

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

A diabeteses osteoneuroarthropathia, a rejtélyes és mostoha szövődmény

Körei Anna dr., Putz Zsuzsanna dr., Horváth Viktor József dr., Békeffy Magdolna dr., Istenes Ildikó dr., Hajdú Noémi dr., Vági Orsolya Erzsébet dr., Kempler Péter dr.

Összefoglalás

A diabeteses osteoneuroarthropathia a diabeteses neuropathiában szenvedő betegek kis hányadában kialakuló, ritka szövődmény, amely elsősorban a láb területén jelenik meg, és akut szakaszban lokális gyulladással jelekkel, majd a krónikus szakaszban progresszív csont-ízületi destrukcióval jár. A szövődmény mozgáskorlátozottságot, az életminőség romlását eredményezi, új, abnormális talpi nyomáspontok megjelenése által pedig jelentősen emeli a talpi fekélyek, az amputáció kockázatát – és végül a cukorbetegség mortalitását.

A szerzők részletesen összefoglalják a kórkép történeti gyökereit, feltételezett patomechanizmusát, hagyományos és újabb diagnosztikus lehetőségeit, differenciáldiagnosztikáját és terápiás lehetőségeit. A diagnosztikában a képalkotó eljárások fejlődésével előtérbe kerültek a tomográfiai, illetve a nukleáris medicina eljárásai, de a diagnózisnak a mai napig döntően a klinikai képen kell alapulnia. A farmakoterápiás lehetőségek bővülése ellenére a terápia sarokköve az érintett végtag tehermentesítése, amivel a további szövődmények, ulcerációk és deformitások kialakulása megelőzhető. Sajnos a diagnózis és a terápia sok esetben késik – a szerzők összefoglaló közleményükkel szeretnék felhívni a figyelmet e szövődmény jelentőségére.

■ **Kulcsszavak:** diabeteses neuropathia, Charcot-láb, diabeteses osteoneuroarthropathia

Diabetic osteoarthropathy, the mysterious and often neglected complication

Summary: Diabetic osteoneuroarthropathy is a rare complication of diabetic neuropathy occurring primarily on the foot. It is associated with local inflammatory symptoms in the acute phase and leads to progressive bone and joint destruction in the chronic phase. The Charcot-foot results in disability and poor quality of life. Beyond, it is accompanied with the occurrence of new abnormal pressure points on the foot being at high risk of foot ulceration, amputation and thereby leading to excessive mortality in diabetic patients.

The authors give comprehensive insight in the historical background, assumed pathophysiology, traditional and modern diagnostic facilities, differential diagnosis and therapy of the complication. As a consequence of the development of imaging techniques, tomography and nuclear medicine procedures came into the front of diagnosis. However, clinical presentation should be the key to the diagnosis. Despite new pharmacological therapeutic options, off-loading is the paramount of Charcot-foot treatment. It can prevent further foot ulceration and deformity – unfortunately, the diagnosis and appropriate therapy are often delayed. The authors aim to attract more attention to the complication with the following review.

■ **Keywords:** diabetic neuropathy, Charcot-foot, diabetic osteoneuroarthropathy

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (N°5) 289–297. 2021. december

DOI: 10.24121/dh.2021.18

Közlésre érkezett: 2021. június 28. • Közlésre elfogadva: 2021. november 4.

A levelezésért felelős szerző: **Dr. Körei Anna Erzsébet**

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A.
E-mail: anna.korei@yahoo.com

Rövidítések

CGRP: kalcitonin-gén-rokon fehérje (calcitonine-gene related peptide); **MR:** mágneses rezonancia képalkotás; **OPG:** oszteoprotegerin; **RANKL:** receptor activator of nuclear factor-B ligand; **rhPTH:** humán rekombináns parathormon; **TCC:** total contact cast (speciális üvegszál vagy gipszből készült orthosis a végtag tehermentesítésére)

A diabeteses láb a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk és a cukorbetegség hospitalizációjának vezető oka. A szövődmény jelentősen rontja az életminőséget, visszatérő infekciókhoz vezet és nemegyszer tartós mozgáskorlátozottságot eredményez.¹ A diabeteses osteoneuroarthropathia (Charcot-láb, Charcot-féle neuropathiás osteoarthropathia) a cukorbeteg 0,25–2,5%-ában alakul ki, de prevalenciája perifériás neuropathiában szenvedő cukorbeteg esetében a 35%-ot is elérheti.² A kórkép korai diagnózis és kezelés hiányában további szövődmények kialakulásához, amputációhoz és halálhoz vezet.^{1,3}

A Charcot-láb lényege, hogy neuropathiás betegekben egy akut – az érintett láb fájdalmas, erythemás duzzanatával járó – állapotot követően kezelés hiányában az érintett területen a csontok reszorpciója, fragmentálódása és az ízületek destrukciója alakul ki, ami súlyos deformitásokat és a csont-ízületi funkciók károsodását eredményezi. A szövődmény pontos eredete a mai napig nem teljesen tisztázott, neurovaszkuláris, neurotraumás és gyulladásos folyamatoknak tulajdonítanak szerepet kialakulásában. A diabeteses osteoarthropathia általában az 50–60-as éveikben járó cukorbetegben alakul ki, rendszerint több mint 10 éves diabetestartamot követően.^{4,5,6} Egyes adatok szerint az 1-es típusú cukorbeteg gyakrabban érintettek.⁷ A kórkép rendszerint egyoldali, az esetek 30%-ában kétoldali,^{2,8} még ritkább a többszörös ízületi érintettség és a betegek döntő hányadának egyéb diabeteses neuropathiára utaló tünetei is vannak. Cukorbetegben a leggyakrabban a boka és a lábfej csontjai és kisízületei érintettek, de már beszámoltak csukló-, térd-, sőt gerincmanifesztációkról is.⁹

