Systémová onemocnění pojiva (I.)

MUDr. Martin Žurek
III. interní klinika FN Olomouc

Systémová autoimunitní onemocnění pojiva postihují četné orgánové systémy. Velmi časté jsou projevy těchto chorob v oblasti kůže a jejich adnex. V článku je podán stručný informativní přehled o klinickém obraze, diagnóze, základních principech léčby těchto chorob.

Klíčová slova: **systémové onemocnění pojiva, systémový lupus erytematodes, systémová sklerodermie, idiopatické zánětlivé myozitidy, Sjögrenův syndrom.**

Systemic autoimmune diseases (I.)

Systemic autoimmune diseases are affecting many organ systems. The skin and its adnexa are often involved. In our paper we present concise review of clinical manifestation, diagnosis and basic treatment of those diseases.

Key words: **systemic autoimmune diseases, systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, Sjogren syndrome.**

Dermatol. praxi 2009; 3(4): 173–177

Úvod

Pro systémová autoimunitní onemocnění pojiva je charakteristické postižení několika různých orgánových systémů s častými projevy v oblasti kůže a jejich adnex. Etiologie těchto onemocnění je neznámá. Na rozvoji těchto stavů se podílejí genetické faktory, hormonální poruchy, vlivy zevního prostředí zvláště virové infekce. Porucha imunitního systému hrající klíčovou úlohu v patogenezi systémových nemocí pojiva bývá spojena s laboratorními nálezy četných autoprotilátek. Antinukleární protilátky v širším smyslu slova jsou orgánově nespecifické protilátky proti antigenům nacházejícím se v buněčném jádře. K nejčastějším typům protilátek využívaných v diagnostice systémových onemocnění pojiva patří jednak ANA (antinukleární protilátky), protilátky proti dvou vláknové DNA (anti-dsDNA), protilátky proti deoxynukleoproteinu (anti-DNP). Skupina protilátek proti ENA (extrahovatelný nukleární antigen) se dále rozděluje na celou řadu dalších autoprotilátek proti jednotlivým specifickým antigenům: anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-Sm, anti–RNP, anti PM-Scl, anti Scl-70, anti-Jo. Výskyt těchto protilátek je do jisté míry specifický pro určitá systémová onemocnění pojiva, např. protilátky anti-Ro, anti-La nacházíme u nemocných se Sjögrenovým syndromem, anti-Scl70 u difúzní formy systémové sklerodermie, anti-Jo u polymyositidy.

Anticentromerové protilátky jsou typickým nálezem pro limitovanou formu systémové sklerodermie. Protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA) se podle typu nepřímé imunoflourescence dále dělí na c-ANCA (cytoplasmatická fluorescence) a p-ANCA (perinukleární fluorescence). V neposlední řadě je třeba zmínit revmatoidní faktory, které jsou častým nálezem u nemocných se systémovými chorobami pojiva a taky specifičtější protilátky proti citrulinu (anti-CCP), které se vyskytují zvláště u nemocných s revmatoidní artritidou. Indikace těchto laboratorních vyšetření musí být racionální a výsledky vyšetření orgánově nespecifických protilátek je nutno vždy hodnotit v kontextu s klinickými nálezy.

Výše uvedené autoprotilátky můžeme nacházet i při jiných nemocech, jako např. při chronických zánětlivých chorobách infekčního i neinfekčního původu, u nádorových onemocnění, ale i u jinak zdravých osob. Vhodné je na tomto místě také zmínit laboratorní nálezy provázející antifosfolipidový syndrom – antikardiolipinové protilátky a lupusové antikoagulans.

Systémový lupus erytematodes (SLE)

SLE je autoimunitní onemocnění s polyklonální aktivací B lymfocytů, která je výsledkem faktorů genetických, hormonálních a vlivu zevního prostředí. Ženy onemocní výrazně častěji než muži (poměr 9 : 1), onemocnění začíná obvykle v mladším věku. Spektrum forem onemocnění je poměrné pestré, od forem omezených na kůži, až po závažné formy život ohrožujícího systémového onemocnění.

