

SYSTÉMOVÁ REVMAICKÁ ONEMOCNĚNÍ I. DÍL

prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

V systematickém členění revmatických onemocnění zaujímají tyto patologické stavy zvláštní místo. Dnešní terminologie, ke které se ještě doplňuje „autoimunitní“, navazuje na původní pojmenování „kolagenózy“. Všechna jsou prvotně zánětlivá celková onemocnění s imunopatologickým základem, jež lze současně řadit mezi poruchy autoimunitní. Dalším charakteristickým rysem je, že postihují jeden či více většinou životně důležitých orgánů; nicméně nejčastějšími projevy jsou příznaky svalově-kloubní. I když jsou ve svém klinickém projevu značně heterogenní, přesto mají společného jmenovatele – přítomnost imunologických abnormalit nejčastěji ve formě „orgánově nespecifických“, někdy však i „orgánově specifických“ autoprotilátek.

Morfologicky je základním projevem zánětlivé i trombotické postižení cév a zánět všech pojivových struktur organismu. Téměř vždy tato onemocnění ohrožují život buď přímo či na základě komplikací, ke kterým je nutno též přidat následky dlouhodobé a různé toxické terapie. Přes poměrně velké znalosti o jejich patogeneze však zůstává etiologická příčina u všech neznámou. Výskyt těchto onemocnění není v žádném případě častý, ale ne zase natolik vzácný – v průměru nepřekračuje 2–3 %; postihují však převážně mladé jedince ženského pohlaví. Přirozený průběh je chronický, charakterizovaný střídáním spontánních remisí a nových exacerbací. Léčení je vždy dlouhodobé či celoživotní a spočívá na kortikoidech a jiných látkách s protizánětlivým a imunosupresivním účinkem.

Klíčová slova: systémová revmatická onemocnění, revmatoidní artritida, systémový lupus erytematodes, polymyozitida, dermatomyozitida.

SYSTEMIC DISEASES RHEUMATIC - PART FIRST

These pathologic conditions occupy a special place in the systematic classification of rheumatic diseases. Current terminology of connective tissue disorders, with additional adjective – autoimmune, is synonymous with term collagen diseases used before. All of them are considered to be primary inflammatory systemic disorders of immunopathologic nature, at the same time they can be ranked among autoimmune disorders. They can account for an array of clinical presentations that reflect multiorgan involvement, but muscle and joint symptoms are the most frequent to be found. Clinical manifestations may vary, but the presence of immunologic abnormalities, especially both non specific and organ specific autoantibodies, is a hallmark.

From morhological point of view, these conditions are associated predominantly with an inflammatory and thrombotic process in blood vessels and with inflammation of connective tissue of the whole body. These disorders threaten almost always patients life either directly or due to complications, long term consequences or various toxic therapies. The etiology remains unknown despite quite good knowledge of their pathogenesis. They do not occur very frequently, but not so rarely on the other hand – their prevalence does not exceed 2–3 %, mainly young females are affected. The clinical course is chronic, characterized by periods of remissions and acute or chronic relapse. Treatment, always long term, includes the use of corticosteroids and other other antiinflammatory and immunosuppressive drugs.

Key words: connective tissue diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, polymyositis, dermatomyositis.

Hlavní choroby jsou uvedeny v tabulce 1.

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTEMATODES (SLE)

Toto onemocnění je nejvýznačnějším představitelem celé skupiny systémových onemocnění pojiva. Probíhá chronicky jako zánětlivý proces postihující kůži, klouby, ledviny, serózní blány, plíce, oběhový systém, centrální nervový systém a případně další orgány. Proto tedy název systémový proti dříve „generalizovaný“. Pro toto onemoc-

nění je charakteristickým rysem vedle mnohoorgánového postižení jeho cyklický průběh přirozeného střídání období spontánní aktivity a remise. Dalším specifickým rysem je přítomnost prokazatelných imunologických abnormalit, předně vysoce nadměrná tvorba autoprotilátek, jež mají různou specifčnost a mohou způsobovat přímé poškození buněk nebo vytváří cirkulující imunitní komplexy, které hrají významnou úlohu jako podnět zánětu v různých lokalitách. Většina těchto protilátek je tzv. orgánově nespecifická tj. jsou zaměřeny proti vlastním strukturám, jež jsou součástí buňky. Není však výjimkou i přítomnost autoprotilátek tzv. orgánově specifických, které jsou zaměřeny proti specifickým strukturám orgánů nebo jen proti určitým buňkám (erytrocyty, trombocyty apod.).

Tabulka 1. Významná systémová revmatická onemocnění

Hlavní:

Systémový lupus erytematodes (SLE)

Polymyozitida (PM) a dermatomyozitida (DM)

Systémová sklerodermie (SSc)

Smišené onemocnění pojiva (mixed connective tissue disease-MCTD)

Vaskulitidy

Revmatoidní artritida (RA)

Vedlejší:

Sjogrenův syndrom (SS)

Antifosfolipidový syndrom (APS)

Epidemiologie a etiopatogeneze

Onemocnění se vyskytuje na celém světě a jeho roční incidence je od 2 až do 16 případů na 100 tis. obyvatel; v USA je podstatně vyšší, poněvadž některé etnické skupiny, které tam žijí, jsou vnímavější jako např. etnické skupiny,

ny negroidní či afrokaribské. Prevalence pak stoupá až na 50 případů na 100 tis. obyvatel a týká se převážně mladých žen ve fertilním věku.