A kórkép korai felismerése sajnos sokszor elmarad, a megfelelő terápia késik, ez esetben a prognózis rossz. Egy több mint ezer fő bevonásával végzett retrospektív kohorszvizsgálatban a Charcot-arthropathia a mortalitást tekintve szignifikánsan magasabb kockázattal járt, mint a diabetes önmagában.¹⁰ A fokozott kockázatot egy

nemrégiben végzett, kisebb esetszámú, prospektív vizsgálat is megerősítette (OR=2,27; p=0,003).¹¹ Több adatbázis szisztematikus elemzése alapján úgy tűnik, hogy a prognózist a képkalkotó és terápiás lehetőségek elérhetősége mellett elsődlegesen a beteg és a kezelő személyzet Charcot-arthropathiával kapcsolatos tudása határozza meg.¹²

Mivel a már kialakult osteoneuroarthropathia nem gyógyítható, a kezelés lényege a további szövődmények megelőzése. A Charcot-láb kezelése – ahogyan látni fogjuk – rendkívül komplex, multidiszciplináris feladat, a belgyógyász, a radiológus, az ortopéd sebész és a protetikai szakember együttműködése szükséges.

A (diabeteses) osteoneuroarthropathia története

A neuropathiás osteoarthropathia vagy „Charcot-láb” története egészen a 19. század első feléig nyúlik vissza. Az idegi, illetve gerincvelősérülések és a későbbiekben kialakuló csont-ízületi deformitások közötti összefüggés lehetőségét elsőként *J. K. Mitchell* és fia, *S. W. Mitchell* írták le tuberculosisban (1831) szenvedő betegben, illetve az amerikai polgárháborúban golyó által okozott gerincsérülést (1864) elszenvedett katonákban.¹³ *Jean-Martin Charcot* később megfigyelte, hogy a tabes dorsalisban (tercier szifilisz) szenvedő betegekben az ataxia mellett sok esetben arthropathia is kialakul, és hogy ezen betegek korábban – még a deformitások és az ataxia kialakulását megelőzően – a végtagokban tűszúrászerű vagy villámcsapászerű, esetleg lancináló fájdalmakról is beszámoltak. Neurológiai vizsgálat során gyakran hypaesthesia vagy hyperaesthesia is kimutatható volt a betegekben. Az akut neuropathiás osteoarthropathia („akut Charcot”) első klinikai leírása szintén *J. M. Charcot* nevéhez fűződik, első megfigyelései 1868-ban az Archives de Physiologie Normale et Pathologique c. lapban jelentek meg.¹⁴ Érdekes, hogy az első leírások – akkor még „tabeses arthropathia” néven – a végtagok

hosszú csontjainak és nagyzületeinek deformitá-sait, porosisát ismertették, a láb kisizületeinek osteoneuroarthropathiás elváltozásait („tabeses láb”) először 1883-ban írta le *Charcot és Féré*. Figyelemre méltó tény, hogy az egyik bemutatott betegüknek típusos fájdalomtalan talpi fekélye is volt.¹⁵ Fontos kiemelni, hogy a cukorbetegség és a Charcot-arthropathia összefüggése csak később, 1936-ban *William Riely Jordan* esetbemutatása nyomán vált ismertté (diabeteses neurogén arthropathia).¹⁶ Napjainkban a diabetes mellitus a Charcot-láb vezető oka világszerte.¹⁷

A Charcot-láb klinikai képe

Cukorbetegekben a boka és a láb kicsontjai és ízületei jelentik a leggyakoribb manifesztációt. A betegek típusosan 50–60 év körüliek, és legalább 10 éves diabetestartammal rendelkeznek.^{4,5} Ugyanakkor korábban munkacsoportunk közölt egy olyan esetet, amely alapján tartósan rossz szénhidrát-anyagszere-helyzet mellett fiatal 1-es típusú diabeteses betegekben is számíthatunk Charcot-láb kialakulására.¹⁸ Nemrégiben egy retrospektív tanulmányban azt találták, hogy a hosszú ideje fennálló, nem megfelelő szénhidrát-anyagszere rapid rendezése hajlamosíthat akut osteoneuroarthropathia kialakulására,¹⁹ de a legtöbb tanulmányban nem volt kimutatható összefüggés a szövődmény és a szénhidrátanyagszere-helyzet között, sőt a microalbuminuria sokkal szenzitívebb prediktora volt.²⁰ Ami bizonyos, hogy diabeteses osteoarthropathia mindig perifériás, szenzomotoros neuropathiában szenvedő cukorbetegekben alakul ki, és egy ismeretlen trigger (trauma?) indítja el a folyamatot.

Az akut Charcot-láb típusosan egyoldali, kipirult és duzzadt, és sok esetben valamely kisebb traumát követően alakul ki, amelyet a beteg nem is észlelt. Az érintett láb melegebb (≥ 2 °C-kal) az ellenoldalinál, és mivel a gyulladás lokálisan zajlik, általános gyulladási tünetek nem kísérik, emelkedett gyulladási paraméterek sem jellemzőek: a fehérvérsejtszám normális, a CRP és a süllyedés a normális tartományban vannak.²¹ Fájdalom nem feltétlenül kíséri a tüneteket. A kórismét segítik a diabeteses neuropathia egyéb tünetei és kórjelei: a paraesthesiák, a neuropathiás fájdalom

jelenléte, illetve a neuropathia negatív tünetegyüttese, a fiziológiás érzetek kiesése. Az Achilles-reflex gyengült vagy kiesett, a monofilamentummal és a kalibrált hangvilla segítségével általában a protektív és vibrációérzet súlyos károsodása észlelhető. A láb bőre száraz, repedezett lehet a szudomotor diszfunkció következtében, a talpi nyomáspontokon callus, esetleg talpi fekély hívhatja fel a figyelmet a súlyos perifériás neuropathiára. Az Charcot-láb akut fázisában a röntgen negatív lehet, később osteolysisnek megfelelő kép látható, amely morfológiailag nem elkülöníthető az osteomyelitis radiológiai megjelenésétől. Idővel a folyamat krónikussá válik, irreverzibilis csont-izületi károsodás alakul ki súlyos deformitásokhoz, fekélyképződéshez és következményes amputációkhoz vezetve.⁷