Kožní projevy u lupus erytematodes (LE) lze v zásadě rozdělit na akutní, subakutní a chronický diskoidní typ onemocnění. Pro akutní LE je typický malární rash, který se objevuje v oblastech vystavených slunečnímu svitu, jako je nos a tváře, přičemž bývají ušetřeny nasolabiální rýhy a oblast nosních dírek. V oblasti obličeje, dekoltu, krku, předloktí, ale i jinde nacházíme makulopapulární vyrážku. Bulózní formy připomínající syndrom toxické epidermální nekrolýzy jsou vzácné. Nemocní s akutní formou kožního LE mají také často nebolestivé aftózní léze v oblasti ústní a nosní sliznice. Pro subakutní kožní formu lupus erytematodes jsou typické psoriaziformní a anulární léze, které mohou být zaměněny za projevy dermatomykózy či psoriázy. Až polovina pacientů s tímto typem kožního postižení má systémovou formu lupus erythematodes. Projevy diskoidního lupusu nacházíme ve stejných oblastech, ale také v kštici a v oblasti uší. Diskoidní lupus má pouze malé riziko (okolo 5 %) progrese do systémové formy onemocnění. Typickým histologickým nálezem je mononukleární infiltrát s edematózním prosáknutím dolní dermis s vakuolizací buněk bazální vrstvy epidermis. Při vyšetření vzorku kožní biopsie metodou přímé imunofluorescence nacházíme depozita C3 složky komplementu a imunoglobulinu G (IgG) v oblasti dermoepidermální junkce. Nejčastější je tento nález u akutního kožního a diskoidního LE a pouze u 60 % případů subakutní kožní formy LE jsou nalezena imunoflourescentní depozita.

K dalším kožním projevům, které nacházíme u pacientů s LE patří livedo retikularis, které se objevuje někdy v souvislosti s laboratorním nálezem antikardiolipinových protilátek či lupusového antikoagulans, nebo při manifestním antifosfolipidovém syndromu.

Jednou z nejčastějších orgánových manifestací SLE je nefritida, která je přítomna u 50 % většinou symptomatických nemocných a často je spojena s abnormalitami při vyšetření moči a močového sedimentu a při základním vyšetření. Pro definitivní diagnózu lupusové nefritidy je nutná biopsie ledviny, na základě histologického

vyšetření lze rozlišit celkem 5 typů lupusové nefritidy, které se liší prognózou. Vyšetření má také zásadní význam při rozhodování o strategii léčby. V oblasti muskuloskeletální se SLE nejčastěji projevuje jako artralgie, myalgie a artritida (typicky neerozivní), k dalším možným projevům patří osteonekróza a při delším průběhu onemocnění i osteoporóza. Pleuritida s typickou pleurální bolestí je nejčastějším projevem postižení plic. Serozitida s pohrudničním nebo perikardiálním výpotkem není u aktivního SLE neobvyklým nálezem. Akutní a chronická intersticiální pneumonitida, plicní hemorrhagie jsou méně časté, ale prognosticky závažné. Plicní hypertenze u SLE je obvykle jen mírná. Postižení srdce ve formě symptomatické perikarditidy není časté a Libman-Sachsova endokarditida je raritním nálezem. Závažné jsou neurologické projevy SLE, jsou často spojeny s antifosfolipidovým syndromem a jejich podkladem jsou ložiska mozkové ischemie či vaskulitidy. Klinicky se manifestují buď jako ischemické mozkové příhody, nebo epileptické záchvaty a jsou přítomny u velmi aktivních forem SLE. Typické psychotické symptomy jsou vzácné, ale po 10 letech od diagnózy má asi 80 % kognitivní poruchy. Postižení gastrointestinálního traktu je obvykle mírného stupně, nepříliš často je přítomna lupoidní hepatitida připomínající chronickou aktivní hepatitidu. SLE v oblasti oka se nejčastěji manifestuje sicca syndromem – keratokonjuktivitis sicca, ostatní retinální vaskulitida, skleritida, episkleritida a iridocyklitida jsou neobvyklými nálezy. Generalizovaná lymfadenopatie a splenomegalie je projevem aktivace imunitního systému.

