

Systémová onemocnění pojiva – díl 2

MUDr. Martin Žurek

III. interní klinika FN Olomouc

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

Klíčová slova: vaskulitidy, Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyarteritida, Churg-Straussův syndrom, Henoch-Schönleinova purpura, hypersenzitivní vaskulitida, urtikariální vaskulitida, Behçetova choroba, polyarteritis nodosa, Buergerova choroba.

Systemic connective tissue diseases – part 2

Systemic autoimmune diseases of the connective tissue affect a number of organ systems. These diseases frequently manifest themselves in the skin and its adnexa. This paper provides a brief overview of the clinical presentation, diagnosis, and basic principles of the treatment of these diseases with an emphasis placed on skin conditions.

Key words: vasculitides, Wegener's granulomatosis, microscopic polyarteritis, Churg-Strauss syndrome, Henoch-Schönlein purpura, hypersensitive vasculitis, urticarial vasculitis, Behçet's disease, polyarteritis nodosa, Buerger's disease.

Dermatol. praxi 2010; 4(1): 33–37

Vaskulitidy

Vaskulitidy jsou heterogenní skupinou onemocnění charakterizované zánětlivou destrukcí krevních cév, která vede k okluzi, ruptuře, nebo trombóze cévy a tak vzniká poškození tkání a orgánů zásobovaných těmito cévami. Projevy vaskulitid jsou velmi pestré. Podle velikosti, distribuce a tíže postižení cév se klinický obraz pohybuje od lehkých kožních forem až po multisystémové život ohrožující formy vaskulitid. Klinická manifestace postižení více orgánových systémů vede k podezření na vaskulitidu, diagnózu vaskulitidy mohou podporovat četné laboratorní nálezy, ale k definitivní diagnóze vaskulitidy je nezbytný cílený odběr tkáně k histologickému vyšetření. Rozsah článku neumožňuje podrobněji rozebírat různorodé projevy a specifické aspekty léčby jednotlivých forem vaskulitid. Zaměříme se proto především na typické projevy jednotlivých typů vaskulitid s důrazem na jejich manifestaci v oblasti kůže. Klasifikace a rozdělení vaskulitid je uvedeno v tabulce 1.

Zatímco čistě kožní formy vaskulitid nemají celkové projevy, hlavními klinickými charakteristikami systémových forem vaskulitid jsou celkové nespecifické příznaky, jako malátnost, únava, horečka, pocení, únava, pokles chuti k jídlu a váhový úbytek. Subakutní začátek systémových forem onemocnění v průběhu několika týdnů až měsíců je v kontrastu s infekční etiologií systémových projevů, kdy jsou nemocní často schopni určit nejen den, ale i hodinu kdy onemocnění začalo.

U pacientů se systémovými formami vaskulitid jsou přítomny klinické (horečka, artritida,

raš) a laboratorní známky zánětu, častým steskem jsou také bolesti kloubů a svalů. Vaskulitidy jsou obvykle onemocnění s multisystémovými projevy, takže v klinickém obraze často vidíme kromě výše uvedených nespecifických projevů kombinaci postižení různých orgánových systémů – kůže, kloubů, svalstva, nervového systému, ledvin, plic a gastrointestinálního traktu. Postižení kůže se obvykle vyvíjí časně, je zjevné a tedy i snadno diagnostikovatelné. Zatímco vaskulitidy velkých cév projevy v kožní oblasti prakticky nemívají, projevy vaskulitid středních a především vaskulitid malých cév jsou v oblasti kůže velmi pestré. Vaskulitidy středních cév se manifestují podkožními noduly, ulceracemi, gangrénou prstů nebo obrazem liveda reticularis. Purpura, papuly, ulcerace, urtika a vesikulobulózní léze patří do pestrého obrazu kožního postižení u vaskulitid cév malého kalibru.

Vaskulitidy malých cév

Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyarteritida a Churg-Straussův syndrom jsou systémové vaskulitidy malých cév charakterizované nálezem protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA), podobnými histologickými nálezy s minimálním množstvím imunodepozit v cévní stěně (pauciimunitní vaskulitidy), léčbou i prognózou.