A kórfolyamat a klinikum és radiológiai kép alapján az Eichenholtz-beosztással írható le. A 0. stádiumban enyhe gyulladási jelek, lágyrész-ödéma észlelhető, a röntgenfelvétel negatív, de MR-képalakotással a csontvelői ödéma és mikrofraktúrák kimutathatóak. Ebben a stádiumban megfelelő terhelmentesítéssel (off-loading) a kórfolyamat még megállítható.^{22,23} Az 1. stádiumban súlyos, lokális gyulladás zajlik jelentős ödémával, röntgenen is jól láthatóak a törésvonalak, MR-felvételeken csontreszorpcióval és kisizületi diszlokációval. A 2-es stádiumban abbamarad az osteolysis és megkezdődik a remodelling: a törések gyógyulnak, a kisebb csontfragmentumok felszívódnak (koaleszcencia). A 3. stádiumban definitív csontremodelláció zajlik csontképződéssel, a fragmentumok fúziójával és az ízületek szubluxációjával, a folyamat krónikussá válik. A krónikus szakaszban a lábboltozat lesüllyed és talpi fekélyek jelennek meg.^{7,9} A leggyakrabban a lábközép csontjai és ízületei (tarsometatarsalis terület) érintett. A lábközépről a folyamat tovább terjedve más területeket, a talaris és bokaizületet, sarokcsontot is érintheti, a folyamat kiterjedését a Brodsky-beosztás²⁴ adja meg. Az angol szakirodalom a lábközép osteoarthropathiájának végstádiumát jellegzetes morfológiája alapján „rockerbottom-foot” deformitásnak nevezi, utalva arra, hogy a lábközép lesüllyedésével a talp a hintaszék ívelt lábához válik hasonlónak. Mindez természetesen egyben azt is jelenti, hogy a Charcot-lábon a talpi fekélyek atípusos lokalizációkban is kifejlődhetnek.

A diabeteses osteoneuroarthropathia patofiziológiája

A Charcot-láb kialakulását tekintve több elmélet létezik. A neurovaszkuláris elmélet szerint a perifériás neuropathia, azon belül is elsősorban az erek szimpatikus beidegzésének károsodása következtében a végtagok disztális részén artériás vazodilatáció és fokozott arteriovenosus shuntkeringés alakul ki, ami a csontok ásványianyag-tartalmának csökkenéséhez és csontreszorpcióhoz vezet. A csontok meggyengülése nyomán aztán törések, fragmentáció és átépülés következik be. A Charcot-láb területén fokozott shuntkeringést már maga Charcot leírta,¹⁵ lézer-Doppler segítségével pedig a Charcot-osteopathiában szenvedő és attól mentes diabeteses neuropathiás betegek között a mikrocirkulációs különbségek igazolhatóak voltak.²⁵ Shapiro és munkatársai azt találták, hogy a diabeteses neuropathia esetén alaphelyzetben is fokozott az alsó végtagok területén a perfúzió Charcot-lábban még tovább növelhető, míg a „csak” neuropathiás kontroll személyekben a reaktivitás beszűkült volt.²⁶

A neurotraumás teória Virchow és Volkmann nevéhez fűződik, ezen elmélet szerint a lábat érő, ismétlődő, észrevétlen traumák vezetnek komplikált törések, majd a gyógyulási szakaszban (rekonstitúció) deformitások kialakulásához. Állatkísérletes modellekben denervációt követő traumatizációkkal a Charcot-deformitás modellezhető,²⁷ egyes szerzők a Charcot-arthropathia gyors progressziójáról számoltak be a lábat ért traumát követően.^{28,29} Ugyanakkor a tény, hogy ritkán ugyan, de előfordul felső végtagi manifesztáció, azt mutatja, hogy a traumatizáció triggerelheti, de nem feltétlenül szükséges a folyamat kiváltásához,⁹ illetve más kiváltó tényezőket is kell keresnünk.

Újabban felmerült a Charcot-osteopathia hátterében a neuroinflammatorikus folyamatok és a csontanyagcsere kölcsönhatása is. A diabetes és az osteoporosis közötti kapcsolatot már korábban leírták, és kimutatható, hogy a Charcot-arthropathiában szenvedő betegek alsó végtagjaiban csökkent a csontsűrűség a „csak” neuropathiás cukorbetegkéhez képest.³⁰ A Charcot-láb területén fokozott osteoclastaktivitás patogenetikai eredetét vizsgálva Jeffcoate és munkatársai az osteoneuroarthropathiát az idegkárosodás következtében

kialakuló gyulladással válaszolták le,³¹ aminek nyomán később több vizsgálat a proinflammatorikus mediátorok (IL-6, TNF- α , IL-1 β) emelkedett szintjét találta^{32,33,34} aktív Charcot-láb esetén. Az IL-6 és TNF- α szintje az akut szakaszban a csontturnover jelző C-terminális telopeptid koncentrációjával is szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,028$ és $p=0,013$). A krónikus szakaszban a gyulladással markerek a betegség aktivitásával párhuzamosan csökkentek.³³

