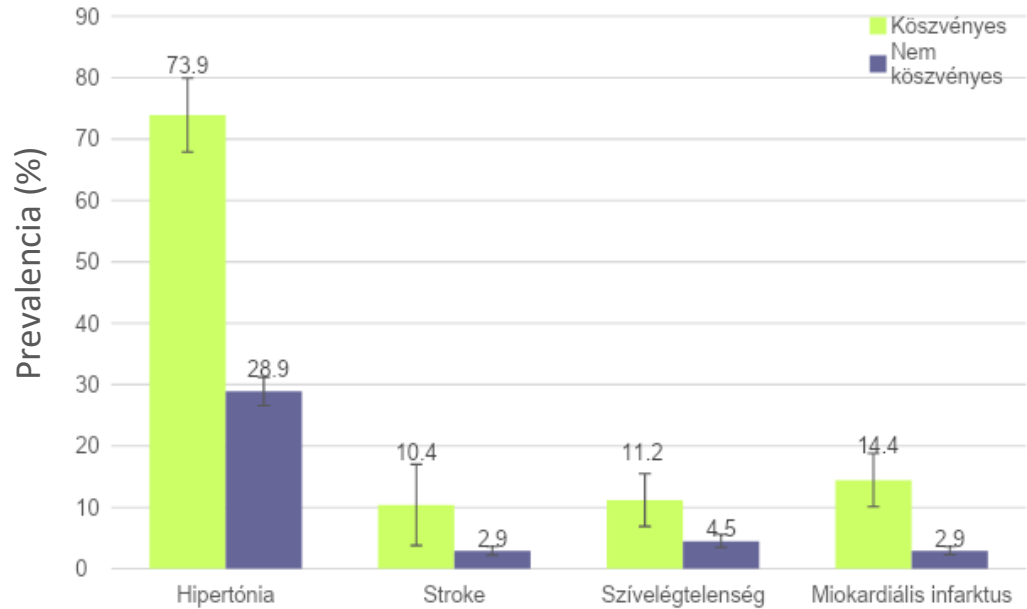
## Metabolikus

- Diabetes mellitus
- Metabolikus szindróma
- Osteoporosis

## Neurológiai és szemészeti

- Alzheimer-kór
- Vascularis dementia
- Parkinson-kór és
- Macula degeneraatio

## Kardio- és cerebrovasculáris komorbiditás



Bardin et al. Arthritis Care Res 2016

Definíció és epidemiológia

Hyperuricaemia és klasszifikáció

Köszvényes gyulladás

Komorbiditás

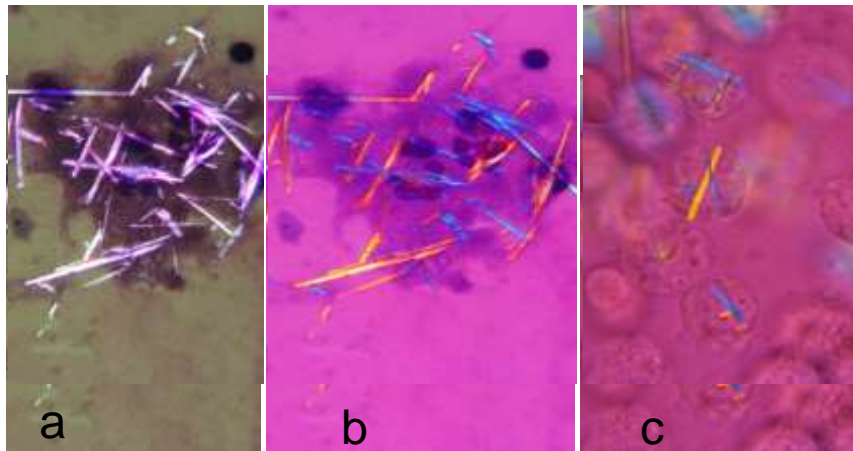
**Diagnosztika**

Terápia



# Abszolút kritérium

Hosszú, tű alakú MNUM kristályok kettős törésű polarizációs mikroszkóp képe kompenzátor használata nélkül (a), illetve annak segítségével hossz tengelyre viszonyított negatív kettős törést mutatva extracellulárisan (b) és intracellulárisan (c).



