

Referátový výběr z revmatologie č. 4/2001

Odborný redaktor: Prof. MUDr. Robert Bardfeld, CSc

Vydává: Národní lékařská knihovna

Sokolská 54, 121 32 Praha 2

ISSN 0034-2882

Svazek 41

Literární a technická redakce: publikační oddělení NLK

tel.: 96 18 18 02

Do čísla 4/2001 přispěli: Doc. MUDr. M. Kučera, CSc.
MUDr. B. Tesárek
Ing. P. Kratochvíl, CSc.
Ing. R. Kalouš, CSc.

Seznam excerpovaných časopisů

Annals of the Rheumatic Diseases

Journal of Rheumatology

Rheumatology

Zeitschrift für Rheumatologie

Ann.rheum.Dis.

J.Rheum.

Rheumatology

Z.Rheum.

Systematické rozřídění referátů

A. Klinika

1. Revmatoidní artritida
2. Juvenilní chronická artritida
3. Reaktivní artritidy, revmatická horečka
4. Séronegativní spondartritidy, ankylozující spondylitida
5. Infekční a jiné artritidy
6. Dna a jiné krystalické artropatie
7. Osteoartróza kloubů a páteře
8. Difuzní choroby pojiva, systémové vaskulitidy
9. Nemoci svalstva
10. Nemoci kostí, osteoporóza
11. Mimokloubní revmatismus, fibromyalgie

B. Etiopatogeneze

C. Diagnostika

D. Laboratorní výsledky

1. Imunologie, sérologie
2. Hematologie, morfologie
3. Biochemie
4. Rtg a jiné zobrazovací metody
5. Kloubní tekutiny
6. Experimentální studie

E. Terapie

1. Analgetika
2. Nesteroidní antirevmatika
3. Léky modifikující chorobu (DMARDs)
4. Kortizonoidy
5. Farmakoterapie dny a hyperurikemie
6. Farmakoterapie osteoporózy
7. Ostatní farmakoterapie (SYSADOA)
8. Imunoterapie
9. Lokální terapie (intraartikulární injekce, masti, gely)
10. Fyzikální terapie a rehabilitace
11. Revmatochirurgie
12. Jiné

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ
PŘEHLEDNÉ ČLÁNKY

REFERÁTY

A. KLINIKA

4. Séronegativní spondartritidy, ankylozující spondylitida

88 GEUSSENS, P., VOSSE, D., van den HEIJDE, D. a ost.: **Vysoká prevalence hrudních vertebrálních deformit a klínovité zúžení disků u pacientů s ankylozující spondylitidou a hyperkyfózou.**

/High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis./ J.Rheum., 28, 2001, č. 8, s. 1856-1861.

Neschopnost přímého postoje, vyvolaného fixovanou hyperkyfózou hrudní páteře, je jedna z možných komplikací AS. Vztah hyperkyfózy k vertebrálním deformitám není jasný. Vzdálenost zátylku ku stěně (u nás příznak zvaný fléche) je větší u pacientů s klínovitým zúžením obratle ve srovnání s pacientem bez klínovitých obratlů. U AS klínovité zúžení obratlů a disků má za následek ireverzibilní hyperkyfózu, na rozdíl od postmenopauzální osteoporózy, kde hyperkyfóza může být kompenzována mobilitou v nepostižených segmentech páteře.

V této práci autoři srovnávali deformity obratlů u 50 pacientů (15 žen a 35 mužů) s AS. Hyperkyfóza byla měřena dle vzdálenosti zátylku ke stěně, tvar obratle podle výšky vpředu, uprostřed a v zadních partiích obratle a šířka intervertebrálních disků dle laterálního radiogramu v oblasti Th5-12 a L1-5. Hyperkyfóza byla definována nižší nebo stejnou vzdáleností – 1 cm zátylek – stěna. V hrudní páteři byl výskyt deformit na obratlích vyšší u pacientů s hyperkyfózou (n = 38) ve srovnání s pacienty bez hyperkyfózy (n = 12). Prevalence hrudních vertebrálních deformit u pacientů s hyperkyfózou se liší jen velmi málo mezi muži a ženami (34 vs. 58 %) a mezi pacienty okolo 45 let (50 vs. 33 %). Pacienti s jedním nebo více deformovanými hrudními obratli měli vyšší hodnotu fléche než pacienti bez deformovaných obratlů. Deformity bederních obratlů a disků neměly žádný vztah k hyperflexi. Dle těchto závěrů se pacienti s AS a hyperkyfózou při deformitě hrudních obratlů objevují častěji a společně s klínovitým zúžením disků a přispívají signifikantně k fixované hyperkyfóze páteře. U pacientů nebyly zjištěny žádné

neurologické příznaky. To ukazuje na skutečnost, že klinické důsledky vertebrálních deformit mají vliv pouze na vznik hyperkyfózy spolu s restrikcí funkce.

Tesárek

8. Difuzní choroby pojiva, systémové vaskulitidy

89 SCHMIDT, W.A., NATUSCH, A., MÖLLER, D.E. a ost.:
Vaskulitida periferních arterií při akutní obrovskobuněčné arteritidě: prospektivní studie barevné dopplerometrické sonografie. /Vaskulitis peripherer Arterien bei akuter Riesenzellarteritis: eine prospektive Farbdoppler-Sonographie Studie./ *Z.Rheum.*,60, 2001, supl. 1, s. 1/35 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti).

Úvodem si autoři pokládají otázku, které arterie jsou postiženy při akutní arteritidě obrovskobuněčné (kromě temporální).

33 nemocných (bez cíleného výběru) s akutní velkobuněčnou arteritidou a 33 kontrolních osob odpovídajících stářím a pohlavím bylo vyšetřeno dvojitou barevnou dopplerometrickou sonografií. Vyšetřování bylo cíleno na arteria occipitalis, facialis, vertebralis, carotis communis, carotis externa a interna, subclavia, axilaris, brachialis, ulnaris, radialis, femoralis, tibialis posterior, poplitea, dorsalis pedis a aorta abdominalis.

U žádného z kontrolní skupiny nebyly zjištěny žádné změny na cévách při vyšetření výše uvedenou metodou. U 10 nemocných (30 %) bylo zjištěno charakteristické, na echo chudé (tmavé) rozšíření cévní stěny. Arteria subclavia, carotis externa nebo facialis byly vždy postiženy u 4 nemocných, arteria occipitalis nebo axilaris vždy u 3, a. brachialis nebo ulnaris vždy u 2, a. carotis communis, vertebralis, radialis nebo poplitea u 1 nemocného. 2 pacienti měli klasickou symptomatologii, odpovídající ischemii horních končetin. Jiní nemocní byli z hlediska postižených arterií asymptomatictější. Cévní uzávěr byl kromě toho zjištěn u 3 pacientů na a. ulnaris, na a. tibialis posterior u 2, na a. dorsalis pedis a vertebralis u 1 nemocného. V kontrolní skupině nebyl zjištěn žádný cévní uzávěr. Osoby s nálezy postižení periferních tepen měli signifikantně častější lokalizované uzávěry na a. temporalis (60 % proti 26 %). Při aplikaci kortikoidů

vymizel otok cévní stěny (chudý na echo) u malých arterií bez stenózy, a to během 9-21 dnů. U velkých arterií se stenózou otok cévní stěny přetrvával.

Závěr: Periferní arterie jsou u akutní obrovskobuněčné arteritidy často postiženy, jak se v této práci prokazuje. Barevná dvojitá dopplerometrická sonografie je nová metoda, schopná toto periferní postižení prokázat i u asymptomatických nemocných.

Kučera

90 NEUMANN, T., OELZNER, P., HEIN, G. a ost.: **Cervikální myelopatie u Wegenerovy granulomatózy.** /Zervikale Myelopathie bei einer Wegenerschen Granulomatose./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, supl. 1, s. 1/26 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti).

Wegenerova granulomatóza (WG) se manifestuje především na horním a dolním respiračním traktu a postižením ledvin. Změny na CNS se vyskytují u této vaskulitidy zřídka. Epidurální granulomatózní zánět je u ní raritou.

Autoři uvádějí průběh WG u 59leté nemocné. Ta trpěla 8 měsíců před přijetím na kliniku ulceracemi na pravém bérce. Za několik týdnů se nejprve u ní objevily horečky a slabost, dále recidivující silné bolesti v dorzální části hlavy a krku. Pohyby šíje byly omezené. Při rentgenogramu plic zjištěny změny na plicích granulomatózního charakteru. Biopsie plic odhalila nekrotizující vaskulitidu. Nemocné byl aplikován azathioprin a prednisolon. Histologické vyšetření ulcerací na dolních končetinách bylo hodnoceno jako pyoderma gangrenosum. V klinickém obraze převážil těžký neurologický nález. Nemocná si stěžovala na klidové bolesti šíje a ramen, nereagující na analgetika. Ty se zhoršovaly při kašli a v obou horních končetinách měly charakter elektrických impulzů. Vznikly potíže s vyprazdňováním močového měchýře. Byl zjištěn velký motorický deficit na horních končetinách, dorzální klonus, pozitivní znamení Babinského. MRT šíje prokázala kompresi míchy v oblasti C1-Th2. Nemocné byla provedena laminoplastika s dekompresí míchy. V odebraném materiálu byl zjištěn floridní granulomatózní zánět.

Popsaný případ nemocné prokazuje, že WG může probíhat také „atypicky“ s postižením CNS.

Kučera

91 RICHTER, J., SPECKER, CH., SCHNEIDER, M.: **Účast gastrointestinálního traktu u Wegenerovy granulomatózy.** /Gastrointestinale Beteiligung bei Wegenerscher Granulomatose./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, suppl. 1, s. 1/28 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti).

K diagnóze Wegenerovy granulomatózy (WG) se váže klasická symptomatologie, provázející především horní dýchací cesty, plíce a ledviny. Potvrzení histologickým nálezem je upřednostňováno. Bioptické nálezy z horních dýchacích cest dávají často nespecifický obraz, proto autoři dávají u symptomatických nemocných přednost biopsii z gastrointestinálního traktu (GIT).

Sestava se skládala ze 45 nemocných s WG (23 žen, 22 mužů). Tito pacienti splňovali kritéria ACR. 11 (24,4 %) vykazovalo postižení GIT vaskulitidou. Nemocní byli hodnoceni především retrospektivně. Střední věk v době stanovení diagnózy WG byl 47,6 roků (16-69,9). GIT léze vznikly v průměru doby trvání WG 1,4 roku (0-7,4 let). Recidiva vznikla po prvých příznacích GIT u 4 pacientů, a to v průměru 0,4 roku (0-0,8). Protilátky proti proteináze PR-3 (cANCA) byly pozitivní u všech pacientů s postižením GIT (střední hodnoty 44,7-70,1 U/ml). U 5 bylo postiženo tenké střevo, včetně terminálního ilea. U 7 byly zjištěny léze v tlustém střevě, makroskopicky neodlišitelné od colitis ulcerosa. 4 nemocní vykazovali léze jak v tenkém, tak i v tlustém střevě. V horní části GIT byly léze u 3 nemocných. U 8 nemocných vznikl obraz akutní břišní příhody, při němž byla laparotomie provedena 10x jako nutná. Všechny provedené biopsie prokázaly nekrotizující vaskulitidu a ulcerace mukózy, 1x byly zjištěny granulomy. 1 nemocný zemřel na sepsi, ostatní nemocní plní své denní úkoly.