Wegenerova granulomatóza prakticky u všech nemocných postihuje horní dýchací cesty nejčastěji ve formě chronického zánětu vedlejších nosních dutin. Projevy postižení dolních cest dýchacích a plic jsou velmi variabilní, od oligosymptomatických plicních nodulů

a fixních infiltrátů, či plicní fibrózou s pomalu se vyvíjející chronickou respirační nedostatečností, až po rychle progredující formy alveolární plicní hemoragie, či difúzní akutní pneumonitidy s náhle se rozvíjejícím respiračním selháním. Při vyšetření ledvinných funkcí bývá nejčastějším

Tabulka 1. Klasifikace vaskulitid (Chapel Hill Consensus Conference on the nomenclature of systemic vasculitis)

Primární vaskulitidy

Postihující velké cévy

- Obrovskobuněčná (temporální) arteritida
- Takayasuova arteritida

Postihující střední cévy

- Polyarteritis nodosa
- Izolovaná angiitida CNS
- Buergerova choroba

Postihující především malé cévy

- ANCA asociované
- Wegenerova granulomatóza
- Mikroskopická polyarteritida
- Churg-Straussův syndrom
- ANCA neasociované
- Behçetova choroba
- Urtikariální vaskulitida
- Hypersenzitivní vaskulitida

Sekundární vaskulitidy

- Vaskulitida ve vztahu k infekci
- Vaskulitida při systémových autoimunitních onemocněních
- Poléková vaskulitida
- Vaskulitida při esenciální smíšené kyroglobulinemii
- Vaskulitida při malignitách
- Hypokomplementární urtikariální vaskulitida
- Vaskulitida po transplantaci orgánů
- Syndromy napodobující vaskulitidy (síňový myxom, antifosfolipidový syndrom, endokarditida, Snedonův syndrom)

nálezem mikroskopická hematurie s nevelkou proteinurií, někdy se však může vyvinout i akutní selhání ledvin. Při laboratorním vyšetření nacházíme zvýšení reaktantů akutní fáze, poruchy funkce ledvin, mikroskopickou hematurii, proteinurii, která může být i nefrotického charakteru. ANCA protilátky jsou u nemocných s Wegenerovou granulomatózou zjištěny v 80–90 % případů a v naprosté většině se jedná o c-ANCA (cytoplazmatický typ imunoflouescence) – protilátky proti proteináze 3 (ELISA), méně často o p-ANCA (perinukleární typ imunoflouescence) – protilátky proti myeloperoxidáze (ELISA). Diagnóza Wegenerovy granulomatózy je potvrzena histologickým vyšetřením vzorku tkáně postižené vaskulitidou, často s nálezem nekrotizujících granulomů. Při histologickém vyšetření biopsie ledvin nacházíme nekrotizující fokálně segmentální glomerulonefritidu bez nálezu imunitních depozit (pauciimunní glomerulonefritida). V oblasti kůže se Wegenerova granulomatóza manifestuje jako purpura, nekrotizující ulcerace, papuly, noduly, petechie a povrchové eroze. Nejčastějším nálezem je hmatná purpura, jejímž histologickým korelátem je leukocytoklastická vaskulitida. Nález kožní purpury je u Wegenerovy granulomatózy obvykle asociován s postižením ledvin. Občas se mohou vyskytovat i kožní léze připomínající pyoderma gangrenózum. Kritéria pro klasifikaci Wegenerovy granulomatózy jsou uvedena v tabulce 2. Wegenerova granulomatóza je prognosticky závažné onemocnění 90 % neléčených nemocných se systémovým onemocněním umírá do 2 let na ledvinné nebo plicní komplikace.

V roce 2008 vydal EULAR (evropská liga proti revmatismu) jako střešní profesní organizace evropských revmatologů doporučení pro terapii vaskulitid velkých cév a malých a středních cév. Tato doporučení vznikla na základě rozsáhlé analýzy dostupných evidence-based dat a nabídl výstižná a vcelku jednoduše formulovaná doporučení pro dané skupiny onemocnění. Cílem léčby Wegenerovy granulomatózy, je navození remise onemocnění (indukční léčba), podle rozsahu a tíže onemocnění jsou v rámci indukční léčby podávány glukokortikoidy perorálně v dávce prednison 1 mg/kg/den nebo také ve formě intravenózních pulzů s následnou detrací dávek, prakticky vždy v kombinaci s cyklofosfamidem perorálně 2 mg/kg/den (max 200 mg/den), event. také v intermitních intravenózních pulzních režimech cyklofosamid 15 mg/kg (max. 1,2 g) v intervalu 2 týdnů (první 3 pulzy) a intervalu 3 týdnů (dalších 3–6 pulzů). Dávky cyklofosfamidu se upravují podle kreati-