Etiopatogenetické faktory jsou mnohočetné a zahrnují vedle vlivů genetických (predispozice) též podmínky hormonální, jakož i faktory zevního prostředí s pravděpodobnou účastí infekce zvláště virové. Pro dědičnou zátěž svědčí některé klinické zkušenosti, jako je to, že riziko onemocnění je vyšší u sourozenců, podobně jako je poměrně vysoká konkordance nemoci (> 60 %) u jednovaječných i

Tabulka 2. Klasifikační kritéria SLE podle revize z roku 1982 a úpravy z roku 1997 (Tan a spol., 1997)

Kritérium	definice
1. Obličejový kožní erytém	– přetrvávající erytém, plochý či vyvýšený, přecházející přes líce s tendencí vynechávat nazolabiální rýhy
2. Diskoidní erytém	– erytematózní vyvýšené skvrny s adhezujícími keratocitickými šupinami a ucpáváním folikulů, u starších lézí se vyskytují atrofická zjizvení
3. Fotosenzitivita	– kožní erytém jako následek neobvyklé reakce na sluneční záření – buď v anamnéze, nebo pozorovaný lékařem
4. Vřídky v ústech	– defekty ústní nebo nosohltanové sliznice, obvykle nebolestivé, pozorované lékařem
5. Artritida	– neerozivní artritida postihující dva nebo více periferních kloubů, charakterizovaná bolestí na tlak, otokem nebo výpotkem
6. Serozitida	a) pleuritida – typická pleurální bolest v anamnéze nebo třetí šelest či pohrudniční výpotek, prokázané lékařem; b) perikarditida – dokumentovaná EKG křivkou nebo šelestem či perikardiálním výpotkem
7. Renální postižení	a) přetrvávající proteinurie > 0,5 g/24 hod nebo více než +++; není-li provedeno kvantitativní určení; b) buněčné válce, ať již erytrocytární, hemoglobinové, granulózní, tubulární či smíšené
8. Neurologické a psychiatrické postižení	a) křeče – nejsou-li způsobeny předávkováním léky či známou metabolickou poruchou, např. urémií, ketoacidózou nebo nerovnováhou elektrolytů b) psychóza – není-li způsobena předávkováním léky či známou metabolickou poruchou tj. urémií, ketoacidózou nebo nerovnováhou elektrolytů
9. Hematologické poruchy	a) hemolytická anémie – s retikulocytózou; b) leukopenie – méně než $4 \times 10^9/l$, prokázaná nejméně 2x; c) lymfopenie – méně než $1,5 \times 10^9/l$, prokázaná nejméně 2x; d) trombocytopenie – méně než $100 \times 10^9/l$, není-li vyvolána předávkováním léků
10. Imunologické poruchy	a) anti-DNA – přítomnost autoprotilátek proti nativní DNA v abnormálním titru; b) anti-Sm – přítomnost protilátek proti jadernému antigenu Sm; nebo pozitivní nálezy antifosfolipidových protilátek založený na: 1. nálezu abnormálních sérových hladin IgG nebo IgM antikardiolipidových protilátek, 2. pozitivním nálezem lupusového antikoagulantu s použitím standardní metody, nebo 3. falešně pozitivní serologický test na syfilis, který je přítomen alespoň 6 měsíců a potvrzený negativitou při imobilizačním testu s <i>Treponema pallidum</i> či fluorescenčním absorpčním testu
11. Antinukleární protilátky	– abnormální titr antinukleárních protilátek prokázaných imunofluorescenčním testem nebo obdobnou rovnocennou metodou v kterémkoliv časovém období a v nepřítomnosti léků, které vyvolávají syndrom léky indukovaného lupus erytematodes

dvojvaječných dvojčat. Je již zjištěno, že SLE se vyskytuje častěji u osob s HLA haplotypem A1-B8-DR3-DR52-DQ2 a též u osob s vrozenou nedostatečností složek komplementu C2, C3 nebo C4 podobně jako u nositelů zvláštních alel pro Fc β receptor.

Skutečnost, že nemoc je až 9× častější u žen než mužů, poukazuje na účast pohlavních hormonů, zvláště estrogenu a prolaktinu.

Účast infekce, zvláště virů, v etiopatogeneze SLE je stále nedorozšířeným problémem, přičemž nejčastěji je předpokládána role herpetických virů či endogenních retrovirů. Podobně se podezřívá jako základní činitel též jakási porucha imunitní odpovědi, definovaná hyperaktivitou B a T lymfocytů a jejich vzájemná kooperace včetně mechanizmů apoptózy.

Morfologický obraz je závislý na tkáni poškozeného orgánu, přičemž společným jmenovatelem je fibrinoidní nekróza a poškození endotelu stěny středních a drobných cév, buď prvotně zánětlivou reakcí (vaskulitida) nebo nezánětlivým mechanismem (vaskulopatie), a to jak v žilním, tak i tepenném systému.