Autoři uzavírají svoji zprávu předpokladem, že postižení GIT je u WG častější, než jak je udáváno v literatuře. Vyskytuje se brzy po začátku vaskulitidy, postihuje především tenké a tlusté střevo a může skončit i letálně. Biopsie, potvrzující diagnózu, je lehce přístupná.

Kučera

92 BECKER, A., RICHTER, J., OSTENDORF, B. a ost.: **Systémová vaskulitida s nahromaděnými lézemi ve slezině, nekrózami v játrech a polychondritidou.** /Systemische Vaskulitis mit

herdförmigen Milz- und Lebernekrosen und Polychondritis./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, suppl. 1, s. 1/27 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti).

Autoři popisují 32letou nemocnou, která trpěla po 18 měsících horečkami, pocity slabosti a měla výrazné ukazatele zánětu v séru. Ve slezině byly zjištěny léze bez echa. Ty byly zpočátku pokládány za infikované hematomy a léčeny ATB. Přes dlouhodobou aplikaci ATB se stav nelepšil; byla indikována splenektomie. Krátce po jejím provedení se vrátily horečky a zvýšené hodnoty CRP. Vznikla také chondritida ušního boltce; v séru byly zjištěny nízké hladiny c-ANCA. Při aplikaci kortikoidů se polychondritida nejprve zlepšila, ale později se dostavila polychondritida tyreoidální chrupavky. Byl nasazen cyklofosfamid v nízkých dávkách. Zlepšení bylo jen krátkodobé. Při sonografii jater byla zjištěna okrouhlá místa chudá na echo. Biopsie jater, provedená opakovaně, neprokázala přesvědčivý nález. Dlouhodobá aplikace ATB a 1 mg prednisolonu/kg stav výrazně nezlepšila. Byly znovu zhodnoceny biotické nálezy a především podle nálezů ve slezině uzavřeno jako atypická vaskulitida. Aplikován cyklofosfamid per os. Došlo ke klinickému zlepšení, po 8 týdnech začaly klesat laboratorní parametry zánětu, po 4 měsících se zhojily jaterní léze; CRP byl po 5 měsících (celkem po 3 letech trvání onemocnění) normální. Léčba kortikoidy byla postupným snižováním dávek ukončena. Klinický stav je dobrý.

Autoři se shodli na diagnóze zvláštní formy panarteritis nodosa. Dlouhodobou léčbu nemocné předkládají k diskusi.

Kučera

93 WEINER, S.M., BRINK, I., UHL, M. a ost.: **F-18-deoxyglukóza/ FDG/PET v diagnostice polymyalgia rheumatica a Takayasuovy arteritidy.** /F-18-Deoxyglukose/FDG/PET zur Diagnostik der Polymyalgia rheumatica und Takayasu Arteritis./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, suppl. 1, s. 1/33 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti.)

Aktivované makrofágy a monocyty vykazují zvýšený příjem glukózy na základě zvýšeného metabolismu. Při aplikaci F-18-deoxyglukózy (FDG) a prostřednictvím pozitronové tomografie (PET) možno zobrazit větší zánětlivá uskupení. V této práci hodnotí autoři tuto metodu v diagnostice velkých cév.

Byli vyšetřeni 3 nemocní s polymyalgia rheumatica (PMR), 1 pacient s PMR a arteritis temporalis (PMR/TA) a 3 s Takayasuovou arteritidou (TA) pomocí FDG-PET. U 2 pacientů s TA byl při 1 sezení proveden FDG-PET scan mozku. Během vyšetřovacího období dostávali 2 pacienti s PMR krátkodobě a 2 s TA dlouhodobě kortikoidy, 3 nebyli léčeni. 6 osob bylo vyšetřeno také MRT nebo MRT-angiografií.

U všech neléčených nebo krátce léčených pacientů zjistili autoři nahromadění FDG v cévním systému, a to u 3 nemocných s PMR v aorta thoracalis, aorta abdominalis, arteria profunda femoris, včetně art. tibialis anterior bilat.; u 1 pacienta s PMR/TA bylo nahromadění FDG zjištěno v hrudní i abdominální aortě a art. carotis bilat., u 1 nemocného s TA v levé arteria carotis communis. Nahromadění se prokázalo také v postižených cévách pomocí MRT u 2 ze 4 vyšetřených touto metodou. 2 pacienti dlouhodobě léčení imunosupresivy pro TA nevykázali ani při PET a MRT příjem kontrastního materiálu. Oba tyto pacienti (s TA) vykázali signifikantní hypometabolismus CNS, a to v četných oblastech mozku (v oblastech parietálních, parieto-okcipitálních, temporálních a v malém mozku). Tyto nálezy však nekorelovaly s klinickým obrazem, s aktivitou zánětu ani s duplexsonograficky zjištěnými změnami na extrakraniálních arteriích.

Autoři uzavírají: Nemocní s PMR i s Takayasuovou arteritidou vykázali zvýšený příjem FDG v různých cévách, a to nezávisle na aktivitě choroby. Pomocí PET scanu možno zjistit rozsah vaskulitidy. Je možno také zjistit metabolické poruchy v mozku, zejména u nemocných s Takayasuovou arteritidou. Jsou nutná další vyšetřování ke zjištění, zda se jedná o trvalé nebo přechodné poruchy metabolismu mozku či jeho prokrvení.

Kučera

94 TZIOUFAS, A.G., TZORTZAKIS, N.G.T., PANOU-POLONIS, E. a ost.: **Klinická relevance protilátek proti společnému ribosomal-P epitopu ve dvou cílených populacích systémového lupus erythematoses: u velké sestavy náhodně vybraných nemocných a pacientů s aktivním postižením mozku.** /The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematoses populations: a large cohort of

consecutive patients and patients with active central nervous system disease./ *Ann.rheum.Dis.*, 59, 2000, č. 2, s. 99-104.

Autoprotilátky proti ribosomálním proteinům (anti-P protilátky) tvoří skupinu protilátek proti P0, P1 a P2 proteinům, které jsou lokalizované v podjednotkách eukaryotických ribosomů. Jejich nález se u systémového lupus erythematoses (SLE) zjišťuje v různých etnických skupinách mezi 6-36 %. V některých (ale ne ve všech) pracích jsou uváděny do korelace s neuropsychickým postižením u SLE.

Tato studie je zaměřena na vyvinutí enzymu s vazbou na imunoabsorpční esey (ELISA), kterého by bylo možno užít jako substrátu syntetického 22 merpeptidu, který koresponduje s epitopem P-proteinů. Ten by měl sloužit ke zhodnocení výskytu protilátek anti-P u 2 skupin řeckých pacientů, a to a) náhodně vybraných, resp. jak u nich bylo toto onemocnění postupně zjištěno, tedy bez selekce, b) u nemocných se SLE s aktivním postižením CNS.

Autoři popisují metodu (ELISA) k určování protilátky proti P-proteinům. Specificita této eseye byla hodnocena homologní inhibicí ribosomálního P proteinu. U předléčených nemocných s pozitivním nálezem v séru bylo dosaženo inhibice v 88 %. Souhlasných výsledků této metody s metodou western blot bylo dosaženo v 83 %.

Ve skupině neselektivně vybraných nemocných se SLE byly nalezeny protilátky proti P-proteinům obvyklého epitopu u 33 (18,6 %) - hodnocena aktivita onemocnění podle ECLAM. Výskyt protilátek korespondoval s aktivitou choroby.

U pacientů se současným postižením CNS (28 nemocných) byly protilátky nalezeny u 8 (39,3 %).

Na základě uvedených zjištění soudí autoři, že jimi vypracovaná metoda k průkazu protilátek proti P-proteinům je spolehlivá a že ji možno uvést do praxe. Povšechně je výskyt těchto protilátek u SLE omezený. Má význam při postižení CNS u tohoto onemocnění (zjištěn téměř ve 40 %). Podle autorů může odlišit aktivní difuzní od fokálního postižení.

Kučera

95 SCHMIDT, W.A., NERENHEIM, A., SEIPELT, E. a ost.: **Časná diagnóza Takayasuovy arteritidy pomocí sonografie.**
/Frühdiagnose der Takayasu Arteriitis mittels Sonographie./ *Z.Rheum.*,

60, 2001, suppl. 1, s. 1/36 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti).

Diagnóza Takayasuovy arteritidy (TA) je obvykle stanovena až při vzniku hemodynamicky významných stenóz nebo uzávěrů. Předtím je obvyklé dlouhé prodromální stadium. V této práci se snaží autoři zjistit, zda lze diagnózu pomocí sonografie stanovit již v tomto časném období.

Autoři popisují 3 nemocné v časné fázi TA bez hemodynamicky významných stenóz. Porovnávají je s 9 pacientkami, které byly diagnostikovány teprve při vzniku arteriálních stenóz nebo cévních uzávěrů.

Nemocné v časném stadiu TA trpěly povšechnými symptomy, jako vyčerpáním, artralgiemi, měly výrazně zvýšenou FW a CRP. Nebyly u nich slyšitelné šelesty nad arteriemi ani neměly pulzový deficit. Diagnóza TA byla stanovena sonografickým vyšetřením extrakraniální části arteria carotis a subclavia. Pomocí echa bylo zjištěno charakteristické cirkulární homogenní rozšíření cévní stěny. Arteriografie prokázala diskrétní nálezy, které by bez předchozí sonografie nebyly hodnoceny. Při aplikaci imunosupresivní léčby se rozšíření cévní stěny o něco zmenšilo, u 3. nemocné se rozvinuly hemodynamicky významné stenózy. U druhé skupiny 9 nemocných bylo pomocí sonografie zjištěno rozšíření cévní stěny na arteria subclavia nebo carotis communis; sonografické nálezy korelovaly s arteriografií v 8 případech. Typické změny cévní stěny byly pomocí sonografie zjištěny také na arteria mesenterica superior, femoralis a poplitea; nikoliv na truncus coeliacus a na arteria renalis.

Lze tedy uzavřít, že TA lze pomocí sonografie zjistit již v časném stadiu. Charakteristický nález se prokáže nejen na arteria carotis či subclavia, ale také na řadě dalších tepen. Sonografické vyšetření tepen je vhodné provést u mladých žen s povšechnou klinickou a laboratorní zánětlivou symptomatologií.

Kučera

96 NERENHEIM, A.: **Postižení střev u 3 nemocných s morbus Wegener.** /Intestinale Beteiligung bei 3 Patienten mit M. Wegener./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, suppl. 1, s. 1/29 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti).

Spoluúčast gastrointestinálního traktu (GIT) při m. Wegener (WG) je uváděna poměrně zřídka, v 5-11 %. Autor referuje o 3 nemocných s WG spolu se střevními lézemi.

Pacient č. 1: 43letý; onemocnění WG bylo u něho rozpoznáno po 2 měsících. Symptomatologie se skládala z artralgií, krvavé rýmy, kožních symptomů ověřených histologicky a z pozitivního nálezu cANCA. Nemocný byl opakovaně hospitalizován pro bolesti na levé straně břicha, průjmy a masivní krvácení ze střeva. Kolonoskopie neprokázala zdroj krvácení. To neprokázala ani další vyšetřování, CT břicha, gastroskopie, kontrolní kolonoskopie, angiografie střevních cév, irigoskopie s dvojitou náplní tenkého střeva. V současné době bylo prokázáno postižení plic a CNS vaskulitida. Stabilizace stavu bylo dosaženo při aplikaci 150 mg cyklofosfamidu a prednisolonu (počáteční dávka 150 mg v tabletě).