Tabulka 2. Klinická kritéria pro klasifikaci Wegenerovy granulomatózy ACR 1990

■ Nosní nebo ústní zánětlivé změny (bolestivé nebo nebolestivé ústní ulcerace, hnisavá nebo hemoragická sekrece z nosu)
■ Abnormální skiagram hrudníku, noduly, fixní infiltráty, kavity
■ Abnormální močový sediment (mikroskopická hematurie s malou proteinurií)
■ Granulomatózní zánět arterií nebo v perivaskulární oblasti v bioptickém vzorku

Pro potřebu klasifikace, je stanovena dg. Wegenerovy granulomatózy pokud jsou přítomny 2 z těchto 4 kritérií (senzitivita 88,2 %, specifita 92,0 %)

Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33:1101–1107.

ninu a věku pacineta. Doba podávání cyklofosfamidu obvykle nepřesáhne jeden rok, následně bývá v udržovací léčbě nahrazen azatioprinem nebo metotrexátem, kortikosteroidy se podávají dlouhodobě. Relapsy choroby jsou relativně časté a objevují se u poloviny nemocných, podle jejich závažnosti je indikována buď úprava udržovací léčby, nebo opakování indukční léčby. Cotrimoxazol u nemocných s Wegenerovou granulomatózou bývá podáván dlouhodobě jako profylaxe infekce *Pneumocystis carinii*.

Mikroskopická polyarteritida byla podle starší klasifikace vaskulitid považována za mikroskopickou formu polyarteritis nodóza, ale podle klinického obrazu a laboratorních nálezů protilátek proti cytoplasmě leukocytů (ANCA) se jedná o vaskulitidu malých cév podobnou spíše Wegenerově granulomatóze a jejich vzájemná diferenciální diagnostika je mnohdy obtížná. Mikroskopická polyarteritida se obvykle projevuje akutně vzniklou rychle progredující glomerulonefritidou, asi u poloviny nemocných jsou také přítomny plicní infiltráty nebo pleurální výpotek. Postižení horních dýchacích cest nebývá u mikroskopické polyarteritidy tak výrazné jako u Wegenerovy granulomatózy, stejně tak nebývá vyjádřena tendence k rozpadu plicních nodulací. Často jsou přítomny celkové nespecifické symptomy – váhový úbytek a horečka. Mononeuritis multiplex je projevem postižení periferního nervového systému vzniklého na podkladě vaskulitidy vasa nervorum. V laboratorních nálezech nacházíme elevaci markerů zánětu, při vyšetření funkce ledvin elevaci kreatininu, lehkou proteinurii a mikroskopickou hematurii. ANCA protilátky jsou nálezány u 80 % nemocných a častěji (60 %) to jsou p-ANCA, méně často c-ANCA (40 %). Na rozdíl od Wegenerovy granulomatózy nenacházíme u mikroskopické polyarteritidy při histologickém vyšetření vzorku tkáně granulomatózní změny. V oblasti ledvin odpovídá histologický nález pauciimunní fokálně segmentální glomerulonefritidě. Mikroskopická polyarteritida se v oblasti kůže projevuje typicky, jako vaskulitida malých

cév – nejčastěji výsevy purpury, nálezem retikulárního liveda, urtikou, ale také projevy postižení cév středního kalibru – noduly, ulceracemi či ischemickými změnami prstů. V histologickém nálezu nacházíme vaskulitidu arteriol, venul, kapilár, na rozdíl od kožní formy leukocytoklastické vaskulitidy bývá pozitivní nález i v oblasti cév podkoží a občas také nacházíme projevy postižení cév středního kalibru. Prognóza a principy léčby mikroskopické polyarteritidy jsou podobné jako u Wegenerovy granulomatózy.