Klinické příznaky

Rozmanitost klinických příznaků je velmi široká, takže nemoc byla už na počátku tohoto století nazývána latinským přirovnáním jako „magna simulatrix“ (vysoce simulující), kterým se původně označovala syfilida.

Počátek onemocnění je většinou plíživý, avšak jsou známé i začátky bouřlivé s vysokými teplotami a s těžkou alterací celkového stavu. Vždy však je na začátku nesnadné určit správnou diagnózu, protože přítomnost celkových *nespecifických* příznaků, jako je horečka bez zřetelné příčiny, vysoká únavnost, značné pocení, úbytek váhy včetně nechutenství, zvětšení mízních uzlin atd. bývá na začátku mnoha jiných celkových onemocnění, jak infekčních (sepe), tak i např. nádorových.

Po různě dlouhém období nespecifických či prodromálních příznaků se objevují projevy orgánového postižení, jež více či méně určují konečnou diagnózu. Jejich přítomnost se odlišuje četností výskytu, přičemž na prvním místě jsou artralgie až polyartritida (více než 90 %) sledovaná příznaky kožními (více než 80 %) ve specifickou formou jakou představuje tzv. motýlovitý erytém (butterfly erythema – malar rash) (obrázek 1) a další, jak je uvedeno v tabulce pro klasifikační kritéria onemocnění (tabulka 2).

Kožní projevy

V zásadě lze rozdělit postižení kůže a jeho příznaky na specifické a nespecifické. Specifické příznaky pak vymezují základní formy, pod kterými může lupusové onemocnění probíhat i samostatně. Jsou to:

1. **akutní kožní LE**, jehož součástí je klasický obličejový motýlovitý erytém na obou tvářích (obrázek 1) nebo generalizovaný výsev erytematózních až bulózních eflorescencí na různých částech těla nebo i generalizovaně. Často se objevují tyto změny po ozáření sluncem, jež může vyvolat i aktivaci v jiných orgánech.

2. **subakutní kožní LE**, který má formu malých erytematózních papul, jež se mohou měnit až do olupujících se proužkovitých či kruhových ložisek, jež se mohou olupovat a vyskytují se na různých místech těla. Tato forma může probíhat též samostatně a nemusí nikdy dojít k jiným systémovým projevům.
3. **chronický kožní lupus**, který probíhá pod obrazem **diskoidní formy** s tvorbou jizev, bývá nejčastěji v obličeji a vlasaté části hlavy a jen vzácně se vyvíjí v systémovou formu (obrázek 2).

Za nespecifické kožní projevy se považují panikulitida, alopecie, urtika, různé chronické kožní ulcerace a periferní gangrény vyvolané místní vaskulitidou, dále livedo reticularis a někdy i Raynaudův syndrom.

Projevy kloubní a svalové

Artralgie či spíše artritida jsou nejčastějším počátečním příznakem onemocnění. Postižení je symetrické, avšak odlišuje se od revmatoidní artritidy tím, že nedochází až ke změnám kostní struktury postižených kloubů ve smyslu erozí a časných destrukcí. Přesto však se vyvíjejí deformity kloubů prstů zvláště rukou ve smyslu subluxací, flekčních kontraktur a ulnárních deviací. U některých nemocných se vyvíjí poškození kostí ve smyslu „avaskulární nekrózy“ hlavice, nejčastěji u kostí stehenní, jež je pokládáno za nedílnou součást choroby. Jejich častost se zvyšuje dlouhodobým podáváním kortikosteroidů podobně jako se zhoršuje celková osteoporóza skeletu. Někteří nemocní si stěžují na bolestivost různých svalových skupin provázenou svalovou slabostí, avšak k myozitidě dochází jen velmi vzácně.

Projevy plicní

Nejčastěji se prokáže u nemocných s SLE **exudativní zánět pohrudnice** (30–60 %), většinou jednostranný, nepříliš masivní, jenž je vyvolán imunopatologickým procesem s průkazem autoprotilátek a imunitních komplexů. Většinou nedělá žádné klinické obtíže.

Akutní poškození plicní tkáně vyvolává **lupusová akutní pneumonitida** provázená dyspnoí, dráždivým kašlem a horečkou s obrazem skvrnitých alveolárních infiltrátů na RTG snímku. Tento stav může přejít ve formu probíhající dlouhodobě jako chronická difúzní intersticiální pneumonitida s postupně se rozvíjející většinou mírnou dušností a na RTG intersticiálním infiltrátem.

Vzácným avšak život bezprostředně ohrožujícím syndromem je **akutní krvácení do alveolů**, jež je provázeno náhlou a těžkou respirační nedostatečností s vysokou smrtností. Jeho obraz spočívá v rozsáhlém zastínění plic (obrázek 3) a v poklesu krevního hemoglobinu. Jiným, též vzácným, avšak plíživě probíhajícím procesem neznámé příčiny, je vývoj **primární plicní hypertenze**, příčina není dosud dobře známa a vede k letálnímu konci.