Pacientka č. 2: U této nemocné přetrvával po 2 měsíce průjem s krví a hlenem, zhoršení chuti k jídlu spolu s úbytkem tělesné hmotnosti. Na jedné zahraniční klinice byla endoskopicky zjištěna colitis ulcerosa a potvrzena histologickým vyšetřením. cANCA (protilátky proti proteináze PR 3) byly pozitivní. V dalším průběhu onemocnění vznikla arteriální trombóza v oblasti pravého bérce, která nakonec vedla k amputaci. V postoperačních preparátech se nepodařilo vaskulitidu prokázat. Laboratorně byla zjištěna snížená rezistence APC (buněk předkládajících antigen - antigen presenting cells) a snížený protein S. MRT lebky a NNH vykazaly spojitost s WG. Biopsie sliznice nosního septa nemohla diagnózu WG potvrdit. Při biopsii tlustého střeva byla nalezena aktivní kolitida středního stupně a v malých cévách fibrinoidní nekróza cévní stěny, což by svědčilo pro WG. Při aplikaci 100 mg prednisolonu a MTX 20 mg týdně byla nemocná bez potíží.

Nemocná č. 3: Šlo o 18letou dívku, u níž byla během měsíců diagnostikována WG. Byly zjištěny cANCA (anti PR3), plicní infiltrát, sinusitida, artritidy, histologicky zjištěné postižení ledvin. Nemocná si začala stěžovat na krev ve stolici. Endoskopie prokázala četné léze v colon transversum a descendens, histologicky fokální ischemickou kolitidu, která byla interpretována také jako projev WG. Při léčbě 150 mg prednisolonu v tbl. a 150 mg cyklofosfamidu v tbl. došlo ke dlouhodobému zlepšení.

Podle mínění autora se histologický průkaz vaskulitidy (potažmo granulomů) v GIT nezdaří téměř nikdy. Nález fokálních nekrotických a ulcerací u již zjištěné WG je suspektní z vaskulární příčiny. Průjmy, bolesti v břiše a krev ve stolici patří k typické symptomatologii.

Kučera

C. DIAGNOSTIKA

97 ALPAY, M., CASSEM, E.: **Diagnóza a léčba poruch nálady u osob s revmatickými chorobami.** /Diagnosis and treatment of mood disorders in patients with rheumatic disease./ *Ann.rheum.Dis.*, 59, 2000, č. 1, s. 2-4.

Poruchy nálady jsou obvyklé u různých onemocnění a mají tendenci k progresi, jestliže se nemoc horší. Těžké deprese (MDD) se v populaci vyskytují ve 4-6 %, u ambulantně léčených nemocných v 5-10 % a u hospitalizovaných v 10-30 %. Revmatická onemocnění jako fibromyalgie, syndrom chronické únavy, bolest, revmatoidní artritida (RA), systémový lupus erythematoses (SLE), systémová sklerodermie a Sjögrenův syndrom (SS) jsou spojeny s psychiatrickým onemocněním a symptomatologií. Deprese vedou k nárůstu funkční neschopnosti, bolesti, stresům, sníženému vnímání, zhoršují manželské vztahy a zvyšují požadavky na péči.

Nemocní s fibromyalgií a chronickým syndromem únava/bolest mají signifikantně vyšší počet psychiatrických symptomů než osoby s RA. Ti vykazují přibližně stejný počet depresivních stavů jako jiné osoby s chronickou zánětlivou chorobou.

U pacientů se SLE se vyskytují citové poruchy, poruchy chování, poznávací schopnosti, spolu s postižením CNS. Bez ohledu na původ depresivních stavů může jejich úspěšné léčení vést k obnově normální nálady, předejít sebevraždě, obnovit sebeúctu, zlepšit kvalitu života, jakož i pracovní produktivitu.

Ke stanovení vhodné léčby je třeba určit přesnou diagnózu. Autoři uvádějí 9 symptomů, které musejí být přítomny (nejméně 5) po většinu dnů 2 týdny. Jsou to: depresivní nálada, zřetelné snížení zájmu, radosti ze všeho nebo téměř ze všeho, snížení aktivity, signifikantní ztráta na váze nebo váhový přírůstek, nespavost nebo naopak spavost, psychomotorická agitovanost nebo naopak retardace, únavnost nebo ztráta energie, pocit bezcennosti nebo nevhodného

sebeobviňování (sebeklamu), snížení schopnosti myslet nebo koncentrace, nerozhodnost, opakované myšlenky na smrt, opakované myšlenky na sebevraždu.

U nemocných se SLE je třeba zjišťovat neuropsychickou symptomatologii velmi zodpovědně (pozn.: postižení CNS je vedle lupusové nefritidy nejzávažnější komplikací SLE). Podle Utseta a spol. se deprese v rámci SLE vyskytují nejčastěji u osob s organickým postižením CNS a sekundárním SS. To svědčí pro to, že tato porucha psychiky je většinou organického původu, a to i při fokálním postižení CNS. Nasazení antidepresiv je při postižení psychického stavu indikováno, a to ať již jde o neaktivní či aktivní formu SLE.

Je třeba vzít v úvahu, že poruchy nálady a poznávání mohou být vyvolány také terapií, především kortikoidy. Jde o dávky prednisonu 40 mg/den či ekvivalentů prednisonu nebo vyšších. Je zřetelný časový vztah, poruchy psychiky se dostavují brzy po začátku aplikace kortikoidů a s jejich vynecháním mizí.

Terapie neuropsychické symptomatologie u SLE je založena na farmakologické léčbě (v současné době je úspěšná až v 80 % případů) na psychoterapii, elektrokonvulzivní léčbě a ev. na neurochirurgických zákrocích (pozn.: k rozhodnutí je třeba znát přesně stav organického postižení CNS).

Jako první volba léčby depresí u revmatických chorob jsou považována tricyklická antidepresiva, vedoucí ke vzestupu selektivních inhibitorů serotoninu (SSRIs). Tyto léky obvykle nevyvolávají anticholinergický efekt, poruchy statiky a neprodłużují intrakardiální vedení. Jejich nežádoucími účinky jsou obvykle gastrointestinální potíže, bolesti hlavy, nervozita a sexuální dysfunkce.

Psychostimulancia mohou v léčbě depresí významně pomoci; rychlé zlepšení se dostaví u více než poloviny nemocných. Stimulují také chuť k jídlu a váhový přírůstek u anorektických a kachektických nemocných a dovolují redukci opiových analgetik. U nemocných s vážnou hypertenzí a s iritabilitou srdečních komor je nutné monitorování. V podstatě se psychostimulancia jeví na základě klinických zkušeností jako velmi prospěšná.

Elektrokonvulzivní terapie je preferována u vážných depresí, ohrožujících nemocné na životě, depresí psychotického charakteru, když farmaka jsou nebezpečná. Dokonce i nemocní se zvýšeným intrakraniálním tlakem byli takto bezpečně léčeni.

Psychoterapie může být u revmatických nemocných v léčbě depresí úspěšnou součástí.

Nemocní s fibromyalgiemi vyžadují kombinovanou terapii. Zlepšení spánku, pravidelné cvičení a léčba deprese (pokud je přítomna) jsou nezbytné. Ošetření stresových situací, svalová relaxace, získání schopností vyhnout se obavě z katastrofy, pocitům poraženosti a pozitivní myšlení jsou u těchto stavů významnou pomocí.

Kučera

98 SPECKER, CH.: **Manifestace CNS u revmatických chorob.**

/ZNS – Manifestationen bei rheumatischen Erkrankungen./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, suppl. 1, s. 1/13 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti).

Vedle klasických postižení CNS u kolagenóz (difuzních chorob pojiva) lze pozorovat příznaky přidružených chorob nebo vyvolané léčbou.

U SLE to jsou především vaskulitické poruchy spojené s poruchami prokrvení. Je třeba odlišit projevy sekundárního antifosfolipidového syndromu (APS) s obliterací malých a středních arterií. Toto rozlišení je důležité z hlediska léčby. Zatímco u SLE je nutná imunosupresivní terapie, změny vyvolané APS tato terapie neovlivní. Rozhodování o terapii je dále komplikováno tím, že nález antifosfolipidových protilátek u SLE nemusí vždy znamenat APS. Na druhé straně systémová zánětlivá onemocnění mohou být provázena sekundární vaskulitidou mozkových cév.

U APS a sklerodermie mohou vzniknout hypertenzivní krize, které při těžkém průběhu přejdou do klasického hemolyticko-uremického syndromu s typickou CNS symptomatologií. V mikrocirkulaci vznikají tromby, na druhé straně sklon ke krvácivosti v důsledku spotřební koagulopatie.

U systémových vaskulitid dochází rovněž k poškození CNS. Prorůstáním granulomů z vedlejších nosních dutin, orbity a processus mastoideus mohou poškodit bazální cerebrální struktury. Mohou vzniknout úporné bolesti hlavy a bazální leptomeningitida. Také bakteriální meningitidy a abscesy v mozku se vyskytují nezářídka.

Imunosupresivní léčba, která je u zánětlivých systémových revmatických chorob často nezbytná, může mít za následek vznik

infekčních komplikací v CNS, např. cytomegalické či herpetické encefalitidy, enterální leptospirózy či bakteriální meningitidy.

Nutno vzít v úvahu také přímé toxické působení některých léků na CNS. Tak např. psychózy vyvolané kortikoidy, sklon ke křečím při aplikaci antimalarik nebo, sice řídké, aseptické meningitidy při užívání ibuprofenu.

Postižení CNS u revmatických chorob vyžaduje často velké diferenciálně diagnostické úsilí a spolupráci revmatologa s neurologem a rentgenologem.

Kučera

99 SANDER, O., PFEIFER, I., STIRLE, H.E. a ost.: **Podíl CNS u systémové urtikariální vaskulitidy – kazuistika.** /ZNS Beteiligung als Ausdruck einer systemischen Urticaria-Vaskulitis – Eine Kasuistik./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, supl. 1, s. 1/28 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti – poster).

Urtikariální hypersenzitivní vaskulitida postihuje malé cévy, převážně kožní. Autoři uvádějí případ 59leté nemocné, která trpěla 13 let makulopapulózní silně svědivou vyrážkou na kůži, vyskytující se periodicky. V r. 1996 a 2000 byla na základě biopsie kůže stanovena diagnóza leukoklastické vaskulitidy. Dalšími symptomy byly kumulující se nárazy horečky (až 40 °C), artralgie, neerozivní artritida a tendovaginitida.

V r. 2000 vznikla segmentální stenozyující vaskulitida duodena, přechodná proteinurie glomerulárního původu, neuritida optického nervu a iridocyklitida s hypopyonem. V lednu 2001 vznikl u nemocné progredující psychosyndrom při organickém poškození mozku.