Az idegkárosodás, a gyulladás és a csontbontás közötti hiányzó láncszem Jeffcoate teóriája szerint a RANKL (receptor activator of nuclear factor-B ligand)/OPG (osteoprotegerin) rendszer lehet,³⁵ amely a csontbontás-csontépítés egyensúlyában fiziológiai körülmények között is kulcsszerepet játszik. A RANKL egy TNF-hez hasonló transzmembrán protein, amely többek között a monocyta-macrophag elemeken, az osteoblastokon és aktivált T-lymphocytákon expresszálódik, hatására alakulnak ki az érett osteoclastok. Az osteoprotegerin pedig a TNF-receptor szupercsalád tagja, aktivált lymphocyták és osteoblastok is szekretálják és a RANKL „álreceptoraként” működik: excesszív mennyiségű RANKL esetén képes azt inaktíválni megakadályozva a túlzott csontbontást. Az OPG és RANKL expresszióját számos hormon és gyulladással citokin (TNF- α , IL-1) is befolyásolja, gyulladás esetén a folyamat a RANKL-termelés és csontbontás irányába tolódik el.³⁴ A trauma és az arteriovenosus shuntkeringés fokozódása miatt megnövekedett vérátáramlás is a RANKL-expresszió fokozódásához és így osteolysishez vezet. Emellett a csontban futó vékony idegrostok károsodása lokálisan a kalcitonin- és a CGRP-felszabadulás csökkenését okozza, amelyek fiziológiásan a RANKL által aktivált osteoclastokat gátolják.³⁶ Ezzel szemben a vaszkuláris simaizomban a RANKL elősegíti a mátrixproteinek termelését és a kalcifikációt. Ez egyúttal magyarázatot adhat arra az érdekes jelenségre, hogy bár a Mönckeberg-féle mediasclerosist ritkán látjuk, az osteoneuroarthropathiás cukorbeteg betegek több mint 90%-ában megfigyelhető.^{35,37,38} Az elmélet előnye, hogy egyesítheti a neurovaszkuláris és neurotraumás hipotéziseket. Ugyanakkor az azóta megjelent tanulmányok nem minden esetben igazolták a RANKL/OPG expresszió eltéréseit osteoneuroarthropathiában szenvedő betegekben,^{39,40} és

a biszfoszfonátok sem váltották be a fenti patofiziológiai folyamatok alapján hozzájuk fűzött terápiás reményeket (l. később).

A neuropathiás osteoarthropathia diagnózisa diabetesben

A diabeteses osteoarthropathia diagnózisának elsősorban a klinikai képen kell alapulnia. Súlyos diabeteses neuropathiában szenvedő betegekben a meleg, erythemás láb- és bokatáji duzzanat mindig fel kell, hogy vesse diabeteses osteoneuroarthropathia lehetőségét. A képalkotó és a laboratóriumi vizsgálatok elsősorban a hasonló tünetekkel járó kórképek, mint az osteomyelitis, cellulitis, erysipelas, podagra, mélyvénás thrombosis, egyéb arthritisek kizárásában nyújtanak segítséget. Az egyéb gyulladásos kórképektől (erysipelas-cellulitis) való differenciálást segíti klinikailag a reaktív hyperaemia vizsgálata: Charcot-láb esetén a végtag megemelése az erythema csökkenését eredményezi, ez az infektív gyulladásos kórképekben nem következik be.^{1,24}

Külön kihívást jelent a klinikai gyakorlatban az osteoneuroarthropathia és az osteomyelitis elkülönítése, ráadásul diabeteses betegekben – különösen, amennyiben potenciális behatolási kapuként talpi fekély is jelen van – a két kórkép társulása sem ritka. Az osteoarthropathia és az osteomyelitis elkülönítéséhez segítséget nyújthatnak a laboratóriumi vizsgálatok: magas fehérvérsejtszám, gyorsult sülyedés és jelentős CRP-emelkedés és jelentős hyperglykaemia alapvetően infektív mellett szól. Normális gyulladásos markerek esetén infektív nem valószínű. Ennek ellenére igen nehéz lehet annak a meghatározása, hogy melyik kórképpel, esetleg azok kombinációjával állunk-e szemben. A probléma klinikai jelentőségét mutatja, hogy az utóbbi években a képalkotó eljárások fejlődésével számos próbálkozás történt egyik vagy másik kórképre specifikus radiológiai eltérés azonosítására, a téma szakirodalmában igen tekintélyes. A napi klinikai gyakorlatban rutinszerűen az érintett végtagról kétirányú boka- és lábröntgenfelvétel készül, ami azonban az osteoarthropathia és osteomyelitis differenciálásában kevésbé nyújt segítséget. Negatív röntgen a korai osteomyelitist nem zárja ki, ez utóbbi kimutatásában

a CT érzékenyebb. Mindazonáltal a kontrasztos felvételek sok esetben a társuló diabeteses nephropathia miatt nem kivitelezhetőek. Osteolysis fennállása esetén a radiológiai diagnózis szinte minden esetben osteomyelitisként kerül leírásra, ami – ha a röntgendiagnózistól függetlenül a klinikai képet nem megfelelően értékeljük – felesleges alsó végtagi amputációhoz vezethet.