Projevy srdeční

Častým nálezem u nemocných s SLE je **perikardiální výpotek**, jenž se většinou klinicky nemanifestuje, avšak vý-

jimečně může vést i k srdeční tamponádě. Velice často se objevují též záněty srdečního svalu, jež se projevují výraznou tachykardií nebo různými arytmiemi, či zvětšením srdce. Klinicky nejzávažnějším postižením je nebakteriální verukózní endokarditida (Libman-Sachsova), jež probíhá většinou bez klinických příznaků, nicméně je nebezpečná tím, že skýtá možnost nasedající bakteriální endokarditidy se všemi důsledky pro nemocného. Je proto nezbytné zavádět antibiotickou profylaxi vždy, je-li nebezpečí rozšíření infekce např. při extrakci zubů apod. Na kolik se zúčastňuje možná vaskulitida koronárních tepen na vývoji srdečních ischemií, není přesně známo. Nicméně k vážným komplikacím při dlouhodobém přežívání nemocného patří vývoj tzv. akcelerované arteriosklerózy, jejíž etiopatogeneza je nejasná.

Ledvinové projevy

Jedno z nejčastějších orgánových postižení SLE představuje lupusová glomerulonefritida (GNF) (> 50 %), která se projevuje tzv. močovým syndromem, charakterizovaným přetrvávající proteinurií větší než 0,5 g/24 hodin nebo přítomností erytrocytárních či granulocytárních válců a erytrocyturií v močovém sedimentu. Současně může docházet k vzestupu krevního tlaku. Na druhé straně některé formy probíhají zpočátku bez těchto příznaků. Pro závažnost tohoto postižení je vhodným diagnostickým prostředkem renální biopsie, která poskytuje materiál pro zhodnocení nálezu světelnou mikroskopií, nativní imunofluorescencí a elektronovou mikroskopií. Na tomto základě se podle SZO rozlišuje pět základních tříd ledvinového nálezu:

I. třída: normální nález – v bioptickém vzorku nejsou žádné nebo jen velmi malé změny (1–5 % nemocných s SLE),

II. třída: mezangiální GNF – s přítomností imunitních depozit IgG a C3, s hypercelularitou (20 %),

III. třída: fokální proliferativní GNF – s postižením kapilár u méně než 50 % glomerulů (25 %),

IV. třída: difúzní proliferativní GNF – změny postihují kapiláry u více než 50 % glomerulů se ztlustěním kapilární stěny přítomnou nekrózou a tzv. buněčnými srpkami (37 %),

V. třída: membranózní glomerulonefropatie – s přítomností nepravidelných depozit IgG, IgM, C3 a C1q uložených subepiteliálně (19 %).

Tabulka 3. Neuropsychiatrické projevy u SLE

Neurologické projevy

epileptické křeče – grand mal, petit mal, fokální, temporální
cévní mozkové příhody
pohybové poruchy
bolest hlavy
transverzální myelitida
kraniální neuropatie
periferní neuropatie

Psychiatrické příznaky

organický mozkový syndrom
psychóza
psychoneuróza
kognitivní dysfunkce

U třídy IV je vždy přítomna vyšší proteinurie, mikroskopická hematurie a hypertenze se snížením glomerulární filtrace. Močový syndrom bývá přítomen u třídy III. a výjimečně se objevuje nefrotický typ proteinurie. U třídy V. je vždy střední až vysoká proteinurie (nefrotický typ) a vyvíjí se klinický nefrotický syndrom.

Neuropsychiatrické projevy

Příznaky postižení nervového systému se objevují asi u 60–70 % všech nemocných s SLE. Jde o velmi proměnlivé neurologické a psychiatrické projevy, jejichž přesný průkaz je někdy obtížný.

Časté jsou bolesti hlavy, někdy migrenózního typu, obtížně reagující i na narkotická analgetika. Občas však dobře odpovídají na celkovou léčbu kortikosteroidy. Příznakem difúzního či ložiskového poškození jsou celkové křeče epileptického charakteru, které mohou být vzácně prvním příznakem SLE. Pohybové poruchy jsou reprezentovány projevy mozečkové ataxie, třesem či rigiditou. Nejčastější pohybovou poruchou je **chorea**, která se dává do souvislosti s výskytem antifosfolipidových protilátek. Cévní mozková příhoda může poškodit jakoukoliv oblast mozkové tkáně s odpovídající symptomatologií – hemiplegie, afázie, korová slepota, mozečkové poruchy atd. Podkladem je nejspíše trombóza vyvolaná vaskulitidou či vaskulopatií, opět častěji ve spojení s antifosfolipidovým syndromem. Kraniální neuropatie se mohou projevovat defekty vidění, nystagmem, ptózou víčka, tinitem, vertigem, neuralgií trigeminu nebo obrnou obličejového nervu. Řada pacientů má na očním pozadí cystoidní tělíska, známky krvácení nebo vaskulitidy. Může se objevit edém papily nebo atrofie optického nervu. Periferní neuropatie není častá, může se projevit jako motorická či senzitivní polyneuropatie nebo jako mononeuritis multiplex. Závažným projevem, naštěstí však řídkým, je transverzální myelitida. Hlavní poruchou difúzního typu je postupný rozvoj „organického mozkového syndromu“, charakterizovaného poruchou mentálních funkcí, emoční labilitou, neschopností koncentrace, porušenou pamětí, změněným vědomím, změnami chování až vývojem progresivní demence. Psychiatrické změny se projevují především jako deprese, pocity strachu, manické chování až s vývojem do skutečné psychózy.