Byl výrazně zvýšen CRP (10-15 mg/dl), FW 70-100 mm/hod., leukocytóza, trombocytóza a anemie. Ostatní laboratorní parametry, a to protilátky, virová sérologie a markery tumorů byly negativní. Při MRT lebky byla prokázána nespecifická leukoencefalopatie; angiografie vyloučila vaskulitidu velkých cév. Ve spinálním likvoru byla zjištěna pleocytóza. Nemocná měla při neurologickém vyšetření ataxii, výraznou amnezii a apraxii.

Aplikace azathioprinu, chloroquinu, MTX, cyklosporinu a protilátek proti TNF byly vynechány pro nedostatečný léčebný efekt, popř. pro nežádoucí účinky. Také při nízkých dávkách cyklofosfamidu (1,4 mg/kg) a prednisolonu (0,1 mg/kg) bylo onemocnění stále

floridní. Bylo užito Fauci-schéma (CYC 2 mg/kg a prednisolon 1 mg/kg). Normalizoval se kožní nález, parametry zánětu a nález v mozkomíšním moku, a to během 4 týdnů. Zastavila se ataxie a apraxie, poruchy paměti se zlepšily.

Kučera

D. LABORATORNÍ VÝSLEDKY

1. Imunologie, sérologie

100 DINARELLO, C.A.: **Nové cíle pro protein vážící interleukin 18.** /Noval targets for interleukin 18 binding protein./ *Ann.rheum.Dis.*, 60, 2001, supl. III, s. iii18-iii24.

Interleukin 18 (IL-18) patří do skupiny („rodiny“) IL-1 svou strukturou, receptory, signalizačními molekulami a funkcí. Indukuje gen exprese a syntézy TNF, IL-1, Fas ligandu, chemokinů a vaskulárních adhezivních molekul. Podobně jako IL-1 beta je IL-18 syntetizován jako biologicky inaktivní prekurzová molekula bez signálního peptidu. Prekurzor IL-18 musí být do aktivní zralé molekuly uveden pomocí intracelulární cysteinové proteinázy, IL-1 beta konvertujícím enzymem (ICE) nebo captázou-1. Inhibitory aktivitu ICE omezují; jak bylo prokázáno na zvířecích modelech, tím i biologickou aktivitu IL-18. Mohou tuto aktivitu redukovat i u onemocnění lidí. Secernovaný protein vážící IL-18 (IL-18 BP) je rovněž přirozeným inhibítozem aktivity IL-18. Inhibuje 50-70 % IL-18.

Autor vyšetřoval IL-18 z hlediska jeho působení na funkci lidského myokardu. Určoval poměr ischemie/reperfúze (I/R) na modelu myokardu lidského atria, z něhož odvozoval sílu kontrakce srdečního svalu. Přidání IL-18 BP během a po I/R zlepšilo v post. I/R fázi schopnost kontrakce ze 35 % na 76 %. IL-18 BP také uchoval hladinu intracelulární tkáňové kreatinkinázy. Také inhibice ICE snižuje depresi kontrakce myokardu po I/R, a to u 75,8 % léčených proti 35 % u kontrol ($p < 0,01$).

Autor uzavírá, že IL-18 BP může omezit dysfunkci myokardu, navozenou ischemií. V článku jsou uvedeny podrobné rozborry o produkci IL-18 z monocytů a makrofágů, dále problematika indukce

cytokinů a chemokinů IL-18 a zvýšení exprese Fas ligandu. Zvláštní část je věnována proteinu, vážícímu IL-18 (IL-18 BP).

Zvláštní kapitola je věnována vlivu cytokinů na srdce a na jeho funkce. Korelace mezi hladinami určitých cytokinů zjištěných u určitých nemocí není ještě důkazem, že cytokiny hrají kauzální roli při vzniku těchto chorob. To se týká také úlohy těchto látek v patogenezi sklerotických změn na koronárních arteriích, u infarktu myokardu, progresu myokardiopatií a ztráty funkce myokardu při kongestivní srdeční slabosti.

Nicméně statisticky signifikantní korelace hladiny určitého cytokinu se závažností choroby přispívá k pochopení role tohoto cytokinu u tohoto onemocnění. Autor uvádí experimenty na zvířatech, které by toto měly významně podporovat. Je to např. model choroby, u níž aplikace vysokých dávek antagonistů cytokinů onemocnění významně zlepšuje. To lze aplikovat i na onemocnění u lidí. Blokády specifických cytokinů, zejména IL-1, IL-18 či TNF, jsou možné i u lidí. U modelu septického šoku infuze IL-1 nebo TNF a zejména obou vyvolá významné snížení funkce srdečního svalu, a to již v koncentraci, která by byla ještě klinicky relevantní.

Supresivní působení IL-1 a TNF bylo prokázáno u lidí s akutním septickým šokem. Naopak IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 a IL-10 nepůsobí významné snížení funkce myokardu v širokém rozmezí koncentrace. Dále byla zkoumána role NO a cyklické guanyl-monofosfatázy (cGMP) při depresivním působení na kontraktilitu myokardu, která byla indukována aplikací IL-1 beta či TNF nebo obou. Inhibitory syntézy NO působí preventivně na vznik tohoto depresivního účinku. TNF alfa a IL-1 beta či oba vyvolávají tvorbu NO v kultuře monocytů. Sérum nemocných s akutním septickým šokem také vyvolává tvorbu NO.

V dalším rozebírají autoři podrobně problematiku negativního působení IL-18 na sílu kontrakce myokardu a inhibici konvertujícím enzymem IL-1 beta (ICE) a zejména proteinem vážícím IL-18 (IL-18 BP).

Kučera

4. Rtg a jiné zobrazovací metody

101 JANSEN, L.M.A., van der HORST-BRUIJNSMA, I.E., van SCHAARDENBURG, D. a ost.: **Prognóza radiografických kloubních změn u pacientů s časnou revmatoidní artritidou.**

/Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis./ *Ann.rheum.Dis.*, 60, 2001, č. 10, s. 924-927.

Je známo, že výskyt kloubních erozí u RA je vyšší, pokud se objeví v prvních letech tohoto onemocnění, kdy může dojít až ke kloubním deformitám. Podle různých autorů, kteří studovali prognostické faktory u starších pacientů s RA, byla prognóza horší, pokud se jednalo o ženské pohlaví, pozitivní IgM revmatoidní faktor, pozitivní CRP, počáteční radiologické změny, vyšší počet oteklých kloubů, aktivitu onemocnění a přítomnost genetického markeru HLA-DR4. V těchto studiích však je uváděn interval mezi začátkem onemocnění od 3 měsíců do 6 let.

V této studii je však sledována skupina pacientů s časnou RA v průměrné době trvání od 15 týdnů až po 1 rok. Účelem práce bylo zjistit a) které parametry odpovídaly radiografickému poškození v době dg RA, b) identifikovat rozdíly při první vizitě, které by mohly předvídat radiografickou progresi po 1 roce. Možné prognostické faktory byly následující: trvání potíží, ranní ztuhlost, funkční stav (HAQ skóre), IgM RF a CRP. Výsledky byly hodnoceny jako rtg změny na rukou a nohou.

Sledováno bylo 130 pacientů s průměrným věkem 64 let, z toho 88 žen (68 %), průměrná doba trvání onemocnění 3 roky, IgM RF pozit. u 66 (51 %), erozivních 100 (77 %), CRP pozit. 34 (42 %), ranní ztuhlost 100 (77 %), HAQ střední hodnota 1,0 (0,5 %). Během 1 roku sledování bylo 85 % pacientů léčeno DMARD (sulfasalazin (47 %), metotrexát (22 %), hydroxychloroquin (13 %) a auranofin (2 %). U 9 pacientů byl podáván prednison. Radiologická progresse po 1 roce byla zjištěna převážně při vysoké hladině CRP a při pozitivním testu IgM RF na začátku onemocnění. Doba trvání obtíží a vysoká FW byla v signifikantní korelaci s radiografickou progresí.

Ze závěrů této práce vyplývá, že pacienti mají být předáni revmatologovi co nejdříve, aby byla zahájena léčba DMARD co nejrychleji, a to zvláště při pozitivitě RF a vyšší hladině CRP.

Tesárek

102 SCHMIDT, W.A., GROMNICA-IHLE, E.: **Častost arteritis temporalis u nemocných s polymyalgia rheumatica: prospektivní studie s užitím dvojité barevné dopplerografie temporálních arterií.** /Häufigkeit der Arteriitis temporalis bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica: eine prospektive Studie mittels Farbdoppler-Duplex Sonographie der Temporalarterien./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, suppl. 1, s. 1/35 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti).

Dvojitá barevná dopplerometrická sonografie temporálních arterií je senzitivní a specifická metoda pro zhodnocení stavu těchto cév. Autoři ji užívali při řešení otázky, jak často jsou temporální arterie (TA) postiženy u nemocných s polymyalgia rheumatica (PMR).

Na berlínské revmatologické klinice bylo zařazeno do sestavy 127 osob, u nichž byla v období od 1. 1. 1994 do 31. 12. 2000 diagnostikována aktivní PMR. Tato sestava byla porovnána se 127 nemocnými bez anamnézy PMR či TA.

Pomocí výše uvedené metody byla vyšetřena arteria temporalis superficialis communis bilat. s ramus frontalis a parietalis. Byly hodnoceny nálezy specifického zánětlivého otoku cévní stěny, stenózy a uzávěry.

25 (20 %) nemocných s PMR mělo současně klinické známky TA. Histologie nebo sonografie, nebo obě, byly pozitivní u 22. Ze 102 pacientů s PMR bez klinických projevů TA 8 vykazovalo změny při sonografii, které odpovídaly TA; u 6 z nich byl nalezen specifický zánětlivý otok cévní stěny. U 3 z těchto osob a u 1 se stenózou bez zánětlivých změn byla histologie pozitivní, u dalších 3 se zánětlivým okrajem a stenózami nebo cévním uzávěrem byla biopsie negativní. Tyto nemocné bylo možno označit jako biopticky falešně negativní, protože histologie nebyla odebrána z míst označených sonografií. 1 nemocný měl malou stenózu a histologie byla u něho negativní. Nebylo jasné, zda šlo o TA.

U kontrolní skupiny nebyl v žádném případě zjištěn otok cévní stěny, 4 nemocní vykazovali stenózy temporální arterie. U 7 % nemocných s PMR bez klinické symptomatologie TA byly zjištěny zánětlivé změny na temporálních arteriích.

Autoři hodnotí dvojitou barevnou dopplerometrickou sonografii jako přínosnou, neinvazivní metodu, kterou je možno u nemocných s PMR diagnostikovat současný výskyt TA.

103 McGONAGLE, D., PEASE, C., MARZO-ORTEGA, H. a ost.:
Srovnání extrakapsulárních změn pomocí magnetické rezonance u pacientů s revmatoidní artritidou a s polymyalgia rheumatica.
/Comparison of extracapsular changes by magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica./
J.Rheum., 38, 2001, č. 8, s. 1837-1841.

Synovitida je běžným obrazem onemocnění ramenního kloubu při vyšetření histologickém, ultrazvukovém a pomocí magnetické rezonance (MRI). Pro revmatickou polymyalgii (PMR) nejsou ani histologické ani biochemické abnormality ve svalstvu typické, proto je PMR pokládána za onemocnění synoviální membrány. Přesto však symptomatologii PMR nelze vysvětlit pouze na podkladě synovitidy.