Churg-Straussové syndrom je dalším onemocněním ze skupiny ANCA pozitivních vaskulitid a probíhá typicky ve třech fázích. První fáze je charakterizována alergickými projevy, alergickou rinitidou s nosními polypy a bronchiálním astmatem. Astmatické projevy se objevují v 2.–3. dekádě. Významnější postižení horních dýchacích cest je neobvyklé. Ve druhé fázi se objevuje eozinofilie v periferní krvi a eozinofilní plicní infiltráty a někdy bývají také popisovány plicní nodulace, které však nemají tendenci k rozpadu. Třetí fáze je stadiem systémové vaskulitidy a je charakterizována celkovými projevy: únavností, horečkou, ztrátou hmotnosti, bolestmi kloubů, svalstva a projevy poškození jednotlivých orgánů. Srdce bývá postiženo asi u poloviny nemocných, postižení koronárních tepen se může projevit syndromem anginy pectoris, srdečním selháním a vzácně i náhlou smrtí. V oblasti ledvin se onemocnění manifestuje mikroskopickou hematurii, proteinurií, renální nedostatečností. Časté jsou také gastrointestinální projevy bolesti břicha, průjem, vzácnější je krvácení do zažívacího traktu. Opět se může vyskytovat postižení periferního nervového systému charakteru mononeuritis multiplex. Laboratorně kromě známek zánětu, nacházíme často i mírnou pozitivitu RF, zvýšení imunoglobulinu třídy E a hypergamaglobulinemii při vyšetření elektroforézy bílkovin séra. ANCA protilátky se vyskytují u 55–67 % případů a většinou se jedná o p-ANCA, méně často o c-ANCA. V histologickém obraze je pro Churg-Straussové syndrom typická nekroti-

Tabulka 3. Kritéria pro klasifikaci Churg-Straussové syndromu ACR 1990

■ Astma
■ Eozinofilie > 10 %
■ Mononeuropatie, nebo polyneuropatie
■ Plicní infiltráty
■ Abnormality vedlejších nosních dutin
■ Extravaskulární eozinofilní infiltráty
Pro potřebu klasifikace je stanovena dg. Churg – Straussové syndromu pokud jsou přítomny 4 a více z těchto 6 kritérií (senzitivita 85,0 % a specifita 99,7 %)
Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). <i>Arthritis Rheum</i> 1990; 33: 1094–1100.

Tabulka 4. Kritéria pro klasifikaci Henoch-Schönleinovy purpury 1990

■ Hmatná purpura (mírně vyvýšený raš ve více jak jedné oblasti kůže nemizející po stlačení a není spojen s trombocytopenií)
■ Věk do 20 let v době začátku onemocnění
■ Abdominální kolika (difuzní bolest břicha zhoršená po jídle, nebo diagnóza ischemie střevní manifestující s krvavým průjmem)
■ Histologický náález: infiltráty granulocytů v cévní stěně arteriol a venuel
Pro potřebu klasifikace je stanovena dg. Henoch-Schönleinovy purpury pokud jsou přítomny 2 z těchto 4 kritérií (senzitivita 87,1, specifita 87,7 %)
Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. <i>Arthritis Rheum</i> 1990; 33: 1114–1121.

Tabulka 5. Kritéria pro klasifikaci hypersenzitivní vaskulitidy ACR 1990

■ Věk vzniku symptomů > 16 let
■ Léky podávané při vzniku onemocnění mohou být vyvolávajícím faktorem
■ Hmatná purpura (mírně vyvýšený raš ve více jak jedné oblasti kůže nemizející po stlačení a není spojen s trombocytopenií)
■ Makulopapulární raš (ploché a vyvýšené léze ve více než jedné oblasti kůže)
■ Histologický náález: perivaskulární a extravaskulární infiltráty granulocytů
Pro potřebu klasifikace je stanovena dg. hypersenzitivní vaskulitidy, jestliže jsou přítomny 3 z těchto 5 kritérií (senzitivita 71,0 %, specifita (83,9 %)
Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. <i>Arthritis Rheum</i> 1990; 33: 1108–1113.