Z patologického hlediska jsou při lupusu centrální nervové soustavy (CNS) nejčastějším nálezem mnohotné mikrofarkty v mozkové tkáni. Pravá vaskulitida se však najde jen zřídka. Určitá asociace CNS lupusu se prokazuje přítomností antineuronálních protilátek v cerebrospinálním moku a protilátek proti ribozomálnímu P proteinu či antifosfolipidových protilátek (aPL) v séru. V diagnostice mozkového poškození se uplatňuje vyšetření mozkomíšního moku, elektroencefalografie, počítačová tomografie a nověji též nukleární magnetická rezonance (MRI) a počítačová emisní tomografie (PET).

Gastrointestinální projevy

Postižení trávicího traktu se obvykle projevuje difúzní bolestí břicha, anorexií, nauzeou a občasným zvracením. Příčiny mohou být různé – nejčastěji je to difúzní peritoni-

tida, ale také mezenterální vaskulitida, pankreatitida nebo zánětlivé střevní onemocnění. Občas se vyskytnou mírné poruchy polykání, častěji u nemocných, kteří mají zároveň Raynaudův syndrom. Hepatomegalie se vyskytuje asi u 50 % nemocných s SLE, někdy doprovázená mírnou elevací jaterních transamináz a alkalické fosfatázy, zvláště u nemocných, kteří užívají nesteroidní antirevmatika.

Postižení retikuloendoteliálního systému

Častým nespecifickým rysem SLE je lymfadenopatie. Uzliny jsou zvětšené, měkké, nebolestivé a tyto změny někdy fluktuují s aktivitou nemoci. Slezina je zvětšena asi v 10 % periarteriální fibróza je patognomickou známkou pro SLE v histologickém obrazu sleziny.

Laboratorní nálezy

Anémie se vyskytuje u 57–78 % nemocných s SLE. Většina nemocných však má mírnou až střední formu anémie chronických onemocnění. Akutní hemolytická anémie je iniciálním projevem u 5 % případů SLE, ale může se vyskytnout až ve 40 % v průběhu onemocnění. Přímý Coombsův test bývá pozitivní. Leukopenie je častým nálezem. Zřídka klesá pod $2 \times 10^9/l$. Řada pacientů má snížený počet lymfocytů v periferní krvi pod $1,5 \times 10^9/l$. Prokazatelné bývají antileukocytární protilátky. Trombocytopenie se vyskytuje asi u 25 % nemocných s SLE. Jen vzácně je však spojena s krvácivými projevy. Kryoglobuliny se mohou vyskytnout až v 90 %. Nejčastěji jde o smíšené polyklonální kryoglobuliny typu III, méně často o typ II s jednou složkou monoklonálního proteinu. U SLE nacházíme většinou zvýšené hladiny hlavních imunoglobulinových izotypů v séru, především IgG a také elevaci cirkulujících imunitních komplexů (CIK). Zvýšená spotřeba komplementu je častým nálezem a vede ke snížení sérových hladin jeho složek (C3, C4,) nebo CH50. Řada nemocných má však také vrozené defekty složek komplementu C1, C4, C2 a C3. Sedimentace erytrocytů je zvýšená prakticky u všech nemocných s SLE. Hladiny CRP bývají mírně zvýšeny. Toto zvýšení nebývá zdaleka tak výrazné jako např. u bakteriálních infekcí nebo u aktivní RA, takže někdy je hladina CRP využívána jako pomocný ukazatel k rozlišení mezi vzplanutím choroby a bakteriální superinfekcí.

Autoprotilátky u SLE

Asi 20–60 % pacientů má v séru přítomné revmatoidní faktory. Nejdůležitějším laboratorním projevem SLE je však přítomnost antinukleárních autoprotilátek (ANA), které jsou prokazatelné nepřímou imunofluorescencí téměř u všech nemocných se SLE (>98 %). Výjimkou jsou některé případy (1–2 % všech nemocných) s izolovanou pozitivitou anti-SSA/Ro ANA protilátek, které mohou někdy být negativní, a ty se prokážou až jinou metodou.

Typickým rysem SLE je častá přítomnost několika autoprotilátek najednou. Pro SLE jsou významné diagnosticky především protilátky proti dvojlátkové DNA (dsDNA). Jejich přítomnost koreluje s aktivitou nemoci a se závažností např. nefritidy. Těž antihistonové protilátky se nacházejí asi