V nedávných studiích pacientů s PMR pomocí MRI při současném zesílení obrazu gadoliniem se objevil zvýšený výskyt burzitid ve srovnání s RA, a proto se předpokládalo, že tento abnormální výskyt burzitid lze pokládat za rozdílný v symptomatologii mezi PMR a RA. Běžné metodiky nebyly však dosti úspěšné, proto autoři využili „fat suppressin“ MRI techniky. Touto metodou srovnávali neléčené pacienty s PMR se skupinou pacientů s RA, kteří měli postiženy ramenní klouby.

Hodnoceno bylo celkem 14 pacientů s PMR a 14 s RA, celkem 20 ramenních kloubů v každé skupině. Na snímcích byla hodnocena místa kloubních výpotků, burzitidy, tenosynovitidy, postižení kostí a extrakapsulární edémy měkkých tkání. U 9 ze 14 pacientů (10 z 20 kloubů) s PMR a pouze u 2 ze 14 pacientů (2 z 20 kloubů) s RA bylo možno prokázat výrazný edém v extrakapsulární lokalizaci poblíž kloubního pouzdra nebo v měkkých tkáních. V obou skupinách bylo zjištěno srovnatelné množství výpotku v kloubní dutině v burzách a tenosynovitidách. Postižení v měkkých tkáních u pacientů s PMR je v soulase s difuzní podstatou symptomů u PMR a RA. Není však známo, zda tyto změny představují závažnější stupeň synovitidy u pacientů s PMR s rozšířením zánětlivé reakce do okolních měkkých tkání nebo pouze primární kapsulární a extrakapsulární změny. V obou případech však toto pozorování svědčí pro odlišnou patogenezi PMR.

E. TERAPIE

3. Léky modifikující chorobu (DMARDs)

104 BOEGER, C.A., SCHATTENKIRCHNER, M., KELLNER, H.: **Infliximab u morbus Still – popis případu.** /Infliximab bei Morbus Still – eine Fallbeschreibung./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, suppl. 1, s. 1/27. (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti.)

Autoři popisují nemocnou se Stillovou chorobou dospělých, kterou ošetřovali po 6 měsíců infliximabem. Autoři znají jen jednu otevřenou studii, uvádějící aplikaci tohoto inhibitoru TNF alfa u m. Still dospělých. Weinblatt a spol. uvádějí sestavu 12 nemocných s touto chorobou, u nichž úspěšně podávali Etanercept.

Autory popisovaná pacientka byla 29letá; v říjnu 1998 u ní byla zjištěna Stillova choroba. Terapie prednisolonem a pak metotrexátem (MTX) vedla k redukci zánětlivé aktivity a frekvenci atak. Od března 2000 dostávala MTX 15 mg i.v. 1x týdně a 20 mg prednisolonu/den. V říjnu 2000 byl přidán k MTX infliximab v dávkách 5 mg/kg, a to po 6 týdnů.

Na začátku této léčby měla nemocná 4 dny v týdnu horečky až 39 °C spolu s exantémem a polyartralgii; 11 kloubů bylo bolestivých, 2 byly oteklé; CRP 4,6 mg/dl (n = méně 0,5), FW 36 mm/hod. Již před 3. infuzí došlo k výraznému zlepšení. Nemocná neměla po 4 týdny horečky ani exantém, CRP pod 0,7/dl, FW kolem 14 mm /hod., avšak stav kloubů zůstal nezměněn. Prednisolon byl od března 2001 snížen na 9 mg/den. Horečka a exantém se objevily jeden den v týdnu, laboratorní parametry zůstávaly v normě. Bylo zjištěno 9 bolestivých kloubů, žádný nebyl oteklý.

Závěrem hodnotí autoři aplikaci infliximabu spolu s MTX u nemocné s m. Still jako úspěšnou. Další ověřování pomocí dvouslepých, randomizovaných studií s placebem pokládají k potvrzení své jednorázové zkušenosti za nutné.

Kučera

105 SCOTT, D.L., SMOLEN, J.S., KALDEN, J.R. a ost.: **Léčba aktivní revmatoidní artritidy leflunomidem: dvouletá, placebem kontrolovaná studie proti sulfasalazinu.** /Treatment of active

rheumatoid arthritis with leflunomid: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazin./ *Ann.rheum.Dis.*, 60, 2001, č. 10, s. 913-923.

Leflunomid je derivát isoxazolu a inhibitor tvorby pyrimidinu a je nyní označen jako DMARD. Leflunomid specificky inhibuje dihydro-orotat dehydrogenázu, která je klíčovým enzymem pro syntézu pyrimidinu, a zároveň brzdí syntézu RNA a DNA.

Aktivované T lymfocyty, které převážně syntetizují pyrimidin, jsou obzvlášť citlivé na leflunomid. Imunomodulační a protizánětlivé účinky leflunomidu prokazují, že tato látka blokuje TNF a zprostředkuje aktivaci transkripčního faktoru. Dochází k inhibici reaktivních kyslíkových radikálů, k inhibici chemotaxe polymorfonukleárních leukocytů a k migraci těchto leukocytů do kloubní dutiny a tím k inhibici metaloproteinázy.

V této dvojslepé studii doplněné placebem bylo ve srovnání se sulfasalazinem prokázáno, že leflunomid je účinný a lze jej hodnotit jako DMARD. V multicentrické studii bylo vyšetřeno celkem 355 pacientů, kteří užívali buďto leflunomid 20 mg/den, placebo nebo sulfasalazin 2 g/den. Jednalo se o osoby ve věku 53-59 let, u kterých onemocnění trvalo 5 až 9 let. Velká většina pacientů užívala NSAID (72-85 %) a kortikosteroidy (32-52 %). Tito pacienti byli ve funkční třídě II nebo III. Po šestiměsíční léčbě, kterou dokončilo 230 pacientů (80 leflunomid, 41 placebo a 76 sulfasalazin), přešlo 41 pacientů k sulfasalazinu. Pacienti pak mohli volit, zda chtějí v léčbě pokračovat po 12 nebo 24 měsíců. Účinnost léčby po 6 měsících byla zhruba stejná jako po 12 nebo 24 měsících. Po 24 měsících ve skupině s leflunomidem bylo dosaženo signifikantního zlepšení ve srovnání se sulfasalazinem jak při hodnocení lékaři, tak i pacienty. Zlepšení bylo dosaženo i ve funkčním hodnocení HAQ, ve zpomalení progresu, v celkové spokojenosti pacientů, dále byla zlepšená i ranní ztuhlost a kloubní bolestivost, z laboratorních nálezů došlo ke snížení hodnot FW, CRP a revmatoidního faktoru.

Leflunomid byl dobře tolerován v dávkách 20 mg denně. Jako vedlejší příznaky se vyskytly v prvních měsících průjem, nauzea, alopecie, ojediněle i bolesti hlavy, svědění a hypertenze. Signifikantní zmírnění progresu radiologických změn bylo pozorováno již v první fázi léčby. Tyto údaje tedy potvrzují skutečnost, že leflunomid je účinný a bezpečný DMARD.

106 GROOT, K., ADU, D., SAVAGE, C.D.S.: **Zhodnocení pulzní léčby cyklofosfamidem u vaskulitid spojených s ANCA – metaanalýza.** /Stellenwert der Cyclophosphamidpulstherapie bei ANCA-Assoziierten Vaskulitiden – eine Metaanalyse./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, supl. 1, s. 1/29 (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti).

Autoři si v úvodu svého příspěvku kladou otázku, zda dosud publikované údaje, vztahující se k efektivitě a k výskytu nežádoucích účinků (komplikací), jsou dostatečné k rozhodnutí, je-li u vaskulitid spojených s nálezy ANCA účinnější aplikace cyklofosfamidu v dlouhodobém podávání (CYC c), či ve formě pulzů (CYC p).

Bylo hodnoceno 14 studií; nekontrolované a kontrolované byly sledovány odděleně. Metaanalýza byla provedena u 3 ze 4 kontrolovaných studií.

130 nemocných bylo ošetřováno v 10 nekontrolovaných studiích CYC podávaným v pulzech. Tyto byly aplikovány v časovém rozmezí 1-4 týdnů s dávkou CYC 0,373–1 g/m² tělesného povrchu, spolu s různými medikamenty. Kompletní remise bylo dosaženo u 58/119, parciální u dalších 23/119, 40/115 na léčbu neodpovědělo. Recidivy byly pozorovány u 46/81 pacientů. Leukopenie, infekce, hemoragické cystitidy a úmrtí se vyskytly zřídka.

Metaanalýza prokázala, že pulzy CYC vyvolávají ve srovnání s dlouhodobou aplikací signifikantně častěji remise, ale na druhé straně dochází při této léčbě signifikantně častěji k recidivám. Infekce a leukopenie se vyskytují v menším počtu při aplikaci pulzů. Nebyly zjištěny rozdíly v častosti vzniku terminální renální nedostatečnosti a úmrtí.

Autoři uzavírají: Studie, které jsou k dispozici, uvádějí heterogenní léčebné režimy, s různou doprovodnou medikací, jsou retrospektivní, včetně analýzy konečných parametrů. Je tedy obtížné jednoznačně uznat vyšší efekt aplikace CYC v pulzech co do dosažení častějších remisí. Byly by potřebné velké, prospektivní, randomizované, kontrolované studie s vyváženými režimy dlouhodobé a pulzní aplikace CYC ke zhodnocení jejich efektivity a toxicity.

107 WUNDER, A., FIEHN, C., NEUMANN, E.: **Albumin navázaný na metotrexát (MTX-HSA): převzetí prostřednictvím synoviálních fibroblastů erodujících chrupavku in vitro a in vivo.** /Albumin-gekoppeltes Methotrexat (MTX-HSA): Aufnahme durch knorpelerodierende synoviale Fibroblasten in-vitro und in-vivo./ *Z.Rheum.*, 60, 2001, suppl. 1, s. 1/79. (abstrakta z 30. kongresu Německé revmatologické společnosti.)

MTX je pro svoji rozpustnost ve vodě a pro svoji nízkou molekulární váhu rychle vylučován ledvinami. Důsledkem je krátký, jen několikahodinový poločas v plazmě. V zanícených kloubech nemocných s revmatoidní artritidou (RA) dosahuje jen nízké koncentrace. Tyto nepříznivé farmakologické vlastnosti mohou být zlepšeny kovalentní vazbou MTX na lidský sérový albumin (MTX-HSA).

Při experimentech na myších s kolagenem indukovanou artritidou zjistili autoři, že aplikace MTX-HSA má mnohonásobně delší poločas než samotný MTX a jeho nahromadění v zanícených kloubech je podstatně vyšší.

Cílem práce bylo zjistit, které buňky jsou pro MTX-HSA cílové. Vyšetření bylo zaměřeno na synoviální fibroblasty, které jsou důležité v patogenezi RA.

Metoda

Synoviální fibroblasty izolované od nemocných s RA byly inkubovány simultánně s fluoresceinem označeným albuminem (Purpurin-HSA) a markerem lysosomů Acridin-Orange. Příjem obou substancí buňkami byl vyšetřen laserovým mikroskopem. Při vyšetření in vivo byl fluoresceinem označený albumin (Aminofluorescein-HSA) injikován intraperitoneálně SCID myším se subkutánně implantovanou lidskou chrupavkou a s fibroblasty nemocných s RA a příjem albuminu byl stanoven histologicky.