zující vaskulitida malých a středních cév, dále malé nekrotizující granulomy s centrálně lokalizovanými eozinofily obklopenými makrofágy a epitelioidními buňkami. Podobně jako u jiných ANCA pozitivních vaskulitid nacházíme v oblasti ledvin pauciimunní fokálně segmentální glomerulonefritidu. Klinicky se v oblasti kůže Churg-Straussové syndrom projevuje jako vaskulitida malých cév, při histologickém vyšetření nacházíme v cévní stěně buněčné infiltráty s příměsí eozinofilů. V oblasti nad extenzorovou stranou loktů mohou být přítomny nodulózní rezistence tzv. „Churg-Straussové granulomy“, histologicky jde o extravaskulární nekrotizující granulomy. Projevy ischemie prstů až gangrény nacházíme při postižení cév středního kalibru. Kritéria pro klasifikaci Churg-Straussové syndromu jsou uvedena v tabulce 3. Prognóza je závažná podobně jako u dvou předchozích onemocnění, základem léčby jsou glukokortikoidy a v případě závažného orgánového

postižení je také nutné podat imunosupresiva podle léčebného schématu uvedeného u Wegenerovy granulomatózy.

Henoch-Schönleinova purpura je onemocnění mladšího věku s kožními projevy typickými pro vaskulitidy malých cév. Systémové projevy v oblasti muskuloskeletálního systému jsou časté, patří k nim artralgie až symetrická artritida v oblasti kotníků a kolen, postižení gastrointestinálního traktu se manifestuje bolestmi břicha, příměsí krve ve stolici, vzácně ileozním stavem. V oblasti ledvin nacházíme zvláště abnormality při vyšetření moči – lehkou proteinurii a mikroskopickou hematurii. V oblasti kůže se z počátku mohou objevit makulózní nebo urtikariální kožní morfy, následně se celkem rychle tvoří typická hmatná purpura lokalizovaná v oblasti dolních končetin a hýždí. Při histologickém vyšetření vzorku kožní biopsie nacházíme leukocytoklastickou (leukocytoklázie = karyorrhexis fragmentace jader neutrofilů) nekrotizující vaskulitidu malých cév

s postižením superficiální oblast dermis, při imunofluorescenčním vyšetření dominují depozice imunoglobulinu A. Pokud při vyšetření vzorku kožní biopsie nejsou nalezena depozita imunokomplexů nutno pomýšlet spíše na vaskulitidy ze skupiny ANCA pozitivních vaskulitid. Kritéria pro klasifikaci Henoch-Schönleinovy purpury jsou uvedena v tabulce 4. V léčbě se při abdominální symptomatologii nebo projevech postižení ledvin používají na prvním místě glukokortikoidy. Prognóza onemocnění je u mladších pacientů příznivá, riziko přechodu v chronické onemocnění ledvin je vyšší u dospělých.

Hypersenzitivní vaskulitida je onemocnění ze skupiny vaskulitid malých cév s dominujícími kožními projevy, které mohou provázet artralgie. Orgánové postižení se vyskytuje velmi vzácně jen u nejtěžších forem této vaskulitidy. Hmatná purpura je nejčastějším projevem hypersenzitivní vaskulitidy. Léze mají v průměru 1–3 mm, mohou se spojovat v plaky a v některých případech může purpura ulcerovat. Kožní projevy bývají obvykle lokalizovány na kůži dolních končetin. Ostatní formy kožních projevů urtika, livedo retikularis a nodulace jsou již v případě tohoto typu vaskulitidy méně časté. Při histologickém vyšetření vzorku kožní biopsie nacházíme leukocytoklastickou vaskulitidu s nálezem depozit imunoglobulinů a komplementu. Po komplexním vyšetření se nepodaří odhalit příčinu onemocnění u třetiny až poloviny nemocných a jedná se tedy o idiopatickou formu vaskulitidy. V ostatních případech je zvažována poléková etiologie, a/nebo souvislost s chronicky probíhající bakteriální nebo virovou infekcí – HIV, hepatitidy B a C. Kritéria pro klasifikaci hypersenzitivní vaskulitidy jsou uvedena v tabulce 5. V případě čistě kožní formy onemocnění je prognóza velmi dobrá. Odstranění event. potenciální etiologické noxy u polékových forem nebo léčba základního onemocnění (parainfekční formy) jsou základními přístupy v terapii hypersenzitivní vaskulitidy. Antihistaminika, kolchicin, dapson mohou příznivě ovlivnit kožní projevy.