u dvou třetin nemocných s aktivním onemocněním. Vysoké hladiny antihistonových protilátek jsou zvláště charakteristické pro léky indukovaný SLE. Ke vzniku tohoto onemocnění dochází u pacientů, kteří užívají po delší dobu určité léky jako např. prokainamid nebo hydralazin, méně často u pacientů užívajících chinidin, isoniazid a některé další léky. Dalším z důležitých cílů autoprotilátek u SLE je skupina malých jaderných ribonukleoproteinových částic (snRNP). Mezi ně patří anti-Sm protilátky, které jsou velmi specifické pro SLE, ale senzitivita vyšetření je poměrně malá (10–30 %). Jsou častější při postižení CNS, nefritidě, plicním postižení a perikarditidě. V klinickém obraze nemocných s anti-U1-RNP protilátkami se objevují překrývající rysy s MCTD, především fibrotizující alveolitida, myozitida, artritida a Raynaudův fenomén. Přítomnost anti-SSA/Ro a anti-SSB/La protilátek je klinicky významná, neboť zde existuje asociace s několika podtypy SLE: subakutní kožní lupus, neonatální lupus a SLE při C2 a C4 deficitu. Rovněž byla prokázána asociace anti-SSA/Ro s fotosenzitivní vyrážkou, pneumonitidou a renálními změnami. Přítomnost anti-SSA/Ro či anti-SSB/La v séru matky souvisí často s kongenitálními poruchami vodivého srdečního systému u novorozenců. Protilátky proti ribozomálnímu RNP (anti-rRNP, anti-P protein) jsou velmi specifické pro SLE (10–40 %). Jejich výskyt stoupá u aktivního onemocnění a opakovaně se uvádí jejich asociace s CNS postižením.

Asi u 30–40 % nemocných je možné najít tzv. antifosfolipidové autoprotilátky (viz antifosfolipidový syndrom).

Diagnóza

Ke stanovení diagnózy se ustálilo používání klasifikačních kritérií, podle kterých má nemocný systémový lupus erythematoses, jsou-li přítomny alespoň čtyři a více z těchto kritérií buď současně, nebo jsou prokazatelné postupně v době pozorování nemocného (tabulka klasifikační kritéria).

Terapie

U tohoto onemocnění lze předcházet obdobím zjitření (exacerbace) základního onemocnění nebo dokonce některým orgánovým komplikacím preventivními opatřeními, mezi které patří zákaz slunění a doporučení užívání opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem v letním období, dále profylaktickým podáváním antibiotik u menších chirurgických zákroků, očkováním proti chřipce a pneumokokům, či pravidelnými kontrolami krevního obrazu, funkce ledvin spolu s některými imunologickými parametry. Významné místo má konzultace s odborným lékařem při plánování těhotenství.

Léčení spočívá v zásadě na třech přístupech

- je to specifická léčba, jež postihuje tvorbu autoprotilátek a vede k útlumu působením autoreaktivních buněk
- symptomatická léčba např. analgetiky či antipyretiky, které působí protizánětlivě (nesteroidní antirevmatika)
- léky, jejichž podávání je vynuceno postižením funkce jednotlivých pro život důležitých orgánů jako jsou např. ledviny, srdce, plíce apod.

U aktivních nemocných s SLE, kteří mají známky postižení životně důležitých orgánů, se vždy podává účinná dávka glukokortikoidů od 40 do 100 mg prednizonu denně (léčba imunosupresivní). V posledních letech se při ledvinových, mozkových, plicních a dalších komplikacích lépe uplatňuje molekula prednizonu či metylprednizonu, neboť má daleko nižší vliv na zadržování sodíku.

Při těžkých stavech – lupusových krizích se podává pulzní forma léčby až do výše 1000 mg metylprednizonu v jednorázové dlouhodobé infúzi, jež se může různě opakovat, nejčastěji 3× po sobě. Nemocný s SLE musí většinou brát glukokortikoidy dlouhou dobu k udržení úplné remise v dávce mezi 4–12 mg metylprednizonu (5–15 mg prednizonu) obden. Významným lékem jsou antimalarika. Derivát hydroxychlorochin (Plaquenil) lze podávat v dávce 1 tableta denně (200 mg) dlouhodobě – za pravidelných kontrol oftalmologem.

Jsou-li postiženy pro život důležité orgány nebo má-li choroba projevy vysoké aktivity, lze podávat látky cytotoxické se současným imunosupresivním účinkem. Na prvním místě je cyklofosfamid (CFM) v dávce 1–2 mg/kg/den nebo azathioprin (AZA) v tabletové formě v dávce 2–3 mg/kg/den za podobných podmínek. V posledních letech se častěji podává metotrexát v dávce 7,5–15 mg 1× týdně buď perorálně nebo i. m. či i. v. Osvědčuje se u forem s artritidou či polyartritidou, některých kožních forem, dále při serozitidě nebo přetrvávání vysokých teplot. Cyklofosfamid se podává u těžkých aktivních forem se současným postižením ledvin a to již od III. třídy GNF, lépe ve formě intermitentních opakovaných pulzů i. v. v dávce 400–800 mg v opakovaných časových intervalech od 3 týdnů až do 3 měsíců, při délce podávání půl až jeden rok či déle. Cyklofosfamid vyniká častými nežádoucími účinky, ke kterým v časném průběhu patří oportunní infekce, hemoragická cystitida a v dlouhém výhledu též indukce maligního novotvaru.

U ledvinového postižení, při kterém se objeví vysoká kvantitativní proteinurie, lze podávat cyklosporin, který vyvolá v relativně nízkých dávkách rychlou úpravu vysokých ztrát bílkovin močí, a to již v relativně nízkých dávkách v rozmezí 2,5–5 mg/kg/den. Současně relativně rychle mizí též zánětlivé změny v ostatních postižených orgánech.