Výsledky

Kultivované fibroblasty vykázaly již do 30 minut po inkubaci s označeným albuminem významnou intracelulární fluorescenci jako výraz jeho vstupu do fibroblastů. Pravidelné rozvrstvení albuminu a lysosomálního markeru Acridin-Orange ukázalo na metabolismus

tohoto proteinu v lysosomech. U SCID myšího modelu možno prokázat spojení albuminu s fibroblasty, které erodují implantovanou chrupavku.

Diskuse

Fibroblasty jsou cílovými buňkami při ošetřování nemocných s RA pomocí MTX-HSA. Podobně jako u tumorózních buněk mohou být medikamenty s navázaným albuminem při zvýšených požadavcích na energii a potřebu dusíku proliferujícími buňkami dopraveny do fibroblastů. Autoři chtějí zkoušet také další buněčné populace v zanícených kloubech co do schopnosti přijímat albumin.

Autoři připravují klinické zkoušky tohoto nového léčebného principu u nemocných s RA (u malignit jsou obdobná šetření ve fázi II).

Kučera

9. Lokální terapie (intraartikulární injekce, masti, gely)

108 RAVELLI, A., MANZONI, S.M., VIOLA, S. a ost.: **Faktory, které ovlivňují účinnost intraartikulárního podání kortikosteroidů do kolenních kloubů u juvenilní idiopatické artritidy.** /Factors affecting the efficacy of intraarticular corticosteroid injection of knees in juvenile idiopathic arthritis./ *J.Rheum.*, 28, 2001, č. 9, s. 2100-2102.

Účelem práce bylo zjistit, které základní demografické, klinické a laboratorní ukazatele mohou předvídat úspěšné výsledky i.a. injekcí do kolenních kloubů u dětí s juvenilní revmatoidní artritidou. Vyšetřeno bylo celkem 94 pacientů. Onemocnění bylo oligoartikulární u 81 dětí (u 66 trvale oligoartikulární a u 15 s polyartikulárním průběhem). Revmatoidní faktor byl negativní u polyartikulárních pacientů 4x, u systémového onemocnění 5x. U 4 pacientů byla přítomna při artritidě entezitida. U 66 pacientů byla podána injekce do 1 kolena, u 28 do obou kolenních kloubů. Byla podávána dávka průměrně 1 mg/kg (maximálně 40 mg) triamcinolon-hexacetonidu spolu s 0,5 ml lidokainu. Kromě běžného klinického vyšetření byl zjišťován index HAQ, FW, CRP, postižení ostatních kloubů a množství aspirované tekutiny v obou kolenních kloubech.

Výsledky vyšetření byly hodnoceny po 1/2 roce. Po 6 měsících po podání léku u 65 (69 %) pacientů došlo k trvalé remisi, zatímco u

29 (31 %) se znovu objevila synovitida. Jediný pozorovaný vedlejší účinek představovala subkutánní atrofie v místech injekce u 1,1 % pacientů. Statisticky bylo zjištěno, že pacienti, u kterých se objevila trvalá remise onemocnění, měli výrazně vyšší hodnoty CRP, než tomu bylo u ostatních. Vysoká hodnota CRP byla tedy neúčinnějším prognostickým ukazatelem pro klinickou odpověď po i.a. podání kortikosteroidů.

Tesárek

11. Revmatochirurgie

109 SWEENEY, S., GUPTA, R., TAYLOR, G. a ost.: **Totální artroplastika kyčle u ankylozující spondylitidy: výsledky u 340 pacientů.** /Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients./ *J.Rheum.*, 28, 2001, č. 8, s. 1862-1866.

Žádost o kyčelní artroplastiku (THA) u pacientů s ankylozující spondylitidou (AS) bývá vyslovena průměrně u 10-50 % pacientů. Čím dříve začíná onemocnění AS, tím je vyšší pravděpodobnost této operace. Dle názoru ortopedů se však THA má provést, pokud je to možné, co nejpozději. Hlavní komplikací této operace jsou nejčastěji mechanické překážky. Přesto však má tato operace velmi dobré výsledky, jak to dokládají studie některých autorů. V r. 1989 autoři této práce publikovali zprávu o 87 pacientech s AS (150 THA) po 7,5 letech. V této studii je podána zpráva o větší skupině pacientů, kteří byli operováni u rozličných chirurgů ve Velké Británii. Pozornost zde byla věnována spíše postřehům pacientů než mínění jednotlivých chirurgů.

Z dotazníkové akce bylo vybráno celkem 309 pacientů s AS a postačující odpovědi byly získány celkem u 166 pacientů (112 mužů a 54 žen). Hodnocena byla bolestivost, pohyblivost, celková spokojenost pacienta, aktivita onemocnění (BASDA), funkce (BASFI) a celkový pocit. Střední věk pacientů, odeslaných na operaci, byl 19,5 let ve srovnání s celou databází, kde byl 24,4 let. U 166 pacientů bylo provedeno celkem 340 náhrad kyčelního kloubu, včetně 64 revizí. Z těchto 340 náhrad bylo 276 primárních (oboustranných 66 %). Tyto operace byly od pacientů hodnoceny v 85 % jako velmi dobré.

Celkem v 83 % nebyla žádná nebo jen mírná bolest, v 52 % dobrý nebo velmi dobrý pohyb. Z 80 mužů ve věku pod 60 let bylo 39 (49 %) trvale zaměstnáno ve srovnání s 49 (68 %) z kontrolní skupiny. Jako postoperační komplikace se vyskytovaly tyto: u 44 pacientů (64 operací) bylo nutno operaci revidovat: 36 pro uvolnění endoprotézy, u 4 pacientů pro ruptury, u 5 pro opakující se ankylózy kyčelních kloubů, u 4 infekce a u 15 z jiné příčiny. Z výsledků této studie byly učiněny závěry, že u pacientů s AS po kyčelní endoprotéze ještě po 14 letech jsou výsledky, pokud se týká bolesti, velmi dobré, funkce uspokojivá a celková spokojenost pacienta velmi dobrá. *Tesárek*

12. Jiné

110 FISCHER, P., SCOTT, D.L.: **Randomizovaný kontrolovaný pokus s homeopatickými léky u revmatoidní artritidy.** /A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis./ *Rheumatology*, 40, 2001, č. 9, s. 1052-1055.

Pacienti s RA často používají alternativní terapii, obzvláště s homeopatickými léky. Někteří autoři totiž publikovali zprávy, že homeopatické léky jsou účinné, jiní autoři však publikovali zprávy, že tato terapie je neúčinná. V této studii je znovu kontrolována účinnost této léčby na symptomatologii zánětu u RA. Jednalo se o 6měsíční, randomizovanou, dvojslepou, placebem kontrolovanou studii, která byla provedena na ambulantním revmatologickém oddělení v Londýně.

Zúčastnilo se jí 112 pacientů s RA, séropozitivních, kteří užívali buďto stabilní dávky jednoduchých protizánětlivých léků (NSAID) po 3 měsíce, nebo léky modifikující průběh RA (NSARD) buď bez a nebo spolu s NSAID. Pacienti, kteří byli těžce postiženi a užívali kortikosteroidy, nebo u kterých byla léčba DMARD v posledních 12 měsících, byli ze sledování vyřazeni. Pokus sledovaly 2 skupiny lékařů, a to skupina, která pracovala v Laboratoires Boiron (Lyon) a autoři studie. Bylo použito celkem 42 homeopatických léků pro léčbu RA v ředění 6 cH (10-12) a nebo spolu s 30 cH (10-30) celkem 59 preparátů vyrobených a standardizovaných ve French National Pharmacopoeia. Ostatní pacienti užívali ve stejných dávkách placebo.

Výsledky byly kontrolovány na vizuální analogické škále při artikulárním indexu Ritchieové, dále podle ranní ztuhlosti kloubů a podle sedimentace (FW).

Pokus dokončilo celkem 58 pacientů. Při kontrolním sledování po 6 měsících došlo k signifikantnímu poklesu hlavních bolestí (pokles o 18 %), kloubních ukazatelů (pokles o 24 %) a FW (pokles o 15 %). 54 pacientů pokus nedokončilo, 31 pacientů změnilo běžnou medikaci, u 10 se objevilo interkurentní onemocnění nebo provedena chirurgická léčba, 15 pacientů bylo vyřazeno. Placebo a běžné homeopatické léky měly rozličný účinek na bolesti, efekty po 3 měsících byly po placebo signifikantně nižší než po léčbě homeopatiky. Kloubní index, FW a ranní ztuhlost byly podobné jak při léčbě placebem, tak při léčbě homeopatiky. Autoři nenalezli žádné údaje, které by svědčily, že homeopatika po 3 měsících zlepšují příznaky RA u pacientů, kteří užívali stabilizované dávky NSAID nebo DMARD.

Tesárek

111 ROSE, B.D., APPEL, G.B.: **Terapie lupusové nefritidy – I.**
/Treatment of lupus nephritis – I./ 2000

UpToDate. www.uptodate.com/800/998/6374./781/237-4788. s. 1-3
UpToDate, vol. 8,4.2.

V tomto sdělení představují autoři pokroky v terapii různých forem onemocnění glomerulů u systémového lupus erythematoses (SLE), lupusové nefritidy (LN).

Indikace k renální biopsii

Potřeba provést biopsii ledvin je u LN různá. Není nutná u nemocných s jistou diagnózou SLE, u nichž vznikne akutní ledvinná nedostatečnost, je přítomna sérologie svědčící pro aktivitu onemocnění a v močovém sedimentu se zjistí červené krvinky a drť z erytrocytů a leukocytů. Tito nemocní téměř vždy jsou postiženi difúzní proliferativní glomerulonefritidou.

Hlavní indikací renální biopsie je nález méně závažný, jako mírná proteinurie a hematurie nebo nefrotický syndrom bez výrazného nálezu v močovém sedimentu. V těchto případech může jít o fokální nebo difúzní či membranózní glomerulonefritidu, méně často o jiné

manifestace LN, jako postižení ledvin tromby při sekundárním antifosfolipidovém syndromu.

Biopsie je také indikována u pacientů s glomerulonefritidou, u nichž diagnóza SLE není jistá.

Stanovení přesné diagnózy je nutné, protože různé typy LN mohou vyžadovat různé způsoby léčby.

Opakovaná biopsie může být provedena v průběhu LN k odlišení aktivního procesu (může vyžadovat imunosupresivní léčbu) a zjizvení ledvinné tkáně v důsledku dříve proběhnuvšího zánětlivého procesu (vyžadujícího hypotenzivní terapii s inhibitory ACE). Jde většinou o nemocné s perzistující nefrotickou proteinurií, perzistentním nebo opakovaným nefrotickým syndromem nebo stoupající koncentrací kreatininu v séru.

Typy onemocnění glomerulů (u LN)

Terapie LN se liší u různých typů onemocnění. Tak např. mesangiální LN je nejmírnější formou, která má dobrou prognózu a nevyžaduje speciální léčbu, pokud neprogreduje do závažnějšího typu onemocnění.