Při laboratorním vyšetření jsou u systémové formy LE prakticky vždy nalezeny antinukleární protilátky ve vyšším titru (nad 1 : 640). Samotná pozitivita ANA protilátek v nízkém titru má malý význam a je poměrně častá, zvláště u starších nemocných nebo u nemocných s jinými autoimunitními chorobami. K specifičtějším protilátkám patří protilátky proti dvou vláknové DNA (anti-dsDNA) nejlépe stanovené metodou imunofluorescence, či anti-Sm protilátky. Další protilátky ze skupiny ENA anti-Ro, anti-La, anti RNP nacházíme i u jiných systémových autoimunitních onemocnění. Obrazem aktivace imunitního systému je nález zvýšených hladin cirkulujících imunokomplexů spolu se sníženými hladinami C4 a C3 složky komplementu. Z dalších laboratorních projevů jsou časté abnormality krevního obrazu – leukopenie s absolutní lymfocytopenií nebo trombopenií. Nález hemolytické anemie není již tak obvyklý. Z dlaších diagnostických metod využíváme prakticky vždy podrobné vyšetření funkce ledvin, včetně ultrazvukových zobrazovacích metod, radiogram hrudníku, event. počítačovou tomografii plic s vysokým rozlišením (HRCT), echokardiografické vyšetření je vhodné k vyloučení perikarditidy a k odhalení plicní hypertenze. Při neurologické symptomatologii doplňujeme magnetickou resonanci mozku či elektromyografické vyšetření periferních nervů. Další vyšetření jsou indikována podle klinického obrazu.

Tabulka 1. Klasifikační kritéria pro dg. SLE rev. v roce 1982

1) obličejový kožní erytém „malární rush“	trvající, plochý či s otokem přecházejícím přes tváře, vynechávající nasolabiální rýhy
2) diskoidní erytém	erytematózní vyvýšené skvrny na kůži obličeje adherující, olupující, starší léze s atrofickým jizvením
3) fotosenzitivita	kožní erytém jako následek neobvyklé reakce na sluneční záření, buď v anamnéze, nebo pozorovaný lékařem
4) ulcerace ústní sliznice	obvykle nebolestivé ulcerace sliznice úst či nasofaryngu pozorované lékařem
5) artritida	neerozivní artritida, charakterizovaná bolestivostí, otokem či výpotkem
6) serozitida	pleuritida a/nebo perikarditida
7) ledvinné projevy	proteinurie a/nebo mikroskopická hematurie
8) neurologické projevy	křeče a/nebo psychóza
9) hematologické projevy	a) hemolytická anemie a/nebo leukopenie a/nebo lymfopenie
10) imunologické abnormality	a) anti-DNA pozitivní protilátky proti nativní DNA b) anti-Sm pozitivní protilátky proti Sm antigenu c) průkaz antifosfolipidových protilátek
11) ANA protilátky	pozitivita ANA metodou imunoflourescence při nepřítomnosti léků které vyvolávají syndrom léky indukovaného SLE

Onemocnění jisté, pokud postupně nebo současně splňuje 4 kritéria z 11 uvedených.
Onemocnění možné pokud, postupně nebo současně splňuje 3 kritéria z 11 uvedených.

Základem léčby kožních projevů systémového lupus erytematodes je ochrana před slunečním zářením, opalovací krémy s vyšším ochranným faktorem, z farmakoterapie jsou na prvním místě indikovány glukokortikoidy od hydrokortizonu po více účinné fluorované preparáty, v oblasti obličeje je však jejich použití omezeno na maximálně 2 týdny pro nežádoucí účinky. Lokální injekční aplikace glukokortikoidů je vhodná v případě diskoidního lupus erythematosus. K preparátům druhé linie lokální léčby kožních projevů SLE patří takrolimus a pimekrolizmus. Z celkově podávané léčby jsou lékem první volby antimalarika – chlorochin a hydroxychlorochin. U závažných forem kožního postižení mají své místo imunosupresiva. Při rozhodování o strategii celkové léčby systémových projevů LE je nutno stanovit stupeň aktivity onemocnění, v tomto směru bývají využívány komplexní ukazatele, např. indexy SLEDAI, ECLAM a dále také rozsah a významnost orgánového postižení.

Základem celkové terapie ostatních projevů SLE jsou celkově podávané glukokortikoidy podávané buď v malých dávkách (prednison < 10 mg/den) pro artralgie nebo artritidu, až po dávky vysoké 1 mg/kg/den či pulzní intravenózní podání glukokortikoidů v případě léčby velmi aktivního onemocnění se závažnými orgánovými projevy (nefritida, postižení CNS, pneumonitida). Imunosupresivní terapie cyklofosfamidem je indikována u závažných forem onemocnění s postižením ledvin, plic, CNS. Azatioprin, cyklosporin A, mykofenolát mofetil lze použít u lehčích forem orgánového postižení, nebo jako udržovací, kortikoidy šetřící léčbu nemocných uvedených do remise onemocnění po předchozím podání cyklofosfamidu. V poslední době je v klinických studiích používána imunomodulační léčba cílená proti B-lymfocytům rituximab, atacicept, epratuzumab, belimumab. Antikoagulační léčba je vhodná u nemocných s klinickými projevy antifosfolidového syndromu. Léčba různých orgánových manifestací SLE má svá specifika, lze zde odkázat na rozsáhlou běžně dostupnou literaturu.