# A köszvény klasszifikációja

<http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz>

- **Klinikai kritériumok**
- **Laboratóriumi kritériumok**

Érték	Leírás	Leírás	Érték
1	1. Első támadás: Hirtelen felismerés (1 pont)	1. Első támadás: Hirtelen felismerés (1 pont)	1
2	2. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	2. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	2
3	3. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	3. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	3
4	4. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	4. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	4
5	5. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	5. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	5
6	6. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	6. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	6
7	7. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	7. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	7
8	8. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	8. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	8
9	9. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	9. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	9
10	10. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	10. Első támadás: Éjszakai támadás (1 pont)	10

<b>Képkalkotó kritériumok</b>	Képkalkotó által igazolt MNUM kristály depozíció (valaha) tünetes ízületből/bursából: UH-al igazolt kettős kontúr vagy DECT-el igazolt urát depozíció	Igazolt (bármely modalitással)	4
	Köszvényre jellemző ízületi destrukció: konvencionális röntgen vizsgálat által igazolt legalább 1 erózió a kézen és/vagy lábon	Igazolt	4

# Ízületi ultrahang

Kicsapódott  
MNUM kristály  
jellegzetes kettős  
kontúrt mutató  
UH képe a kéz I-  
es MCP ízülete  
felett

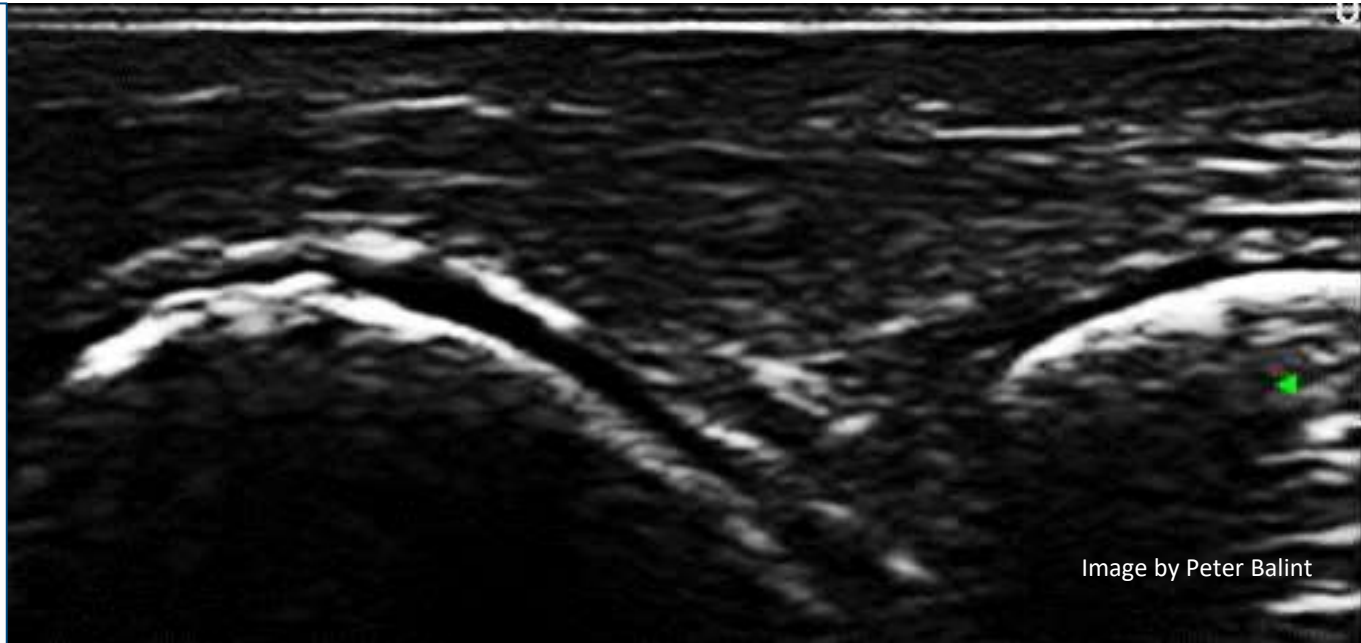


Image by Peter Balint

# Kettős energiájú CT képe

Kiterjedt MNUM kristály  
depozíció kettős energiájú  
CT (DECT) képe a lábon