A modern képalkotók közül a nukleáris medicina eljárásai és a mágneses rezonancia képalkotás (MRI) tekinthetőek a legígéretesebbnek a diagnózis és differenciáldiagnózis terén. Az MRI szenzitivitása 77–100%-os, specificitása 80–100%-os a két kórkép differenciálásában.⁴¹ A Tc-99m-szcintigráfia igen érzékeny az osteoarthropathia kimutatásában, azonban az osteomyelitistől való elkülönítését nem segíti.⁴² Az FDG-PET (fluoro-dezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia) szintén mindkét kórképben halmozást mutat az érintett területen. Ezzel szemben a leukocita-szcintigráfia csak osteomyelitisben lesz pozitív,⁴³ így igen nagy specificitással jelzi az infektív az osteoneuroarthropathia által érintett csontokban is. A módszer hátránya, hogy gyenge a felbontása és még a nyugati államokban is igen korlátozottan elérhető.⁴⁴ Egy újabb, retrospektív tanulmány alapján a Charcot-láb diagnosztikájában az MRI és a leukocita-scan érzékenyebb az FDG-PET vizsgálatnál, míg az osteomyelitis kimutatásában egyértelműen a leukocita-szcintigráfia teljesített a legjobban.⁴⁵ Összességében Charcot-arthropathia gyanújakor első képalkotóként továbbra is a láb röntgenfelvétele javasolt, amely osteomyelitis gyanúja esetén – lehetőség szerint – MR-vizsgálattal egészítendő ki.⁴⁵

Természetesen az osteoarthropathia és az osteomyelitis, illetve lágyrész-infektív együttes fennállása esetén a diabeteses lábba vonatkozó irányelveket követve további vizsgálatok is szükségesek, különös tekintettel az alsó végtagi artériás keringés értékelésére. Doppler-ultrahang a Charcot-arthropathiához gyakran társuló Mönckeberg-féle mediasclerosis miatt inkonkluzív. Ezen betegekben a perifériás érstatusz mielőbbi tisztázására CT/MR angiográfia, illetve digitális szubsztrakciós angiográfia elvégzése és igazolható verőérszűkület vagy -occlusio esetén azonnali megoldása szükséges, mivel ez esetben az alsó végtagi keringés állapota lesz az infektív gyógyulását meghatározó tényező.⁴⁶

Az osteoneuroarthropathia kezelése

A tehermentesítés (off-loading) jelenti a Charcot-arthropathia kezelésének alapját. Amennyiben az osteoarthropathia diagnózisa és a végtag tehermentesítése még a 0. stádiumban megtörténik, a betegek 69%-a deformitás nélkül gyógyul, míg a később, csak az 1. stádiumban felismert betegek esetében ez mindössze 7%.²² A tehermentesítés az előláb és lábközép betegség esetén total contact cast (TCC) vagy valamilyen egyéb ortézis segítségével történik, és a gyulladás, valamint a reaktív hyperaemia csökkentésével időt ad a csont gyógyulásához. A kezelés időtartama szakirodalmi adatok szerint 3–12 hónap között mozog, a gyulladásos jelek és a végtagok közötti hőmérséklet-különbség megszűnése, esetleg a radiológiai jelek (röntgen, MRI) alakulása adhat támpontot.^{48,49} A betegség monitorozására vonatkozóan egységesen elfogadott irányelvek nincsenek.

Az akut Charcot-folyamat farmakológiai befolyásolására számos terápiás erőfeszítés történt, összességében igen vegyes eredménnyel. Az antirezorbptív szerek közül a legtöbb adat a biszfoszfonátok alkalmazásával kapcsolatban áll rendelkezésre. Egyes tanulmányok egyszeri pamidronát,⁴⁹ illetve hetente regulárisan alkalmazott alendronát⁵⁰ mellett az alsó végtagi hőmérséklet és a csontbontás markereinek csökkenését, illetve tüneti javulást írtak le, azonban a tanulmányok sem a tehermentesítés időtartamát, sem a relapszusokat nem értékelték a hatóanyaggal kezelt vs. a placebocsoport között. Sőt a zoledronátkezelés⁵¹ a gyógyulási folyamatot és így az immobilizáció időtartamát meg is nyújtotta. Hasonló eredményeket közöltek az anabolikus hatású rekombináns paratiroid hormon (rhPTH) alkalmazása mellett is. Bár a tünetek enyhültek, de a törések gyógyulása és a tehermentesítés időtartama nem volt csökkenthető.⁵² A RANKL-ellenes antitest denosumab – ha a patomechanizmust nézzük – ideálisnak tűnik a szövődmény kezelésére, bár eleddig hatékonyságával kapcsolatban csak kis esetszámú, nyílt, nem kontrollált, illetve egy szintén kis esetszámú, történeti kontrollcsoportos vizsgálat áll rendelkezésre. Ez utóbbiban az 1×60 mg denosumabbal kezelt betegek (n=11) TCC-kezelése (18 vs. 26 hét) és a törések gyógyulásáig eltelt idő (16 vs. 25 hét) szignifikánsan rövidebb volt.⁵³ Egy nemrégiben

megjelent metaanalízis az antirezorbptív (rhPTH, kalcitonin, biszfoszfonátok, denosumab) és gyulladáscsökkentő (metil-prednizolon) szerek hatékonyságát elemezve azt a következtetést vonta le, hogy e szerek bár csökkentik akut Charcot-láb fennállása esetén a gyulladásos citokinek és a csontbontás markereinek szintjét és növelik az adott végtagban a csontsűrűséget, de a gyógyulási idő tekintetében nem igazolható előnyük a csak immobilizációval (TCC) kezelt betegekkel szemben.⁵⁴

Saját klinikai gyakorlatunkban a végtag tehermentesítése mellett a háttérben álló diabeteses neuropathia oki kezelése is minden esetben megtörténik, sőt sok esetben kombinált (alfa-liponsav + benfotiamin) kezelésre került sor,^{18,55} összességében biztató eredménnyel. Az oxidatív stressz és a neuropathiát jellemző kóros anyagcserutak aktivitásának csökkentése, az NO-szintézis helyreállítása megalapozottnak tűnik az osteoarthropathia kezelésében is, ugyanakkor hangsúlyoznunk kell, hogy ezen terápiák Charcot-arthropathiára gyakorolt hatásaival kapcsolatban nem áll rendelkezésre klinikai evidencia.