Fokální proliferativní LN

Prognóza a optimální léčba fokální proliferativní LN nejsou jasné. Tento typ LN je definován, jestliže se při světelné mikroskopii zjistí postižení glomerulů méně než 50 %. Nicméně je třeba vzít v úvahu, že při obvykle provedené perkutánní biopsii ledvin se získá malý počet glomerulů; při stanovení prognózy je třeba mít na mysli její omezení v důsledku této skutečnosti. Smrt v přímé souvislosti s ledvinným postižením nebo progrese do renální nedostatečnosti během 5 let se odhaduje na 5 %, jde-li o primárně segmentální postižení, a to méně než 25 % glomerulů. Imunosupresivní léčba není v těchto případech indikována. (Řada těchto pacientů má nasazeny kortikoidy pro extrarenální symptomatologii.) Je-li koncentrace kreatininu v séru stabilní po dobu nejméně 5 let, jsou vyhlídky dobré.

Naopak, je-li postiženo 40-50 % glomerulů s ložisky nekrózy či známkami progrese, jsou-li zjištěna signifikantní subendoteliální depozita, významná proteinurie nefrotického původu nebo hypertenze, je dlouhodobý průběh nepříznivý, pravděpodobně podobný průběhu

proliferativní LN. Incidence smrti renálního původu a vznik ledvinné nedostatečnosti je mezi 15-25 %.

Membranózní LN

Prognóza tohoto ledvinného postižení kolísá. Může dojít k částečnému i úplnému vymizení proteinurie a plazmatický kreatinin je po 5 i více letech normální nebo téměř normální. Je nutno vzít v úvahu, že řada těchto pacientů je léčena kortikoidy, často pro extrarenální symptomatologii.

Zhoršování renálních funkcí nebo vážný nefrotický syndrom, spojený s markantním otokem, hyperlipidemií a možnou tromboembolickou nemocí, jsou indikací k imunosupresivní léčbě (viz níže). Zlepšení stavu ledvin pak umožňuje přežít o 10 let asi v 93 % případů. Přesto může dojít ke zhoršení renálních funkcí. Špatný výsledek léčby bývá u pacientů černé rasy, hypertoniků, se zvýšenými hodnotami kreatininu v plazmě a silnou proteinurií. Podle žádného histologického nálezu nelze předpovídat progresi k nálezu obdobnému proliferativní LN.

Není známa optimální terapie membranózní LN. Asymptomatictí pacienti nejsou často léčeni, nemocní s mírnou formou LN dostávají prednison. Osoby, u nichž plazmatická koncentrace kreatininu stoupá, nebo u nichž je přítomen jasný nefrotický syndrom, jsou léčeni jako nemocní s proliferativní formou LN.

Ve studii NIH bylo randomizováno 22 nemocných s membranózní LN. Byli léčeni až 1 rok samotným prednisonem, cyklofosfamidem (viz dále) nebo cyklosporinem (5 mg/kg/den nebo méně). Všechny tyto léčebné způsoby se jevily jako účinné, cyklofosfamid snad jako nejúčinnější. 4 ze 6 dostávali prednison, 5 ze 6 bylo léčeno cyklofosfamidem. Celkem u 14 poklesla proteinurie pod 2 g/den.

Během 1 roku stoupla glomerulární filtrace o více než 20 % u 6 nemocných (3 léčeni prednisonem, 3 cyklofosfamidem), u 3 došlo naopak k více než 20% snížení glomerulární filtrace (2 léčeni prednisonem, 1 cyklofosfamidem).

Byl trend favorizovat cyklofosfamid i.v. Ke konečnému závěru je třeba zkušeností na větším počtu pacientů.

Předběžné zprávy poukazují na možnost příznivého léčebného efektu kortikoidů spolu s chlorambucilem u membranózní LN.

Ponticelli a spol. uvádějí retrospektivní studii, v níž analyzovali léčebný efekt podávání samotných kortikoidů (8 pacientů) a metylprednisolonu a chlorambucilu, alternativně každý měsíc po dobu 6 měsíců. Šlo o nemocné s nefrotickým syndromem na podkladě membranózní LN. (Léčba kortikoidy spolu s chlorambucilem je obvykle užívána také u idiopatické membranózní nefropatie). Obě skupiny se po klinické stránce výrazně nelišily. U 7 z 8 nemocných léčených jen kortikoidy došlo ke vzplanutí nemoci, u 3 k částečné nebo úplné remisi, která trvala v průměru 114 měsíců. U 1 z 11 léčených kombinovanou terapií došlo ke vzplanutí LN, u 10 k částečné nebo úplné remisi trvajících 83 měsíců. Zda je léčba chlorambucilem v terapii membranózní LN účinná, musí být potvrzeno (nebo vyloučeno) na velké prospektivní kontrolované studii s velkým počtem nemocných s membranózní LN.

Difuzní proliferativní LN

Agresivní terapie je plně indikována u pacientů s vysokým rizikem vzniku progresivní renální nedostatečnosti. Sem patří difuzní nebo vážná forma fokální proliferativní glomerulonefritidy (ať již primární, nebo transformované z jiných typů LN) a nemocní se závažnou nebo progredující membranózní LN. Uvádí se, že pacienti s difuzní proliferativní LN a mírnými ireverzibilními chronickými změnami (jako zjizvení glomerulů, intersticiální fibróza a tubulární atrofie) jsou zvláště riziková a mohou být nejlépe léčeni cytotoxickými farmaky, jako je cyklofosfamid.

Jiné studie nepotvrdily předpovědní hodnotu ani chronických, ani akutních změn získaných při biopsii buněčné proliferace, nekrózy nebo nálezu srpků. Ukazatelé aktivity i chronicity jsou často podobné u nemocných, kteří progredují do renální nedostatečnosti, i u těch, u nichž renální funkce jsou stabilizovány. Omezené možnosti využití těchto ukazatelů jsou zčásti zaviněny subjektivním hodnocením, které vede k různým závěrům, či které není možno jednoznačně reprodukovat.

Samotná proliferativní LN je indikací k agresivní terapii. Přes optimální léčbu progredují někteří nemocní do renální insuficience. Rizikovými faktory progresu jsou koncentrace plazmatického kreatininu 2,4 mg/dl, anemie s hematokritem pod 26 % a černá rasa. Také vážnost tubulointersticiálních lézí a srpkových formací koreluje

s dlouhodobou prognózou LN, protože přecházejí do jiného chronického progresivního glomerulárního onemocnění.

Vaskulární renální onemocnění

Nejen glomerulární a tubulointersticiální postižení, ale také vaskulární léze jsou spojeny se špatnou prognózou. Imunitní depozita v cévách, nekrotizující vaskulopatie nebo intravaskulární trombóza se vyskytují ve spojení s lupusovým antikoagulans (antifosfolipidový syndrom sekundární).

Kučera

112 BURTON, D.R., APPEL, G.B.: **Léčba rezistentní lupusové nefritidy.** /Treatment of resistant lupus nephritis./ 2000

UpToDate/R/,www.uptodate.com/800/998-6374/781/237-4788. s. 1-3.

Léčba lupusové nefritidy (LN) kolísá podle jejího typu. Agresivní typ, většinou difuzně proliferativní, je obvykle léčen prednisonem, pulzy cyklofosfamidu a v některých případech azathioprinem. U nemocných s refrakterní LN byly zkoušeny také cyklosporin, mycofenolát mofetil, plazmaferéza, imunoglobuliny i.v., cladribine a totální lymfatická iradiace.

Cyklosporin

Zatím jsou k dispozici jen omezené zkušenosti s léčbou různých typů LN. V nekontrolované studii, do níž bylo zařazeno 17 nemocných s difuzní proliferativní lupusovou nefritidou (typ histologických změn IV), byla úspěšná léčba cyklosporinem v iniciální dávce 5 mg/kg/den, která byla snížena na 2,5 mg/kg/den; studie trvala 6 měsíců. Předtím byli pacienti léčeni prednisonem nebo azathioprinem, 12 z nich 48 měsíců. Došlo u nich po aplikaci cyklosporinu + prednisonu ke stabilizaci koncentrace kreatininu v séru, k signifikantní redukci proteinurie (kromě 3 pacientů, u nichž došlo k relapsu nefrotického syndromu) a k redukci dávek kortikoidů.

Ve 2. studii bylo léčeno 10 nemocných s nefrotickým syndromem a membranózní glomerulonefritidou (LN) cyklosporinem, obvykle spolu s nízkými dávkami kortikoidů (prednisonu) po dobu 4 let. U všech poklesla aktivita lupusu a podstatně se snížila proteinurie. U 6 došlo k úplné remisi, u 3 ke vzplanutí aktivity během této léčby; stav se upravil zvýšením dávek prednisonu. Opakovaná renální

biopsie, provedená u 5 pacientů, prokázala pokles aktivity onemocnění, ale současně pokročilejší intersticiální fibrózu, pravděpodobně způsobenou zjizvením v průběhu dřívějšího zánětu.

Kontrolovaná studie National Institutes of Health srovnává účinnost aplikace samotného cyklosporinu, samostatně podávaného prednisonu a cyklofosfamidu, aplikovaného každý druhý měsíc intravenózně. Pacienti trpěli membranózní LN. Po roce studie byly vydány tyto povšechné informace: u 12 z 19 se snížila proteinurie. Aplikace cyklosporinu se zdála být spojená s vysokou incidencí relapsu.

Další kontrolované studie by měly objasnit účinnost cyklosporinu u LN. V současné době se uvažuje o jeho aplikaci u nemocných s refrakterní LN nebo u těch, kteří netolerují dosud obvyklou terapii. Při aplikaci cyklosporinu je důležitá cena. Studie u dospělých osob, u nichž byla provedena transplantace ledvin, ukázaly, že současné podávání antifungálního agens ketoconazolu umožnilo markantní snížení dávek cyklosporinu zpomalením metabolismu v játrech a zredukovalo celkovou cenu kolem 70 %. Podobného, ale menšího efektu lze dosáhnout blokátory kalciových kanálků diltiazemem a verapamilem. Zavedení těchto zjištění do léčby LN zůstává zatím omezeno.

Mycofenolát-mofetil

Efekt mycofenolátu-mofetilu u osob, u nichž byla provedena transplantace ledvin, podpořil zvažování jeho aplikace u renálních chorob včetně LN.

Byla provedena studie u 20 nemocných s LN, kteří byli rezistentní na léčbu cyklofosfamidem, a další studie u nemocných s difuzní LN, kteří léčebnou kúru cyklofosfamidem neprodělali. V průběhu jednoho roku vedla terapie, skládající se z mycofenolátu (dávky v rozmezí 0,5-2 g/den) a prednisonu, ke snížení proteinurie (změna poměru v moči protein/kreatinin -2,53) a koncentrace kreatininu v séru (-0,3 mg/dl). Mycofenolát byl vynechán jen u 1 nemocného pro přechodnou pankreatitidu.

Předběžné výsledky ukazují také na to, že mykofenolát možno užít jako udržovací terapeutikum v remisi LN, dosažené cyklofosfamidem.

American Society of Nephrology uvedla v r. 1999 studii u 21 nemocných s proliferativní LN. Ti byli léčeni 4-7 dávkami cyklofosfamidu i.v., aplikovanými po měsíci. Dávky byly v rozmezí 0,5-1,0 g/m². Pak byli pacienti randomizováni 1-3 roky a dostávali jednu z těchto terapií: mycofenolát 500-3000 mg/den, azathioprin 0,5-4 mg/kg/den nebo cyklofosfamid i.v./1 dávku každý třetí měsíc. Podle změn kreatininu v séru a proteinurie byl léčebný efekt těchto 3 způsobů léčby obdobný.