Jako pomocnou metodu lze použít v úvodu u závažných případů plazmaferézu v kombinaci s imunosupresivní agresivní terapií. Pokud jde o užití i. v. koncentrovaných imunoglobulinů, je tato léčba indikována jen ve výjimečných případech, závažných komplikací zvl. infekčních.

Prognóza

Výhledy na přežití se u těchto nemocných podstatně zlepšily v posledních 20 letech tím, že se významně zkvalitnila časná diagnostika a současně též terapie zvláště ledvinového postižení využíváním renální dialýzy a konečně i transplantace.

SLE a těhotenství

SLE postihuje zejména mladé ženy ve fertlím věku. Jeho zvláštností je, že těhotenství může vyvolat exacerbaci

ci SLE. Dále ovlivňuje průběh těhotenství ještě tím, že nemocné ženy často nejsou schopny donosit plod a opakovaně jej ztrácí ve druhém nebo na začátku třetího trimestru. Příčinou je hlavně působení antifosfolipidových autoprotilátek, které vyvolávají trombózu cév placenty. Při pečlivém sledování v rukou specialisty je dnes možné dovést ženu k porodu zdravého dítěte. Dalším rizikem pro plod je přítomnost cirkulujících anti-SSA/Ro a anti-SSB/La protilátek v séru matky, které mohou vyvolat u plodu vznik lupusu novorozenců se závažným kompletním srdečním arteriovenózním (A-V) blokem.

POLYMYOZITIDA A DERMATOMYOZITIDA

Polymyozitida (PM) a dermatomyozitida (DM) jsou zánětlivá onemocnění svalů neznámé etiologie. Jsou charakterizována přítomností symetrické, převážně proximální, svalové slabosti, bioptickým průkazem poškození svalových vláken, zvýšenými hladinami svalových enzymů nebo myoglobinu a přítomností multifokálních myopatických EMG příznaků. U DM se objevují typické kožní změny. Různě časté je postižení dalších systémů – kloubů, plic, srdce a gastrointestinálního traktu.

Epidemiologie a etiopatogeneze

Uvádí se asi 2–10 nových případů na milion obyvatel a rok. V poslední době onemocnění přibývá. PM a DM se vyskytují v každém věku, asi 2,5× častěji jsou postiženy ženy.

PM a DM představují autoimunitní poškození svalů, které je pravděpodobně spuštěno zevním, nejspíše infekčním činitelem u geneticky vnímavých jedinců. Svaly jsou infiltrovány aktivovanými cytotoxickými T lymfocyty a makrofágy. Častá je přítomnost autoprotilátek. Asociace s maligním onemocněním se vyskytuje asi u 20 % případů PM a DM.

Klinický obraz

PM a DM lze dělit na:

1. primární idiopatická polymyozitida (PM)
2. primární idiopatická dermatomyozitida (DM)
3. PM-DM v dětském věku
4. myozitida asociovaná s maligním onemocněním
5. myozitida kombinovaná s jiným systémovým revmatickým onemocněním, jako jsou SSc, SLE, SS nebo RA

Svalové postižení

Svalová slabost je hlavním příznakem zánětlivého postižení svalů. Je symetrická a postihuje proximální svalové skupiny končetin, krku a trupu. Poměrně rychle se objevují atrofie, i když u chronicky probíhajících stavů nemusí být klinicky výrazné, neboť poškozené svalové snopce bývají nahrazovány tukovou a pojivovou nediferencovanou tkání. Dochází též postupně k rozvoji svalových kontraktur.

Bolest není vždy v popředí a je vázána na pohyb či dotyk a spíše na dolní končetiny. Svalová slabost se projevuje nejrychleji na dolních končetinách s omezováním chů-

ze do schodů a při vstávání ze sedu či dřepu. Chůze postupně nabývá kolébavého tvaru. Na horních končetinách se postupně omezuje zvedání předmětů, oblékání a česání. V těžkých případech nezvedne nemocný hlavu od podložky. Výrazné jsou též poruchy polykání s nebezpečím aspirace. Objevuje se chrapot a nosově zabarvený hlas s postižením svalstva hrtanu a měkkého patra.

Kožní změny

Kůže je postižena u zvláštní formy zvané dermatomyozitida, nejčastěji u dětí. Charakteristickými projevy jsou změny obličejové ve formě tzv. heliotropního exantému (otok kolem očí, hlavně horní víčka a červenofialové zbarvení kůže). Dále na prstech rukou nad drobnými klouby jsou tzv. Gottronovy skvrny (tmavě červená až fialová, mírně vyvýšená, většinou nesvědící vyrážka na extenzorové straně ruky) (obrázek 4). Kolem nehtových lůžek je výrazná hyperemie a rozšířené kapiláry – teleangiectázie.

Dále se objevuje červená až fialová vyrážka na čele, tvářích, krku a hrudníku, na zádech, loktech, laterální straně stehna a vnitřních kotníků.

Postižení vnitřních orgánů

Plice jsou postiženy poměrně často intersticiální plicní fibrózou nebo při aspiraci pneumonií a ze svalové slabosti plynoucí ventilační insuficiencí.