Definíció és epidemiológia

Hyperuricaemia és klasszifikáció

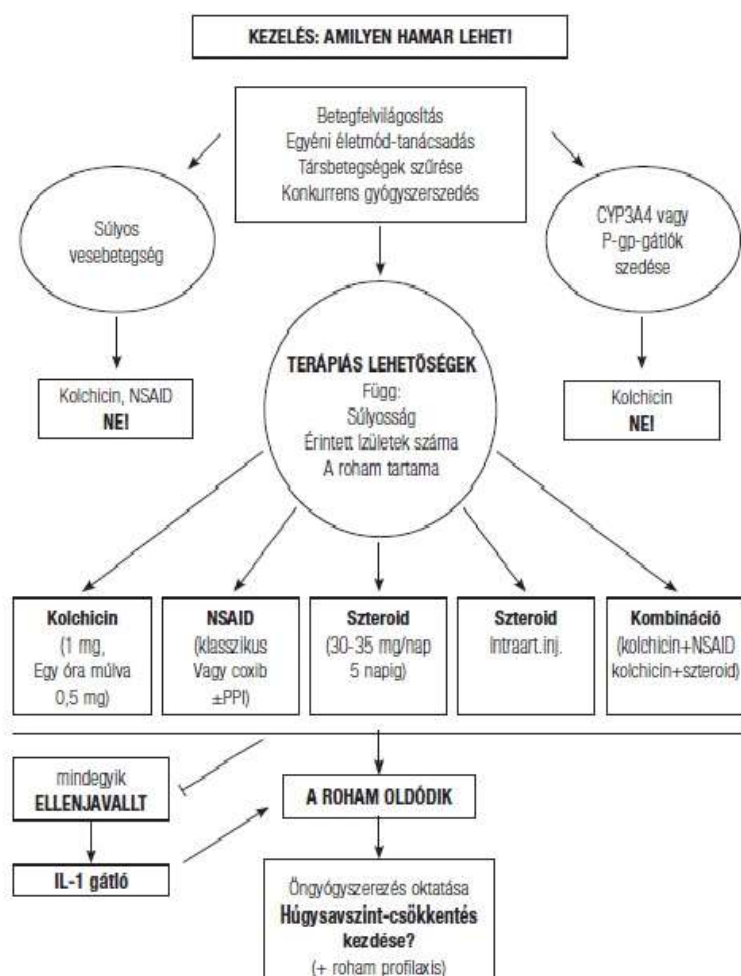
Köszvényes gyulladás

Komorbiditás

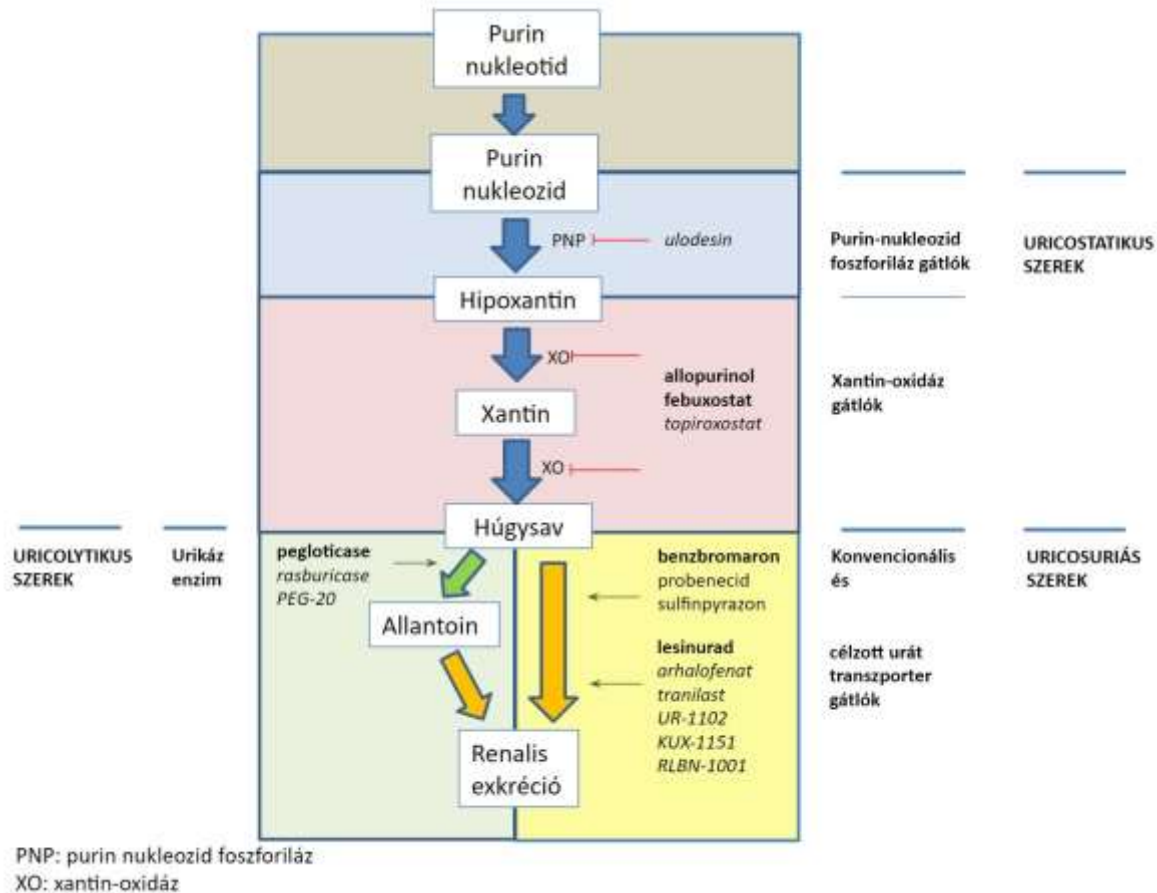
Diagnosztika

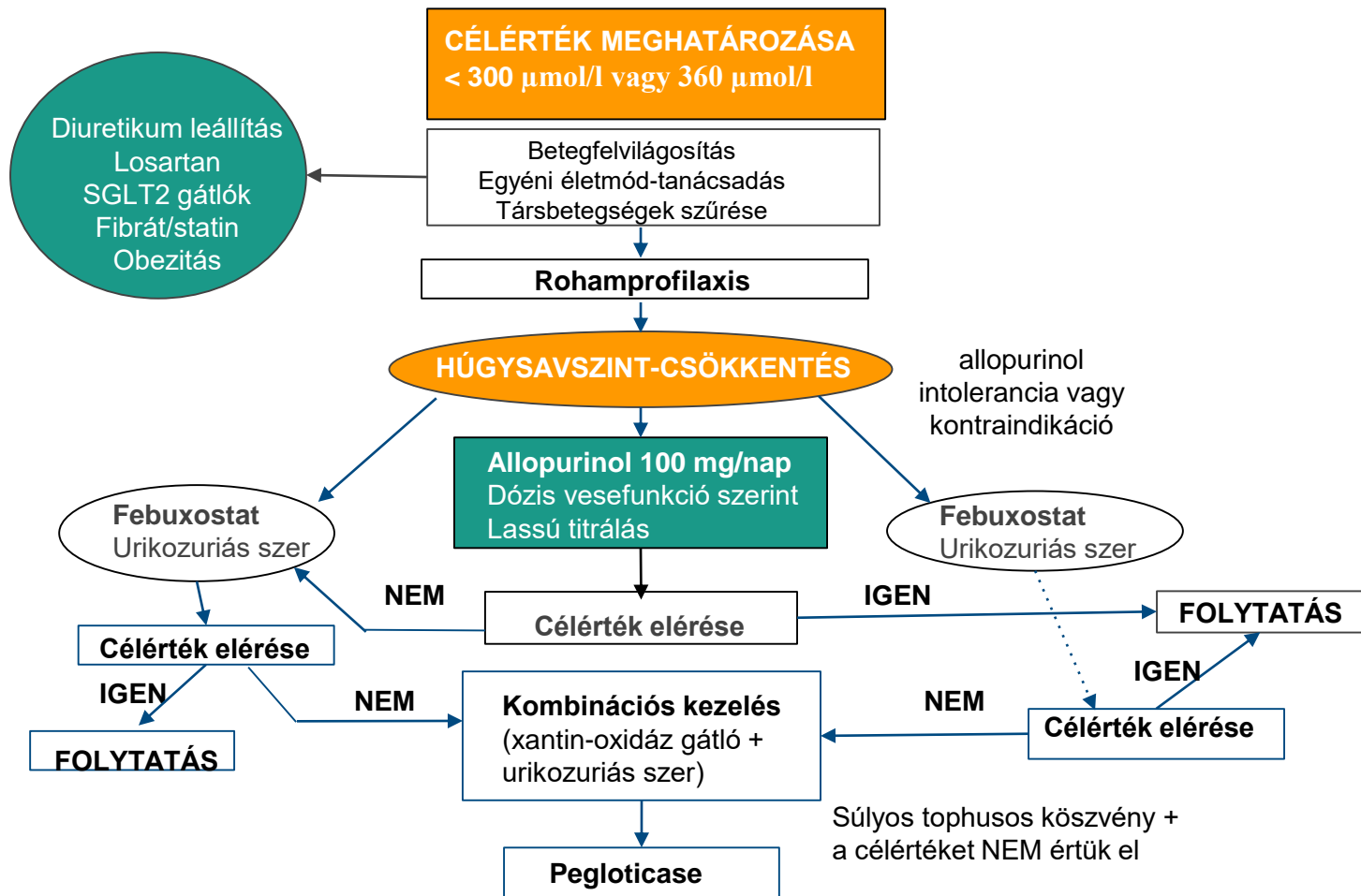
**Terápia**

# Gyulladáscsökkentés

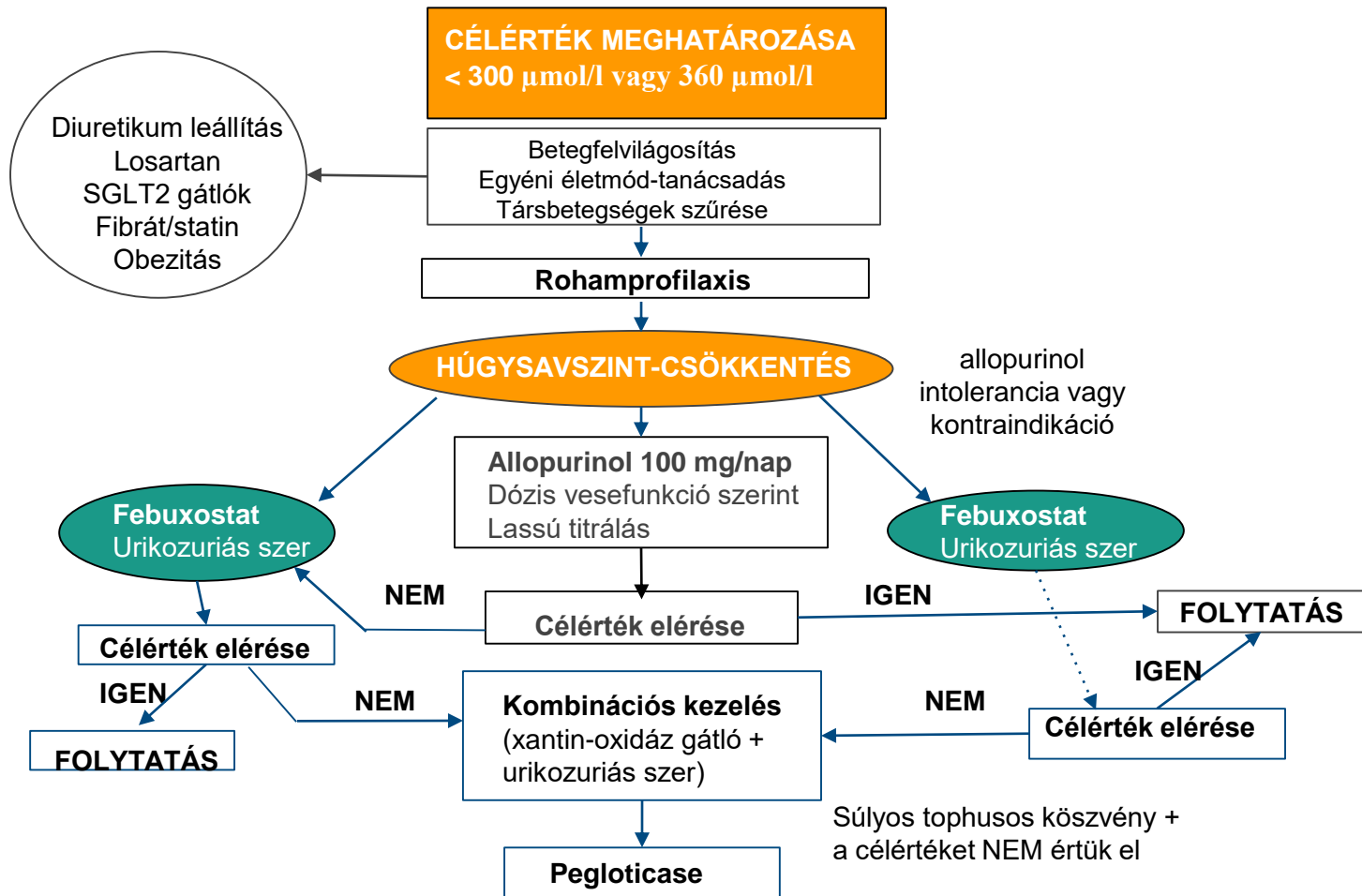


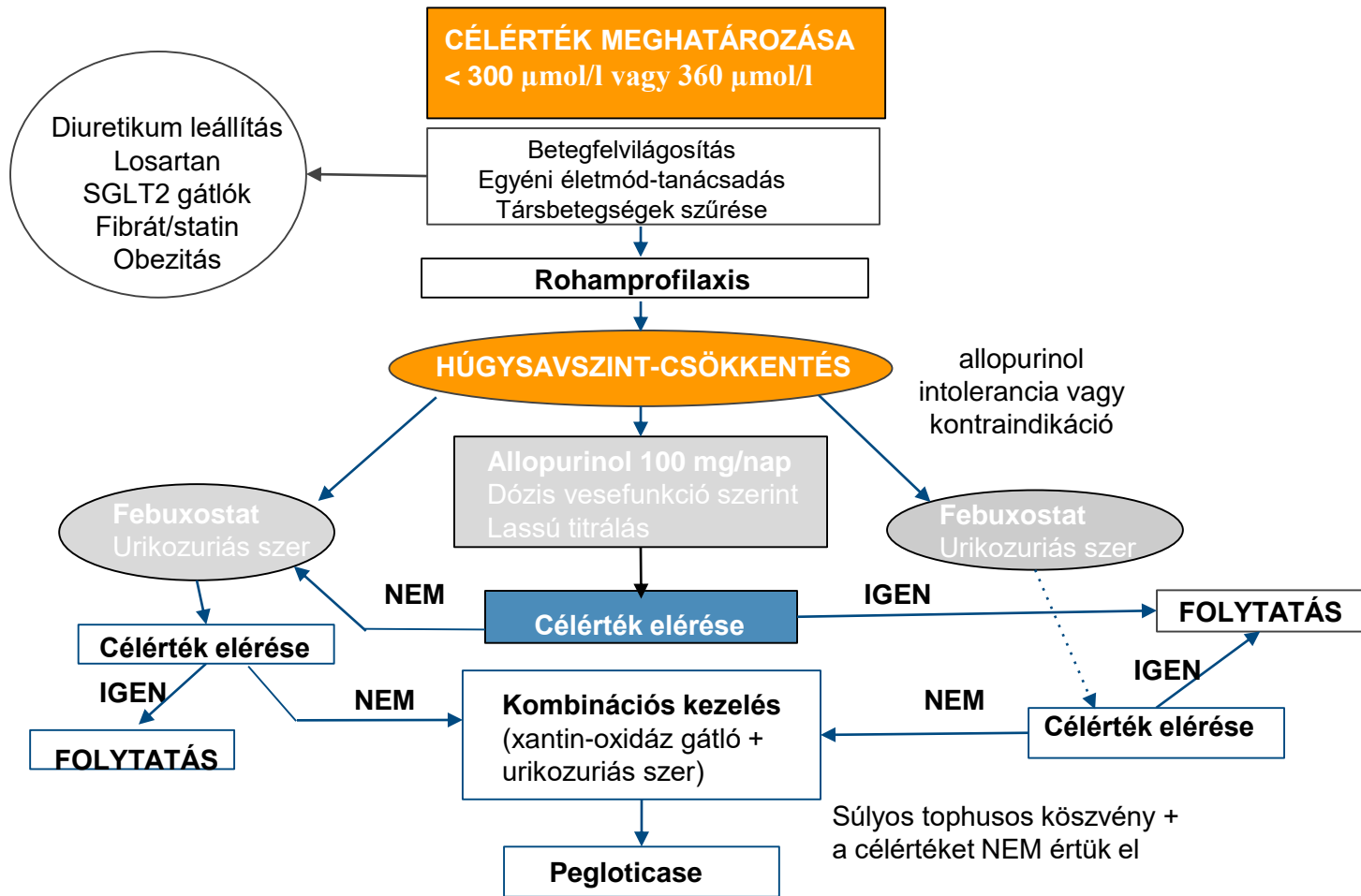
# Húgysavcsökkentő szerek támadáspontjai