SLE je onemocnění s variabilním průběhem od relativně benigního onemocnění po rychle progredující onemocnění s fulminantním selháním orgánů. Hlavní příčinou smrti u nemocných se SLE je v prvních letech onemocnění aktivita vlastního onemocnění (postižení CNS, ledvin a srdce) nebo oportunní infekce, později je úmrtí způsobeno orgánovými komplikacemi jako je chronické selhání ledvin, akcelerovaná ateroskleroza, komplikace léčby jako jsou infekce, karcinom plic, non-Hodgkinův lymfom.

Systémová sklerodermie

Systémová sklerodermie (SSc) je onemocnění s častým postižením kůže, které se proje-

Tabulka 2. Klinická klasifikace systémové sklerodermie

Difuzní forma sklerodermie ■ tuhá kůže trupu, obličeje, končetin
Limitovaná forma sklerodermie ■ tuhá kůže distálně od loktů a kolen, postihující obličej a krk
Forma sklerodermie bez kožního postižení ■ bez zjevných kožních nálezů, s typickým orgánovým a cévním postižením, autoimunitní protilátky
Sklerodermie v rámci překryvného syndromu ■ splňuje jak kritéria systémové sklerodermie, tak jiných systémových onemocnění pojiva
Nediferencované onemocnění pojivové tkáně
■ Raynaudův fenomén s klinickými a/nebo laboratorními projevy systémové sklerodermie bez nálezů tuhé kůže a orgánových projevů systémové sklerodermie

Tabulka 3. Kritéria pro klasifikaci systémové sklerodermie (podle American College of Rheumatology (ACR))

Velká kritéria
■ sklerodermické změny v jakékoliv lokalizaci proximálně od metakarpofalangeálních kloubů
Malá kritéria
■ skleordaktylie ■ jamkovité jizvičky na bříškách prstů nebo zmenšení objemů bříšek prstů ■ bilaterální plicní fibróza při bazích
Diagnóza jistá, pokud je přítomno hlavní kritérium nebo pokud jsou přítomny 2 nebo více vedlejších kritérií.

vuje v časné edematózní fázi jejím prosáknutím, následně vede zvýšená produkce kolagenu k ztuhnutí kůže a nakonec se vyvíjejí atrofické změny kůže a jejich adnex. Kožní projevy jsou obvykle doprovázeny různým stupněm fibrózy a zánětlivé infiltrace orgánů, cévními vazospastickými projevy a nálezy orgánově specifických autoprotilátek.

Klasifikace systémové sklerodermie viz tabulka 2.

Kožní změny u systémové sklerodermie zahrnují poruchy pigmentace, přičemž nacházíme střídání hypo- a hyperpigmentovaných okrsků. V oblasti obličeje, rukou a přední strany hrudníku je častý nález teleangiektázií. Kůže rukou bývá v časné fázi onemocnění edematózní nebo indurovaná, pacienti často popisují otok celých rukou. Edematózní fáze často předchází sklerotizujícím změnám a rychlost vzniku sklerózy je asociovaná s horší prognózou a často také s extenzivním a agresivnějším orgánovým postižením. V sklerotické fázi onemocnění bývá kůže tuhá, lesklá a neposunlivá, typické je postižení kožních adnex – úbytek ochlupení, pokles pocení. Tuhnutí kůže postupuje proximálním směrem a je symetrické. Dalším typickým nálezem je maskovitý obličej, radiální periorální rýhování s relativně malými ústy (mikrostoma). V pokročilých fázích difúzní formy onemocnění nacházíme typickou drápovitou ruku s výrazným omezením hybnosti v důsledku kožních změn, kožní defekty v oblasti bříšek prstu charakteru krysího kousnutí nebo ulcerace nad extenzorovou stranou drobných ručních kloubů. Pruritus je častým problémem nemocných se systémovou sklerózou. Kalcinóza se rozvíjí obvykle na prstech a končetinách obvykle na extenzorové straně předloktí a v prepatelární oblasti. Raynaudův fenomén je porucha prokrvení akrálních částí končetin s charakteristickými fázemi (bílá – modrá – červená) s průvodními pocity znecitlivění, brnění a bolesti prstů. Chlad, emoční stres a kouření jsou faktory, které mohou Raynaudův fenomén provokovat. Těžký vazospazmus může vést až k vzniku kožních infarktů a ke gangréně prstů.