Urtikariální vaskulitida postihuje malé cévy a většinou se jedná o idiopatické onemocnění, méně často provází jiné choroby – systémová onemocnění pojiva, hepatitidu B a C, může se také objevit jako reakce na podané léky či sluneční expozici. Podle hladiny komplementu rozlišují dva typy onemocnění normokomplementemická a hypokomplementemická forma. U onemocnění se sníženou hladinou komplementu jsou nalézány mimokožní projevy častěji. Celkové nespecifické příznaky, artralgie a artritidy nejsou neobvyklé, někdy se mohou objevit i nespeci-

fické bolesti břicha. Uveitida a episkleritida jsou projevy v oblasti očí, postižení nervového systému má charakter periferní neuropatie, vzácné je postižení centrálního nervového systému. U této formy vaskulitidy bývá vyšší výskyt chronické obstrukční plicní nemoci, zvláště u kuřáků. Onemocnění se projevuje v oblasti kůže urtikariálními lézemi, které se od klasické urtiky liší tím, že trvají více jak 24 hodin a zanechávají poruchy kožního pigmentu, subjektivně jsou provázeny spíše pálením a bolestí, než svěděním. Kožní eflorescence u urtikariální vaskulitidy bývají v průměru 0,5–5 cm, zatímco klasická urtika má tendenci spojovat se do projevů větších než 10 cm. Normokomplementemická forma urtikariální vaskulitidy má dobrou prognózu. Hypokomplementemické formy urtikariální vaskulitidy se mohou vyvinout v systémové onemocnění pojiva nejčastěji systémový lupus erytematodes nebo Sjögrenův syndrom. Při léčbě urtikariální vaskulitidy se používají glukokortikoidy, kolchicin, antimalarika, dapson nebo nízké dávky metotrexátu. U refrakterních forem onemocnění s orgánovými projevy vyšší dávky glukokortikoidů často v kombinaci s cyklofosfamidem.

Behçetova choroba je okluzivní onemocnění cév manifestující se recidivujícími ulceracemi v oblasti úst a genitálu, iridocyklitidou, asymetrickou migrující mono- nebo oligoartritidou a někdy také prognosticky závažným postižením plic a centrálního nervového systému. V oblasti kůže se toto onemocnění projevuje obrazem erytema nodózum, povrchními flebitidami, akneiformními kožními erupcemi. Z kožních projevů je pro Behçetovu chorobu typický fenomén patergie – vznik cca 2 mm erytému za 24–48 hodin po 5 mm hlubokém vpichu sterilní jehlou. Na významnou úlohu genetických faktorů v patogenezi tohoto onemocnění poukazuje silná asociace tohoto onemocnění s HLA-B51 antigenem. Vaskulitida při Behçetově chorobě může způsobit arteriální okluzi, nebo vést k ruptuře aneuryzmatu, prognosticky závažné je především postižení plic a centrálního nervového systému, oční postižení může vést ke vzniku slepoty. Při léčbě Behçetovy choroby se používají glukokortikoidy, kolchicin, u závažných forem s postižením životně důležitých orgánů jsou indikovány imunosupresiva cyklosporin A, cyklofosfamid a azathioprin.

Vaskulitida při esenciální kryoglobulinemii je charakteristická přítomností kryoglobulinů. Kryoglobuliny jsou imunoglobuliny nebo imunoglobuliny obsahující komplexy, které spontánně precipitují při nízkých teplo-

Tabulka 6. Typy kryoglobulinů

I. typ – monoklonální kryoglobulinemie (monoklonální imunoglobulin s jedním typem těžkých nebo lehkých řetězců)
II. typ – smíšená kryoglobulinemie (smíšené imunoglobuliny s monoklonální složkou, která má aktivitu proti IgG, např. revmatoidní faktor)
III. typ – polyklonální kryoglobulinemie (polyklonální imunoglobuliny jedné nebo více tříd)