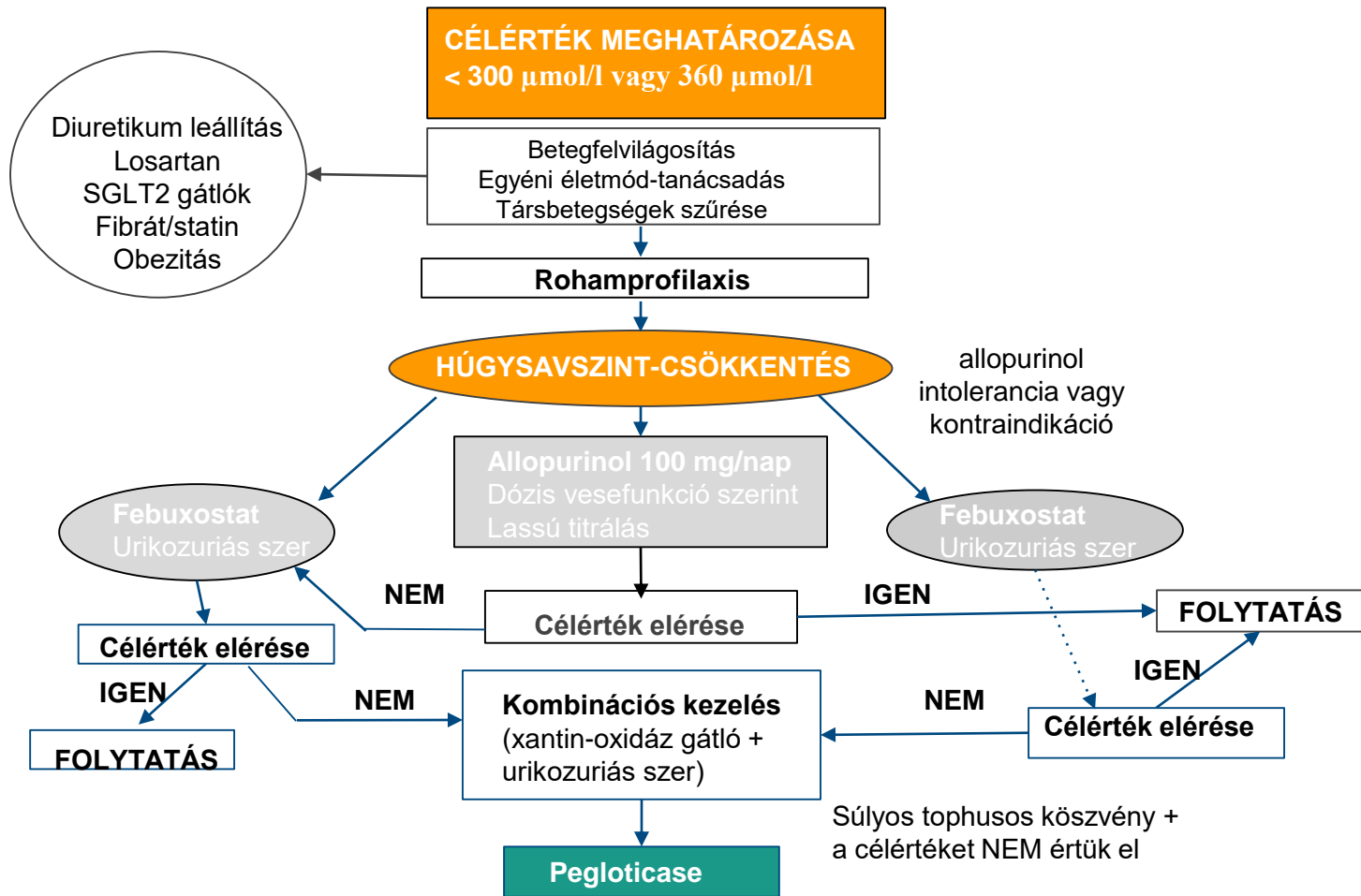










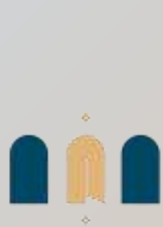


**A célértéket elérő (>360/300  $\mu\text{mol/L}$ ),  
tartós húgysavcsökkentő terápiával a még nem  
kalcifikálódott MNUM kristály oldatba vihető.**



# Összegzés

- Gyakori betegség, súlyos egyéni és társadalmi teherrel jár
- Az urát transzport folyamatok mind pontosabb megértése új klasszifikációhoz és terápiás lehetőségekhez vezetett
- A képalkotó diagnosztika jelentős segítséget nyújt a diagnosztikában
- Kötelező célérték a 360 ill. 300  $\mu\text{mol/l}$  alatti se. húgysav tartomány
- Az autoinflammatorikus eredet célzott (biológiai) terápiákat tesz lehetővé
- A köszvényt súlyos komorbiditás jellemzi, melynek kezelése a terápia része



A MAGYAR TUDOMÁNY ÜNNEPE

Az MTA programsorozata



KÖSZÖNÖM  
A FIGYELMET!

[mta.hu](http://mta.hu)