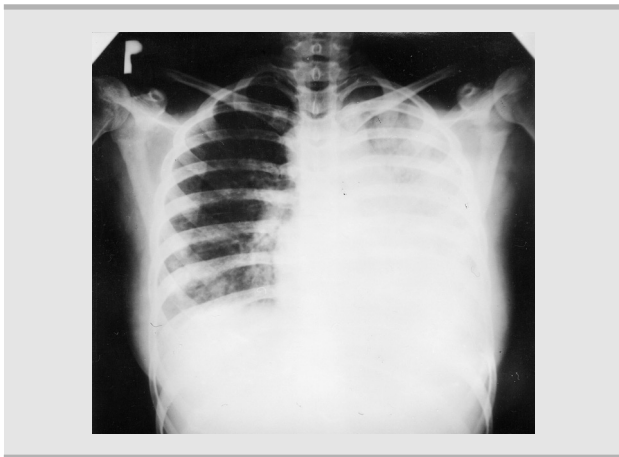
Srdce bývá často postiženo avšak klinicky se to neprojevuje, jen na EKG lze zastihnout raménkové či jiné blokády různého stupně nebo změny připomínající ischemii myokardu. Jsou též různé typy síňových a komorových arytmií. U dětských forem dermatomyozitidy jsou často na rentgenu viditelné kalcifikace ve svalech. Nemocní si stěžují též na artralgie nebo mají prokazatelnou artritidu, jež nevede ke skeletálním změnám.

Myozitida s inkluzními tělisky je prokazatelná pouze histologicky s výskytem u starších mužů.

Instrumentálně pomáhá při stanovení diagnózy vyšetření elektromyografické, které ukáže typický myogenní nálezkový postižení. Diagnosticky však jediným přesvědčivým vyšetřením je histologie bioptického vzorku svalu, kde se prokazuje nekróza svalových vláken s fagocytózou nekrotické tkáně, dále perivaskulární a intersticiální zánětlivá infiltrace a regenerace svalových vláken. Změny mohou být někdy jen fokální. K důkazu svalových změn lze použít též magnetickou rezonanci.

Laboratorní nálezy

Sedimentace erytrocytů a proteiny akutní fáze mohou být často normální. Vždy jsou však zvýšeny sérové hodnoty svalových enzymů – kreatinfosfokinázy (CK), dále laktodehydrogenázy (LDH) a jaterní transaminázy a aldolázy. Zaznamenat lze též zvýšené hladiny sérového myoglobinu. Z autoprotilátkových aktivit jsou ve 40–80 % přítomny antinukleární protilátky. Pro myozitidu jsou pak specifické další autoprotilátky jako je anti-Jo-1 (20–40 %) a anti-Mi-2 (15–20 %) a některé další, jež asociují s klinickými specifickými formami.

Obrázek 1. Motýlový erytém tváře u akutního SLE**Obrázek 2.** Diskoidní forma kožního LE**Obrázek 3.** Akutní alveolární krvácení u nemocné s SLE**Obrázek 4.** Tzpické kožní změny Gottronovy skvrny u nemocného s DM

Diagnóza

Pro stanovení diagnózy slouží opět diagnostická a klasifikační kritéria (tabulka 4). Diferenciálně diagnosticky je však vždy nutno vzít v úvahu možnost přítomnosti jiných autoimunitních onemocnění, dále neuromuskulárních poruch včetně myasthenia gravis, endokrinopatií apod. Též některé léky vyvolávají svalovou slabost jako např. steroidy či hypolipidemika.

Terapie

Léčení je zaměřeno na návrat a zachování svalové funkce se všemi dalšími vlastnostmi. Léčba je vždy zahajována kortikosteroidy, v těžkých případech pulzní formou - např. u významných dysfagických potíží. Pokud toto léčení do čtyř týdnů nepřinese úspěch, podávají se látky s imunosupresivním účinkem a to na prvním místě metotrexát, dále azatioprin; cyklofosamid lze použít pouze u plicního postižení nebo je-li vyjádřena přítomnost vaskulitidy a to spíše v pulzní formě. Nové možnosti poskytuje cyklosporin v dávkách pod 5 mg/kg/den. Též bývají použity na léčbu refrakterních případů i v koncentrované imunoglobuliny (i.v.).

Prognóza

Dlouhodobá prognóza onemocnění je pochybná.

Tabulka 4. Klasifikační kritéria PM/DM:

1. převážně nebo výlučně proximální, obvykle symetrická svalová slabost progredující po týdny a měsíce s myalgií nebo bez ní.
2. histologický obraz nekrózy svalových vláken a jejich regenerace, průkaz mononukleárního zánětlivého infiltrátu (perivaskulární nebo intrafascikulární) s perifascikulární atrofií nebo bez ní v bioptickém vzorku svalu.
3. zvýšené hladiny kreatinkinázy (MM-izoenzymu), aldolázy nebo myoglobinu.
4. multifokální elektromyografické myopatické změny (malé, krátké a polyfázické potenciály) se zvýšenou inzerční aktivitou a spontánními potenciály nebo bez nich.
5. typická vyrážka pro dermatomyozitidu, především heliotropní exantém a Gottronovy známky. K diagnóze je nutná přítomnost alespoň 4 znaků.

Popisovaná onemocnění představují nejen nejčastěji se vyskytující systémové choroby, ale též nejvýznamnější z hlediska jejich zdravotních i sociálně ekonomických důsledků.