Projevy sklerodermie v oblasti muskuloskeletálního systému jsou časté a zahrnují artralgie, myalgie, postižení šlach, artritida je méně častá. Plicní postižení ve formě plicní fibrózy je častým nálezem u nemocných se systémovou sklerodermií, a je součástí diagnostických kritérií. Manifestuje se progredující námahovou dušností a neproduktivním kašlem. Nemocní se SSc mají zvýšeno riziko vzniku karcinomu plic. Prognosticky závažným nálezem je plicní arteriální hypertenze. Bývá nalézána u 10–40 % nemocných se SSc a vede k vzniku cor pulmonale a pravostrannému srdečnímu selhání. Serositida s postižením perikardu či pleury je většinou asymptomatická, symptomatické formy provázejí aktivní progredující onemocnění. Postižení myokardu se klinicky významně neprojevuje, při echokardiografickém vyšetření nacházíme diastolickou méně často systolickou dysfunkci levé srdeční komory. Gastrointestinální trakt je také často postižen v celém rozsahu, nejčastější jsou polykací potíže, pyróza a projevy malabsorbčního syndromu. Život ohrožující je vznik renální krize provázené obvykle náhlou akcelerací hypertenze, rychle se rozvíjejícím selháním ledvin a chudým nálezem při základním vyšetření moči.

Při laboratorním vyšetření jsou u většiny případů pozitivní antinukleární protilátky, u systémové formy nacházíme protilátky anti-Scl70, pro limitovanou formu jsou typické anticentromerové protilátky. Ve vyšetřovacích metodách má z hlediska dermatologie zvláštní postavení kapilaroskopie cév nehtového lůžka. Kapilaroskopický nález dilatovaných kapilár spolu s nálezem avaskulárních zón je typický pro systémová onemocnění pojiva zvláště pro sklerodermii. Histologické vyšetření bioptického vzorku nachází zmnožení kolagenních vláken, v časných fázích mononukleární infiltráty v dermis a subkutánně, ve fázích pozdějších atrfoické změny a úbytek kožních adnex. Při pátrání po eventuálních orgánových projevech sklerodermie prakticky vždy provádíme radiogram plic, lépe počítačovou tomografii plic s vysokým rozlišením (HRCT), echokardiografické vyšetření k odhalení plicní hypertenze, či perikarditidy, vyšetření mobility jícnu buď radiograficky nebo metodami nukleární medicíny. Kritéria pro klasifikaci systémové sklerodermie viz tabulka 3.

Léčba systémové skleordermie je problematická. V současně době není k dispozici léčba ovlivňující primární poruchu imunitního systému, vaskulární složku onemocnění lze částečně ovlivnit podáním antagonistů endotelinu. Možnosti ovlivnění fibroprodukce jsou nevelké, nejčastěji je v této indikaci používán d-penicilinamin, ale jeho přínos nebyl jednoznačně prokázán, jako nadějný preparát zlepšující kožní projevy, celkový stav nemocných se SSc se jeví humánní rekombinantní relaxin. V časných fázích kožního postižení se doporučují kortikosteroidy, s nutnosti vyvarovat se podávání vyšších dávek (zvýšení rizika vzniku renální krize), částečně efektivní je někdy podávání d-penicilaminu. Pruritus lze ovlivnit jednak lokální léčbou nespecifickými externy s obsahem lanolinu, či kortikosteroidů, celkovým podáním antihistaminik, či malých dávek glukokortikoidů.

Projevy Raynaudova fenoménu se snažíme zmírnit podáváním vasodilatancií, u těžší formy s trofickými změnami jsou indikovány deriváty prostaglandinů či sympatektomie.