Az osteoarthropathia és az osteomyelitis együttesekor a diabeteses láb infekciókra vonatkozó irányelveket kell követni,⁴⁶ az antibiotikus kezelés mellett a nekrotikus csontrészeket el kell távolítani. E tekintetben a konzervatív, megtartó sebészeti technikák előtérbe kerülése figyelhető meg. Fontos azonban ezen a ponton hangsúlyozni, hogy akut osteoneuroarthropathia esetén a végtagon végzett bármely beavatkozás (még a revaszkularizáció is) az osteolysis súlyosbodását eredményezheti. Az osteoneuroarthropathiás lábban kialakult osteomyelitis kezelésével kapcsolatos fő kérdéseket egy korábbi betegünk esetének ismertetése kapcsán a Diabetologia Hungarica hasábjain már részletesen elemeztük.⁵⁵

A későbbiekben, a Charcot-osteoarthropathia krónikussá válásával, amikor ulceráció veszélyével fenyegető lábdeformitás, illetve csont-ízületi instabilitás alakul ki, a remisszióban lévő végtag funkciójának megtartását célzó ortopéd sebészeti rekonstrukciós eljárások jönnek szóba. Az elsődleges cél a további fekélyek kialakulásának megelőzése, és hogy a beteg diabeteses gyógycipővel járóképes maradjon. A deformitás és instabilitás szempontjából rosszabb prognózisúnak a boka és a subtalaris ízületek osteoneuroarthropathiája

tekinthető.⁴² Legrosszabb esetben az ízületek arthrodessissel történő elmerevítése is szükséges lehet.

A betegek hosszú távú követése és a későbbiekben is megfelelő, személyre szabott diabeteses gyógycipővel történő ellátása minden esetben szükséges, reaktiváció jeleit észlelve a végtag tehermentesítését ismételten azonnal meg kell kezdeni.

Összefoglalás

A Charcot-féle osteoneuroarthropathia a diabeteses neuropathiában szenvedő betegek kis hányadában megjelenő, ritka kórkép, amely elsősorban a láb területén alakul ki és az akut szakaszban lokális gyulladással jelekkel, a krónikus szakaszban pedig progresszív csont-ízületi destrukcióval jár. A betegség kialakulásának részletei a mai napig homályosak: a kiserek perifériás denervációja következtében kialakuló fokozott shuntkeringés és lokális gyulladással folyamatok biztosan szerepet játszanak kifejlődésében. Ugyanakkor nem teljesen tisztázott, hogy mi határozza meg, hogy a neuropathiás cukorbetegnek közül mely betegek esetében alakul ki, mint ahogy az is rejtély egyelőre, hogy a közismerten szimmetrikus disztális, szenzomotoros neuropathia mellett miért szinte mindig csak az egyik végtagban alakul ki az arthropathia. Ez utóbbi kérdésben feltételezik a végtagot érő, észrevétlenül ismétlődő traumák, mikrotraumák oki szerepét, de ezek feltérképezése – a hypaesthesiás végtagban – általában sikertelen.

A pontos patomechanizmus ismeretének hiányában az akut folyamat kezelését célzó farmakológiai terápiák eddig nem hozták meg a remélt sikert.

A kórkép diagnózisára és kezelésére vonatkozó egységes nemzetközi irányelvek nincsenek.

A diagnosztikában a radiológia fejlődése ellenére a legfontosabb a klinikai kép és a vizsgálati eredmények összességének helyes értékelése. Maga *Andrew Boulton* és munkatársai is felhívták a figyelmet arra, hogy a Charcot-láb diagnózisának elsősorban a klinikai képen kell alapulnia: a meleg, kipirult, duzzadt végtagnak egy diabeteses neuropathiában szenvedő betegben mindig fel kell vetnie az osteoneuroarthropathia lehetőségét, és ez esetben a kezelést is azonnal meg kell kezdeni.⁵⁶ Annál is inkább, minthogy hazánkban a kórismeré javasolt modern képalkotó eljárások (MRI, nukleáris medicinális eljárások) széles körben nem elérhetőek.

A kórkép differenciáldiagnosztikájában a diabeteses láb szindróma egyéb megnyilvánulási formái, a krónikus vénás elégtelenség és mélyvénás thrombosis, a cellulitis, a perifériás érbetegség és az osteomyelitis a legfontosabb. Ez utóbbi és az osteoneuroarthropathia differenciálása, illetve együttes kezelésük jelentős kihívást jelent a gyakorló klinikus számára.

Az akut Charcot-osteoneuroarthropathia kezelésének sarokköve az érintett végtag tehermentesítése, nyugalomba helyezése, ami mellett nem mellőzhető a diabeteses neuropathia megfelelő kezelése. Fontos a beteg rendszeres kontrollja, a végtag vizsgálata és megfelelő gyógycipővel-ortézissel történő ellátása. Krónikussá váló esetekben, amennyiben súlyos deformitások alakulnak ki, illetve fekélyképződés vagy ízületi instabilitás fenyeget, ortopéd sebészeti rekonstrukciós műtétek szükségesek.

Irodalom

1. Trieb K: The Charcot foot: pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Joint J* 2016; 98-B(9): 1155-1159. DOI: 10.1302/0301-620X.98B9.37038
2. Schoots IG, Slim FJ, Busch-Westbroek TE, Maas M: Neuro-osteopathy of the foot-radiologist: friend or foe? *Semin Musculoskelet Radiol* 2010; 14: 365-376. DOI: 10.1055/s-0030-1254525
3. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al.: High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50(1): 18-25. DOI: 10.1007/s00125-006-0491-1
4. Sinha SB, Munichoodappa CS, Kozak GP: Neuroarthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus. Clinical study of 101 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51: 191-210. DOI: 10.1097/00005792-197205000-00006
5. Bailey CC, Root HP: Neuropathic foot lesions in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1947; 236: 397-401. DOI: 10.1056/NEJM194703132361103
6. Ergen FB, Sanverdi SE, Öznur A: Charcot foot in diabetes and an update on imaging. *Diabet Foot Ankle* 2013; 4: 21884. DOI: 10.3402/dfa.v4i0.21884
7. Petrova NL, Edmonds ME: Acute Charcot neuro-osteopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 281-286. DOI: 10.1002/dmrr.2734
8. Kaynak G, Birsel O, Güven MF, Ögüt T: An overview of the Charcot foot pathophysiology. *Diabet Foot Ankle* 2013; 4. DOI: 10.3402/dfa.v4i0.21117
9. Dardari D: An overview of Charcot's neuroarthropathy. *J Clin Transl Endocrinol* 2020; 22: 100239. DOI: 10.1016/j.jcte.2020.100239