tách. Podle podílu monoklonální složky rozdělujeme kryoglobuliny na tři typy (tabulka 6). Kryoglobulinemie I. typu s nálezem monoklonálního kryoglobulinu bývá asociována především s hematologickými malignitami (mnohotný myelom, Waldenströмова choroba, lymfomy). Smíšená kryoglobulinemie II. a III. typu se vyskytuje především u chronických infekcí zvláště u hepatitidy typu C, u systémových onemocnění pojiva a u výše uvedených hematologických malignit. Hmatná purpura je nejčastějším kožním projevem kryoglobulinemie II. a III. typu, zatímco u kryoglobulinemie I. typu v oblasti kůže častěji nacházíme distálně lokalizované ulcerace a nekrózy. Raynaudův fenomén je také častým problémem u nemocných s kryoglobulinemií. U kryoglobulinemie II. a III. typu bývá zjištěno postižení ledvin ve smyslu akutního nefritického syndromu, nebo nefrotického syndromu s možným pozvolným vznikem ledvinné nedostatečnosti. Periferní neuropatie je dalším projevem kryoglobulinemie. Hepatopatie je popisována především u nemocných s asociovanou hepatidou C. Laboratorně nacházíme často pozitivitu RF ve třídě IgM, snížení složek komplementu zvláště C4, laboratorní průkaz kryoglobulinů je často spojen s falešnou negativitou, a proto je nutno vyšetření kryoglobulinů provádět opakovaně za přesného dodržení preanalytických podmínek. Histologický nález při vaskulitidě asociované s esenciální kryoglobulinemií odpovídá leukocytoklastické vaskulitidě s depozity IgM, IgG a C3 složky komplementu. Léčba základního onemocnění tedy např. anti HCV léčba je základem terapie vaskulitických projevů, použití glukokortikoidů a imunosupresiv je problematické, někdy je indikována plazmaferéza. Prognóza esenciální kryoglobulinemické vaskulitidy závisí na prognóze základního onemocnění.

Vaskulitidy cév střední velikosti

Polyarteritis nodóza je vaskulitida postihující cévy střední velikosti a projevuje se v mnoha orgánových systémech – v oblasti kůže, ledvin, muskuloskeletálního aparátu, gastrointestinálního, močové pohlavního a kardiovaskulárního systému, naopak plíce bývají obvykle ušetřeny.

Příznaky tohoto onemocnění jsou způsobeny difúzním zánětem cév a projevy ischemie různých orgánů. V patogenezi tohoto onemocnění je u části případů zvažována role infekce virem hepatitidy B, ale jsou popsány i asociace s jinými infekcemi jako je HIV a hepatitida C nebo i s nádorovými chorobami. Projevy tohoto onemocnění kolísají od poškození jednoho orgánu až po multisystémové onemocnění. Kožní projevy klasické polyarteritis nodóza odpovídají poškození cév středního kalibru a mají nejčastěji charakter nodulů, které mají tendenci exulcerovat a bývají lokalizovány v oblasti dolních končetin, v okolí kotníku, na laterálních a dorzálních stranách lýtky, také nacházíme ischemické gangrenózní změny nebo livedo retikularis. V laboratorních nálezech je přítomna elevace markerů akutní fáze zánětu, leukocytóza, trombocytóza, elevace kreatininu s mírnou proteinurií. Při angiografickém vyšetření nacházíme stenózy a aneuryzmata viscerálních cév střední velikosti. Vzorek pro histologické vyšetření musí být adekvátní, tj. zachycující jak kůži, tak podkoží, preferovaná někdy bývá kombinovaná biopsie surálního nervu a svalu. Při mikroskopickém vyšetření nacházíme nekrotizující arteritidu se smíšeným buněčným infiltrátem v oblasti cévních stěn. Kritéria pro klasifikaci polyarteritis nodóza jsou uvedena v tabulce 7. Polyarteritis nodóza je prognosticky závažné onemocnění, v případě izolovaného kožního postižení je léčeno glukokortikoidy v monoterapii, v případě průkazu orgánového postižení vyžaduje intenzivní léčbu vysokými dávkami glukokortikoidů v kombinaci s imunosupresivy nejčastěji cyklofosfamidem, podle léčebného doporučení EULAR 2008 uvedeného výše.