Glukokortikoidy jsou vhodné u artritidy či tendosynovitidy nereagující na podání nesteroidních antiflogistik. Aktivní forma plicního intersticiálního postižení je indikována k podání glukokortikoidů a cyklofosfamidu. U symptoma-

Tabulka 4. Klinická klasifikace idiopatických zánětlivých myopatií

■ Polymyozitida
■ Dermatomyozitida
■ Juvenilní dermatomyozitida
■ Myozitida asociovaná s malignitou
■ Myozitida asociována s onemocněním pojiva
■ Myozitida s inkluzními tělísky

Tabulka 5. Klasifikační kritéria idiopatických zánětlivých myopatií (podle Bohana a Petera)

1. Převážně nebo výlučně proximální, obvykle symetrická svalová slabost progredující týdny až měsíce s myalgií nebo bez ní
2. Bioptický průkaz nekrózy svalových vláken a jejich regenerace, průkaz mononukleárního zánětlivého infiltrátu (perivaskulární nebo intrafascikulární) s perifascikulární atrofií nebo bez ní
3. Zvýšené hladiny kreatinkinázy, aldolázy nebo myoglobinu
4. Multifokální elektromyografické myopatické změny (malé, krátké, polyfazické potenciály) se zvýšenou inzerční aktivitou a spontánními potenciály nebo bez nich
5. Typické kožní změny (Gottronovy známky, heliotropní exantém)
Definitivní dg.: DM 3 nebo 4 kritéria + raš; PM4 kritéria bez raše Pravděpodobná dg.: DM 2 kritéria + raš; PM 3 kritéria bez raše

tické pleuritidy jsou podávány glukokortikoidy. V léčbě plicní hypertenze se používají blokátory endotelinových receptorů (např. bosentan), analoga prostaglandinů (epoprostenol, iloprost) a inhibitory fosfodiesterázy (sidenafil), oxygenoterapie, antikoagulační léčba. V léčbě renální krize mají zásadní úlohu ACE-inhibitory a léčba hypertenze. Léčba postižení gastrointestinálního traktu a muskuloskeletálního systému je symptomatická. Nemocní se SSc mají zvýšenou mortalitu při srovnání s obecnou populací. Hlavní příčinou smrti nemocných se SSc je plicní fibróza, plicní hypertenze a v dnešní době již méně často renální krize.

Idiopatické zánětlivé myozitidy

Idiopatické zánětlivé myozitidy jsou vzácná onemocnění a v současné době se rozdělují do 6 podtypů onemocnění (tabulka 4). Dominujícím projevem idopatických myozitid jsou svalové příznaky především symetrická proximální svalová slabost pletenců horních a dolních končetin.

Kožní změny nacházíme především u dermatomyozitidy, přičemž dva kožní nálezy jsou pro toto onemocnění patognomonické: Gottronovy známky (papuly) – tmavě červená až fialová, mírně vyvýšená většinou nesvědící vyrážka nad dorzální stranou metakarpofalangeálních a interfalangeálních kloubů, vzácně nad lokty, patelou a mediálním kotníkem, dalším typickým nálezem je heliotropní exantém – otok kolem očí, především horních víček a červenofialové zbarvení kůže, často spojené s edémem víček. Nespecifickými kožními projevy jsou tmavěčervený až fialový makulární erytém na čele, tvářích, krku, hrudníku ve tvaru písmene V. Ruce jemného mechanika se suchou kůží a s fisurami v oblasti laterálních stran prstů jsou ruce s obvykle svědícími fisurami, dalšími nálezy jsou hyperemie a teleangiektazie kolem nehtových lůžek. Psoriaziformní změny v oblasti ovlasené části hlavy bývají často chybně diagnostikovány jako psoriáza. U juvenilních forem dermatomyozitidy jsou častým nálezem kožní kalcifikace – kalcinóza.

Z orgánového postižení je nejčastější postižení plic intersticiální plicní fibrózou, u těžších forem jsou to aspirační pneumonie a projevy ventilační insuficience. Polykací potíže a poruchy hlasu (chrapot) se vyskytují především u těžších forem onemocnění a jsou projevem postižení horní části jícnu. Postižení srdce ve formě myokarditidy bývá popisováno a pouze zřídka se manifestuje srdečním selháním. Při diagnóze dermatomyozitidy u nemocných vyššího věku je nutno pomýšlet na možnou asociaci tohoto onemocnění se zhoubnými nádory.