10. Sohn MW, Lee TA, Stuck RM, Frykberg RG, Budiman-Mak E: Mortality risk of Charcot arthropathy compared with that of diabetic foot ulcer and diabetes alone. *Diabetes Care* 2009; 32(5): 816-821. DOI: 10.2337/dc08-1695
11. Chaudhary S, Bhansali A, Rastogi A: Mortality in Asian Indians with Charcot's neuroarthropathy: a nested cohort prospective study. *Acta Diabetol* 2019; 56(12): 1259-1264. DOI: 10.1007/s00592-019-01376-9
12. Diacogiorgis D, Perrin BM, Kingsley MIC: Factors impacting the evidence-based assessment, diagnosis and management of Acute Charcot Neuroarthropathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res* 2021; 14(1): 26. DOI: 10.1186/s13047-021-00469-5
13. Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW (szerk.): Gunshot wounds and other injuries of nerves. Lippincott and Co., Philadelphia, 1864; pp. 83-85. DOI: 10.1097/BLO.0b013e31803df02c
14. Charcot JM: Sur quelques atrophies qui paraissent dépendre d'une lésion du cerveau ou de la moelle épinière. *Arch Physiol Norm Pathol* 1868; 1: 168-178.
15. Charcot JM, Feré C: Affections osseuses at articulaires du pied chez les tabétiques (Pied tabétique). *Archives de Neurologie* 1883; 6(18): 305-319.
16. Jordan WR: Neuritic manifestations in diabetic diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1936; 57: 307-366. DOI: 10.1001/archinte.1936.00170060069004
17. Sanders LJ: The Charcot foot: historical perspective 1827–2003. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1): S4-8. DOI: 10.1002/dmrr.451
18. Vági O, Putz Z, Istenes I, Körei AE, Hajdú N, Varga L, et al.: Kialakulhat-e Charcot-láb 25 éves 1-es típusú diabeteses betegeknél? – esetismertetés. *A Magyar Diabetes Társaság XXVII. kongresszusa, Debrecen, 2019. április 25-28. Diabetologia Hungarica 2019; 27(Suppl.1): 59-60. DOI: 10.24121/dh.2019.S1.37*
19. Dardari D, Ha Van G, M'Bemba J, Laborne FX, Bourron O, Davaine JM, et al.: Rapid glycemic regulation in poorly controlled patients living with diabetes, a new associated factor in the pathophysiology of Charcot's acute neuroarthropathy. *PLoS One* 2020; 15(5): e0233168. DOI: 10.1371/journal.pone.0233168
20. Sámán A, Pofahl S, Lehmann T, Voigt B, Victor S, Möller F, et al.: Diabetic neuropathy but not HbA_{1c} is predictive for frequent complications of Charcot feet – long-term follow-up of 164 consecutive patients with 195 acute Charcot feet. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120(6): 335-339. DOI: 10.1055/s-0031-1299705
21. Petrova NL, Moniz C, Elias DA, Buxton Thomas M, Bates M, et al.: Is there a systemic inflammatory response in the acute Charcot foot? *Diabetes Care* 2007; 30: 997-998. DOI: 10.2337/dc06-2168
22. Chantelau E: The perils of procrastination: effects of early vs. delayed detection and treatment of incipient Charcot fracture. *Diabet Med* 2005; 22(12): 1707-1712. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01677.x
23. Wukich DK, Sung W, Wipf M, Armstrong DG: The consequences of complacency: managing the effects of unrecognized Charcot feet. *Diabet Med* 2010; 28(2): 195-198. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03141.x
24. Brodsky JW: The diabetic foot (in: Mann RA, Coughlin MJ, Frykberg RG (eds): *Surgery of the Foot and Ankle*, 6. Churchill Livingstone, New York, 1991.) pp. 278-283.
25. Veves A, Akbari CM, Primavera J, V M Donaghue VM, Zacharoulis D, Chrzan JS, et al.: Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease, and foot ulceration. *Diabetes* 1998; 47: 457-463. DOI: 10.2337/diabetes.47.3.457
26. Shapiro SA, Stansberry Kb, Hill MA, Meyer Md, McNitta PM, Bhatta BA, et al.: Normal blood flow response and vasomotion in the diabetic Charcot foot. *J Diabetes Complications* 1998; 12(3): 147-153. DOI: 10.1016/s1056-8727(97)00080-9
27. Salo PT, Theriault E, Wiley RG: Selective ablation of rat knee joint innervation with injected immunotoxin: a potential new model for the study of neuropathic arthritis. *J Orthop Res* 1997; 15: 622-628. DOI: 10.1002/jor.1100150420
28. Slowman-Kovacs SD, Braunstein EM, Brandt KD: Rapidly progressive Charcot arthropathy following minor joint trauma in patients with diabetic neuropathy. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 412-417. DOI: 10.1002/art.1780330316
29. Connolly JF, Csencsitz TA: Limb threatening neuropathic complications from ankle fractures in patients with diabetes. *Clin Orthop* 1998; 348: 212-219.
30. Young MJ, Marshall A, Adams JE, Selby PL, Boulton AJ: Osteopenia, neurological dysfunction, and the development of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 34-38. DOI: 10.2337/diacare.18.1.34
31. Jeffcoate WJ: Theories concerning the pathogenesis of the acute Charcot foot suggest future therapy. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 430-435. DOI: 10.1007/s11892-005-0050-z
32. Schara K, Štukelj R, Krek JL, Lakota K, Sodin-Šemrl S, Boulton AJM, et al.: A study of extracellular vesicle concentration in active diabetic Charcot neuroarthropathy. *Eur J Pharmaceut Sci* 2017; 98: 58-63. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.09.009
33. Petrova NL, Dew TK, Musto RL, Sherwood RA, Bates M, Moniz CF, et al.: Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot osteoarthropathy. *Diabet Med* 2015; 32(2): 267-273. DOI: 10.1111/dme.12590
34. Connors JC, Hardy MA, Kishman LL, Botek GG, Verdin CJ, Rao NM, et al.: In Charcot pathogenesis. A study of in vivo gene expression. *J Foot Ankle Surg* 2018; 57(6): 1067-1072. DOI: 10.1053/j.jfas.2018.03.023
35. Jeffcoate W: Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy-is RANK-L the missing link? *Diabetologia* 2004; 47(9): 1488-1492. DOI: 10.1007/s00125-004-1477-5
36. Cornish J, Callon KE, Bava U, Kamona SA, Cooper GJ, Reid IR: Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. *Bone* 2001; 29(2): 162-168. DOI: 10.1016/s8756-3282(01)00494-x
37. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP: Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)* 1972; 51(3): 191-210. DOI: 10.1097/00005792-197205000-00006
38. Clouse ME, Gramm HF, Legg M, Flood T: Diabetic osteoarthropathy. Clinical and roentgenographic observations in 90 cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974; 121(1): 22-34. DOI: 10.2214/ajr.121.1.22
39. Mabileau G, Petrova NL, Edmonds ME, Sabokbar A: Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Diabetologia* 2008; 51(6): 1035-1040. DOI: 10.1007/s00125-008-0992-1
40. Folestad A, Ålund M, Asteberg S, Fowelin J, Aurell Y, Göthlin J, et al.: Role of Wnt/ β -catenin and RANKL/OPG in bone healing of diabetic Charcot arthropathy patients. *Acta Orthop* 2015; 86(4): 415-425. DOI: 10.3109/17453674.2015.1033606
41. Game FL: Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 2013; 97(5): 947-956. DOI: 10.1016/j.mcna.2013.03.010
42. Varma AK: Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle: a review. *J Foot Ankle Surg* 2013; 52(6): 740-749. DOI: 10.1053/j.jfas.2013.07.001
43. Sanverdi SE, Ergen Bf, Oznur A: Current challenges in imaging of the diabetic foot. *Foot Ankle* 2012; 3. DOI: 10.3402/dfa.v3i0.18754
44. Larcos G, Broen mL, Sutton RT: Diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetic patients: value of In-leukocyte scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1991; 157(3): 527-531. DOI: 10.2214/ajr.157.3.1872240
45. Lauri C, Gludemans AJM, Campagna G, Keidar Z, Muchnik Kurash M, Georga S, et al.: Comparison of White Blood Cell Scintigraphy, FDG PET/CT and MRI in suspected diabetic foot infection: Results of a large retrospective multicenter study. *J Clin Med* 2020; 30; 9(6): 1645. DOI: 10.3390/jcm9061645
46. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA: IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36(Suppl 1): e3266. DOI: 10.1002/dmrr.3266
47. Christensen TM, Gade Rasmussen B, Pedersen LW, Hommel E, Holstein PE, Svendsen OL: Duration of off-loading and recurrence rate in Charcot osteoarthropathy treated with less restrictive regimen with removable Walker. *J Diabetes Complicat* 2012; 26: 430-434. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.006
48. Game FL, Catlow R, Jones GR, Edmonds ME, Jude EB, Rayman G, et al.: Audit of acute Charcot's disease in the UK: the CDUK study. *Diabetologia* 2012; 55: 32-35. DOI: 10.1007/s00125-011-2354-7

49. Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, et al.: Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia* 2001; 44: 2032-2037. DOI: 10.1007/s001250100008
50. Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, Mancini L, Collina CM, Manto A, et al.: Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomised controlled trial. *Diabet Care* 2005; 28: 1214-1215. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1214
51. Pakarinen T-K, Laine H-J, Maenpää H, Mattila P, Lahtela J: The effect of zoledronic acid on the clinical resolution of Charcot neuroarthropathy: a pilot randomised controlled trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 1514-1516. DOI: 10.2337/dc11-0396
52. Petrova NL, Donaldson AN, Tang W, Bates M, Jemmott T, Morris V, et al.: Treatment with parathyroid hormone does not enhance clinical resolution and fracture healing of Charcot osteoarthropathy: double blind randomised placebo controlled trial. *Abstr EASD* 2016; 985.
53. Busch-Westbroek TE, Delpeut K, Balm R, Bus SA, Schepers T, Peters EJ, et al.: Effect of single dose of RANKL antibody treatment on acute Charcot neuro-osteoarthropathy of the foot. *Diabetes Care* 2018; 41(3): e21-22. DOI: 10.2337/dc17-1517
54. Rastogi A, Bhansali A, Jude EB: Efficacy of medical treatment for Charcot neuroarthropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetologica* 2021; 58: 687-696. DOI: 10.1007/s00592-020-01664-9
55. Körei AE, Putz Zs, Vági OE, Istenes I, Hajdú N, Kempler P: Visszatérő talpi fekélyek, osteoneuroarthropathia és sebészi feltárást is igénylő osteomyelitis súlyos fokú distalis szenzoros polyneuropathia következményeként – esettanulmány. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(4): 247-254.
56. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ: The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl 1): 169-78. DOI: 10.1002/dmrr.2740