Buergerova choroba (trombangitis obliterans) je nezánettlivé, obliterující neaterosklerotické onemocnění cév. Dominujícím nálezem u tohoto onemocnění je především cévní tromboza s mírnými zánětlivými změnami v oblasti cévních stěn, proto bývá toto onemocnění některými autory řazeno k vaskulitidám. Nejčastěji jsou postiženi muži kuřáci. V iniciálních fázích se onemocnění manifestuje migrujícími povrchními tromboflebitidami, Raynaudovým fenoménem. V dalším průběhu se objevují klaudikační potíže v oblasti dolních končetin lokalizované

Tabulka 7. Kritéria pro klasifikaci polyarteritis nodóza ACR 1990

■ Váhový úbytek více jak 4 kg od začátku onemocnění
■ Livedo retikularis
■ Bolest nebo citlivost varlat (obvykle unilaterální)
■ Mylagie, slabost nebo citlivost svalů nohou
■ Mononeuropatie nebo polyneuropatie
■ Vznik hypertenze s diastolickým TK >90 mm Hg
■ Zvýšení kreatininu nad 132 μmol/l (vyloučení obstrukce močov. cest a dehydratace)
■ HBsAg antigen
■ Arteriografické abnormality (aneuryzmata nebo okluze viscerálních arterií nezpůsobené arteriosklerózou, fibromuskulární dysplázií nebo jinými nezánettlivými příčinami
■ Biopsie malých nebo středních cév s nálezem granulocytů a mononukleárů v cévní stěně
Pro potřebu klasifikace je stanovena dg. polyarteritis nodóza pokud jsou přítomny 3 z těchto 10 kritérií (senzitivita 82,2 %, specifická 86,6 %)
Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 1990; 33: 1088–1093.

distálně, rozšiřují proximálním směrem, nepříliš častě jsou kladikační potíže v oblasti horních končetin. Projevy ischemie končetin progredují od námahových do klidových bolestí se vznikem akrálních ulcerací a gangrenózních změn. Neexistuje specifický test, který by byl schopen potvrdit diagnózu tohoto onemocnění. Diferenciálně diagnosticky nutno vyloučit ostatní vaskulitidy, aterosklerotické změny a embolizaci kardiogenní etiologie. Laboratorní nálezy jsou obvykle v normě, nejsou přítomny zvýšené markery zánětu, nebývají přítomny autoprotilátky. Angiograficky obraz odpovídá postižení cév středního a malého kalibru ve smyslu fokálních segmentálních stenóz až okluzí lokalizovaných v distálních částech cévního řečiště, větší proximálně lokalizované cévy nebývající alterovány.

Základem léčby Buergerovy choroby je zanechání kouření. Vzhledem k rozsahu tohoto sdělení a záměru zabývat se především projevy systémových vaskulitid v oblasti kůže nebylo možné zabývat se detailně specifiky diagnostiky a léčby jednotlivých typů vaskulitid. Zmíněny byly pouze hlavní projevy, základy diagnostiky a základní principy léčby jednotlivých typů vaskulitid. Projevy vaskulitid zasahují do mnoha oborů medicíny, všeobecné povědomí o projevech těchto chorob by proto mělo patřit k základním medicínským znalostem. Dermatolog je často prvním lékařem, se kterým se nemocný s kožními projevy vaskulitidy setkává. Správné zhodnocení kožního nálezu v kontextu se systémovými projevy vaskulitidy může vést ve spo-

lupráci odborníky ostatních oborů k rychlé diagnóze a časnému zahájení adekvátní léčby.

Literatura

1. Vencovský J. Autoimunitní systémová onemocnění. Praha: Triton, 1998: 13–27.
2. Bečvář R, a kol. Vaskulitidy v klinické praxi. Medprint Praha, 1994.
3. Introduction to vasculitis: Clasification and clinical clues. In: Imboden, et al. Current Rheumatology diagnosis and treatment. Second edition. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 2007: 259–262.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et. al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med. 1992; 116(6): 488–498.
5. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum. 1999; 42(3): 421–430.
6. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. Mod Pathol. 2001; 14(12): 1284–1293.
7. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. Semin Arthritis Rheum. 2004; 33(6): 355–374.
8. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Engl J Med. 1999; 341(17): 1284–1291.
9. Hughes LB, Bridges SL Jr. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiologic and diagnostic considerations. Curr Rheumatol Rep. 2002; 4(1): 75–82.
10. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009; 68(3): 318–323.
11. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009; 68(3): 310–317.

MUDr. Martin Žurek

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