Z autoprotilátek nacházíme ANA ve více jak 50 % případů, protilátky proti tRNA syntetázám (např. anti-Jo) jsou specifické pro „antisyntetázový syndrom" (polymyozitida, intersticiální plicní nemoc, artritida, ruce jemného mechanika, Raynaudův fenomén), protilátky proti anti-Mi2 nacházíme u dermatomyozitidy s dobrou léčebnou odpovědí. Naopak formy onemocnění s nálezem protilátek anti-SRP (signal recognision particle) jsou spojeny se špatnou odpovědí na léčbu a nedobrou prognózou. Při vyšetření svalového postižení má význam vyšetření hladiny kreatinkinázy, která je senzitivním ukazatelem svalového postižení, zvýšeny bývají také myoglobin, a nespecifické ukazatele svalového postižení – alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, laktátdehydrogenáza. Svalové postižení u myozitidy je provázeno typickým „myopatickým" elektromyografickým nálezem. Magnetická rezonance může indetifikovat svalové skupiny s aktivní myozitidou, fibrózou nebo kalcinózou. Histologicky nacházíme odlišný mikroskopický nález postižení svalů u polymyozitidy (intrafascikulární infiltráty) a u dermatomyozitidy (perifascikulární infiltráty), který poukazuje na odlišnou patogenezu těchto onemocnění. Histologicky obraz kožního postižení je podobný změnám u lupus erytematodes. Při pátrání po orgánovém postižení opět využíváme radiogram plic, event. HRCT plic, echokardiografické vyšetření a zobrazovací metody vyšetření jícnu. Diagnóza myozitidy je stanovena kombinací klinických a laboratorních nálezů, elektromyografickým vyšetřením, histologií vzorku svalové biopsie. Klasifikační kritéria idiopatických zánětlivých myopatií viz tabulka 5.

Základem léčby myozitid jsou glukokortikoidy podávané buď perorálně v iniciální dávce 1 mg/kg/den, nebo u závažných forem způsobem intravenózních pulzů. V dlouhodobé léčbě se glukokortikoidy většinou používají v kombinaci s metotrexátem, azatioprinem nebo cyklosporinem A. Intravenózní imunoglobuliny, cyklofosfamid, tacrolimus, mycofenolát mofetil, rituximab či anti-TNFα preparáty jsou rezervovány pro refrakterní formy onemocnění s orgánovým postižením. K ovlivnění kožních projevů dermatomyozitidy se používají antimalarika, kortikosteroidy či tacrolimus topicky u refrakterních závažných kožních projevů lze použít celkově mykofenolát mofetil nebo rituximab.

Sjögrenův syndrom

Sjögrenův syndrom (SjS) je systémové autoimunitní onemocnění s postižením exokrinních žláz, které se projevuje především sicca symptomatologií v oblasti očí, úst a může mít také extraglandulární příznaky. V oblasti očí se keratokonjuktivitis sicca projevuje pálením, řezáním, pocitem cizího tělesa v oku. V oblasti úst se xerostomie manifestuje nutností zapíjet sousta, zvýšenou kazivosti zubů, periodontálními problémy a recidivujícími infekcemi v oblasti úst (kandidóza). Hypertrofie submandibulárních a parotických žláz bývá také přítomna. Typickým histologickým nálezem je lymfocytární infiltrace exokrinních žláz. Suchá kůže je nejčastějším nálezem, z jiných kožních projevů je obvyklá vaskulitida malých cév dle histologického obrazu, buď lymfocytární, nebo leukocytoklastická. Klinicky se projevuje jako purpura, urtikarie, erytematózní makuly, papuly. Anulární nebo polycyklické fotosenzitivní léze se podobají kožním projevům subakutního kožního lupusu a nejsou podmíněny vaskulitidou. Často se vyskytují cel-

kové příznaky, únava, bolesti, slabost, poruchy, spánku, úzkost, deprese, které významně snižují kvalitu života nemocných. Artralgie, myalgie, neerozivní artritida jsou charakteristickými projevy Sjögrenova syndromu v oblasti muskuloskeletální. Raynaudův fenomén je vcelku častým problémem těchto nemocných. Z orgánových projevů bývá přítomna intersticiální nefritida častěji než glomerulonefiritida, dále nezávažné a neprogredující postižení plic a gastrointestinálního traktu, postižení srdce je raritní. Postižení periferního nervového systému se vyskytuje u SjS ve formě senzorické neuropatie, mononeuritis multiplex a radikuloneuropatie. Sjögrenův syndrom je provázen zvýšeným rizikem vzniku non-Hodgkinských lymfomů, k rizikovým faktorům patří přítomnost kožní vaskulitidy, periferní neuropatie, pozitivita revmatoidního faktoru, kryoglobulin II. typu.

V laboratorním nálezu nacházíme často vyšší sedimentaci erytrocytů, hypergamaglobulinemii často s výskytem monoklonálního imunoglobulinu, kyrogolobulin, dále četné autoprotilátky RF, ANA, ENA anti-Ro (SSA), anti-La (SSB). Při histologickém vyšetření vzorku kožní biopsie nacházíme snížený počet a mononukleární infiltráty kolem potních žláz. Při pátrání po možných orgánových projevech Sjögrenova syndromu indikujeme nemocné k echokardiografickému vyšetření, radiogramu plic, kompletnímu vyšetření funkce ledvin. Diagnóza je stanovena pomocí diagnostických kritérií viz tabulka 6.

Léčbu SjS lze schematicky rozdělit na lokální léčbu sicca projevů, jejímž základem je symptomatická substituce nebo stimulace sekrece slin a slz. Zvýšená ústní hygiena a léčba, event. orální kandidózy je také na místě. Celkově podávaná imunosupresivní terapie není schopna ovlivnit sicca projevy. Podle typu extraglandulárních projevů se v léčbě používají nesteroidní antiflogistika (artralgie, myalgie), antimalarika (únava, artralgie, myalgie), nízké dávky glukokortikoidů (artritidy), u refrakterních život ohrožujících forem je indikováno podání vyšších dávek glukokortikoidů často v kombinaci s imunosupresivy.

Tabulka 6. Klasifikační kritéria pro Sjögrenův syndrom

Primární Sjögrenův syndrom
1. Symptomy a objektivní známky suchosti očí ▪ pozitivní Schirmerův test ▪ průkaz suché keratokonjuktivitidy barvením rohovky a spojivky bengálskou červení a flourescienem
2. Symptomy a objektivní známky suchosti v ústech ▪ symptomatická xerostomie ▪ snížená bazální a stimulovaná sekrece slin
3. Výrazná lymfocytární infiltrace při biopsii malé slinné žlázy
4. Průkaz systémového autoimunitního onemocnění ▪ zvýšená hladina RF, nebo ▪ zvýšená hladina ANA, nebo ▪ průkaz anti SSA/Ro nebo anti SSB/La protilátek
Nepochybná diagnóza Sjögrenova syndromu všechna 4 kritéria Možná diagnóza Sjögrenova syndromu 3 kritéria
Sekundární Sjögrenův syndrom
Charakteristické známky a symptomy SS a klinické známky dovolující diagnózu dalšího onemocnění, např. RA, SLE, PM nebo SSc.
Vylučující faktory diagnózy Sjögrenova syndromu: sarkoidóza, preexistující lymfom, AIDS nebo jiná příčina způsobující keratitidu či zvětšení slinných žláz.

Literatura

1. Vecovský J. Autoimunitní systémová onemocnění. Triton 1998: 13–27.

2. Systemic lupus erytematosus. In: Imboden, et al. Current Rheumatology diagnosis and treatment. Second edition. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill 2007: 203–217.

3. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008; 67(2): 195–205.

4. Scleroderma. In: Imboden, et al. Current Rheumatology diagnosis and treatment. Second edition. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill 2007: 228–236.

5. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am. 2003; 29(2): 239–254.

6. American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1980; 23(5): 581–590.

7. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, et. al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). Arthritis Rheum. 2008; 58(7): 2174–2182.

8. Primary Sjogren syndrome. In: Imboden, et al. Current Rheumatology diagnosis and treatment. Second edition. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill 2007: 237–245.

9. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med. 2004; 164(12): 1275–1284.

10. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. Medicine (Baltimore). 2004; 83(2): 96–106.

11. Polymyositis and dermatomyositis. In: Imboden, et al. Current Rheumatology diagnosis and treatment. Second edition. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill 2007: 246–255.

12. Callen JP. Dermatomyositis. Lancet. 2000; 355(9197): 53–57. Review.

MUDr. Martin Žurek
III. interní klinika FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
martin.zurek@iol.cz