Plazmaferéza

Byla provedena randomizovaná studie u 86 nemocných s vážnou LN. Jedna skupina byla léčena plazmaferézou, prednisonem a krátce cyklofosfamidem per os. Došlo sice k rychlému snížení cirkulujících autoantilát (anti-dvoušroubovicové DNA), ale v celkovém výsledku léčby nebyl rozdíl oproti skupině léčené jen prednisonem a cyklofosfamidem. U skupiny s plazmaferézou došlo k progresi LN k renální nedostatečnosti ve 25 %, ve skupině bez plazmaferézy v 17 %. U první sestavy bylo dosaženo klinické remise ve 30 %, u druhé ve 28 %. Plazmaferéza podle těchto výsledků významně nezlepšuje imunosupresivní léčbu u nemocných s LN.

Tato zjištění však neznamenají, že u selektivních nemocných nemá užití plazmaferézy příznivý léčebný efekt. Zdá se také, že plazmaferéza není optimálním prostředkem k prevenci tvorby protilátek, ale minimalizuje jejich působení.

Byla provedena také nekontrolovaná studie u 14 pacientů s těžkou formou LN (ale i s mírnější, aktivní), která byla refrakterní na konvenční terapii. Byl aplikován cyklofosfamid formou pulzu spolu s plazmaferézou. Léčba pokračovala aplikací cyklofosfamidu per os a prednisonu. Během 5-6 let bylo možno tuto léčbu vynechat. Nežádoucí účinky se vyskytly u 5 pacientů, u 61letého nemocného herpes zoster, u 4 žen ireverzibilní amenorrhoea. U 1 nemocného vznikl silný relaps LN, u 2 došlo k mírnému zhoršení během 2 a 3 roků.

Další předběžná zpráva referuje o vysokém počtu významných nežádoucích účinků, včetně vážných infekcí a smrti při léčbě pulzy cyklofosfamidu spolu s plazmaferézou. Podle těchto zjištění není průkazná přesvědčivá vhodnost užití plazmaferézy u nemocných s

LN, a to pro nepřesvědčivý léčebný efekt a možnost zvýšení toxicity léčby při současné aplikaci cyklofosfamidu.

Intravenózní imunoglobulin

Aplikace imunoglobulinů i.v. (IVIG) může snížit imunologickou aktivitu určitých autoimunitních chorob interakcí s Fc-receptory na efektorových buňkách nebo při výskytu anti-idiotypových protilátek, zaměřených proti autoprotlátkám vyskytujícím se u nemocných.

IVIG byl aplikován v 1 studii u 9 nemocných s rezistentní LN. Došlo ke klinickému, histologickému a imunologickému zlepšení.

Jiná pozorování však naopak zjišťují, že aktivita LN se může zvýšit; může to být způsobeno zvýšenou tvorbou imunokomplexů v důsledku infundovaných IgG. Zhodnocení tohoto způsobu léčby vyžaduje kontrolované studie.

Cladribine (2-deoxyadenosine 2-CdA)

Jde o bezpečný léčebný prostředek, běžně užívaný v léčbě neoplazmat z B buněk. Byl také zhodnocen při aplikaci u autoimunitních chorob, včetně LN.

Byla provedena pilotní studie National Institutes of Health u 12 nemocných s proliferativní glomerulonefritidou. Byly podávány kontinuální infuze cladribine 0,05 mg/kg/den. Došlo ke zlepšení, včetně snížení proteinurie a změn v moči svědčících pro glomerulonefritidu. Tyto příznivé výsledky musí být ověřeny dalšími studiemi.

Léčba zaměřená proti cytokinům

Nové údaje ukazují na signifikantní roli četných cytokinů v patogenezi a manifestaci autoimunitních chorob, včetně systémového lupus erythematoses (SLE). Léčba manipulující cytokiny se jeví jako prokazatelně prospěšná.

Zvýšené hladiny interleukinu 10 byly zjištěny u některých nemocných se SLE. Jedna studie u myšího modelu LN zhodnotila efekt preparátu AS 101, imunomodulátoru. Byl zjištěn signifikantní pokles hladin IL-10 u myší i u lidí. U myší NZB/NZW F1 se zřetelně snížila incidence proteinurie při aplikaci AS 101 oproti neléčeným myším.

Vstup monocytů do glomerulů u SLE je zčásti zaviněn chemoatraktivními molekulami, zvláště chemoatraktivním proteinem monocytů (MCP-1). U myšího modelu LN byl podáván bindarit, který je kompletním prostředkem k regulaci MCP-1. Došlo k omezení zánětlivých změn v glomerulech a zvýšilo se přežití.

Totální iradiace lymfatického aparátu

Tento léčebný způsob může vyvolat remisi jak klinickou, tak ústup sérologických změn. (Užívá se např. u Hodgkinovy nemoci). Tento terapeutický režim je pro svoji agresivitu aplikován zřídka.

Další léčebné prostředky a metody

Další léky a léčebné metody byly oceněny nebo procházejí zhodnocením v léčbě rezistentní LN. Jsou to např. autologní transplantace kostní dřeně, aplikace monoklonálních protilátek a inhibitorů komplementového systému protilátkami anti-C5.

Pozn.: Z referátu vyplývá různorodost léčebných výsledků uvedených preparátů v léčbě rezistentní LN. Jde vesměs o malé sestavy. K prověření účinné terapie LN bude nutno provést kontrolované studie u podstatně většího počtu nemocných, ev. studie multicentrické.

Kučera

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ

Mezinárodní sympozium o systémové skleróze, 16. a 17. září 2000 v Kasteel Vaalsbroek, převzato ze Z.Rheum., 60, 2001, č. 4, s. 273-305.

Doc. MUDr. Miloslav Kučera, CSc., Ing. Petr Kratochvíl, CSc.

Bylo předneseno 28 přednášek včetně posterů, na nichž se účastnilo 122 autorů (včetně spoluautorů) z předních evropských klinik a institutů a z USA.

Sdělení se týkala především problematiky etiopatogeneze systémové sklerodermie (SSc), postižení orgánů a terapie.

Předkládáme obsah některých přednášek, které pokládáme za přínosné k pochopení této závažné a obtížně léčitelné choroby.

Název přednášky uvádíme česky a v originálu.

SILMAN, A.J.: Epidemiologie sklerodermý/systémové sklerózy.
/Epidemiology of Scleroderma/Systemic Sclerosis./

SSc je řídké onemocnění v Evropě. Vzniká asi u 1 ze 100 000 osob během 1 roku. Objevuje se častěji u žen (důvod rozdílu v pohlaví není jasný). Nevyskytuje se, na rozdíl např. od SLE, častěji u mladších osob. Některé části populace se jeví jako vysoce rizikové. Autor uvádí vysoký výskyt u indiánů Choctaw v Oklahomě. Předpokládá se tedy příčinná souvislost s genetickými faktory a faktory prostředí, pro což mluví její častý výskyt v určitých geografických oblastech.

Je málo studií na dvojčatech, familiární agregace jsou řídké.

Nová práce ukázala na možnost, že mikrochimery perzistující ve fetálních buňkách mateřské kostní dřeně mohou představovat rizikový faktor; ten by mohl vysvětlit vyšší výskyt u žen.

Velké epidemiologické studie ukazují významně, že některá povolání (vystavení silikonovému prachu a inhalaci organických rozpouštědel) představují riziko vzniku SSc. V této populaci je absolutně zvýšené riziko vzniku této choroby, a to i přes její řídký výskyt v populaci jako celku.

Zvýšený zájem je o roli silikonových transplantátů. Přes početné studie nebyla příčinná souvislost se vznikem SSc prokázána. Nebyla prokázána ani přesvědčivá souvislost s aplikací léků.

Existují také skleroderma-like syndromy, související s faktory prostředí. Sem patří nemoc vyvolaná vinylchloridem a L-tryptophan syndrom.

REVEILLE, J.D., TAN, F.K., MILEWICZ, D.M. a ost.: Genetické faktory u systémové sklerózy. /Genetic factors in systemic sclerosis./

Studie rodin se SSc vykazala důležitost genetických faktorů v patogenezi SSc. Byla popsána role genů velkého histokompatibilního systému (MHC), zvl. HLA třídy II genů, v predispozici k tvorbě specifických podtříd autoprotilátek u tohoto onemocnění. Nejnovější studie sem zahrnuly také jiné geny, zvláště ty, které jsou zapojené do produkce matrix pojivové tkáně.

Pomocí mikrosatelitních markerů autoři prokázali u amerických indiánů kmene Choctaw, u nichž se SSc vyskytuje ve vysoké prevalenci, že gen fibrilinu-1 (FBN-1) je úzce spojen s incidencí

tohoto onemocnění u této skupiny populace. Obdobně tomu bylo i u Japonců se SSc.

Autoři také zjistili u osob se SSc zvýšenou expresi genu osteonektinu v kulturách fibroblastů osob se SSc oproti kontrolám. Změny související se součástmi genu fibrilinu-1 byly zjištěny také u Američanů mexického původu, kteří onemocněli SSc, nikoli u kavkazské populace a Afroameričanů.

Studie jiných genů neprokázaly jejich přesvědčivé spojení se SSc, ať již šlo o geny transformujícího faktoru růstového – beta (TGF beta 1), růstového faktoru trombocytů (PGDF) a jejich receptorů, glutathion-s-transferázy a genu pro matrix metaloproteinázu.

Podle autorů uvedená data podtrhují roli genetických faktorů v patogenezi SSc, zvl. těch, které jsou spojeny s matrix pojivových tkání.

GROTENDORST, G.R.: Cytokiny a fibróza. /Cytokines and fibrosis./

Je převážně akceptováno, že fibrotická onemocnění jsou iniciována jako odpověď na některé druhy (typy) poškození, které mají za následek chronický zánět a zvýšenou produkci růstových faktorů, což podporuje tvorbu pojivové tkáně.

Výzkumy z posledních 26 let ukazují, že řada těchto onemocnění má společný základ. Pokroky v pochopení celulárních a molekulárních mechanismů, které mají regulační charakter, by měly mít vliv na širší palety těchto chorob u lidí.

U všech fibrotických onemocnění byla prokázána zvýšená produkce transformujícího růstového faktoru beta (TGF-beta). Jde o účinný stimulátor proliferace fibroblastických buněk (mitogeneze a syntéza kolagenu a geneze matrix) a induktoru myofibroblastického fenotypu. Užitím řady metod autoři určili, že mitogenní, matrigenní aktivity, včetně aktivity indukující myofibroblasty jsou zprostředkovány růstovým faktorem pojivových tkání (CTGF) alternativní cestou. Ta agens, která blokuje syntézu nebo aktivitu CTGF, jsou účinnými inhibitory TGF-beta, který indukuje proliferaci fibroblastů a syntézu extracelulární matrix. Autoři prokázali v poslední době, že dominantami CTGF je odpovědnost signalizovat buď mitogenní aktivitu (C-terminální dominanta CTGF), nebo indukci aktivity tvorby matrix myofibroblastů (N-terminální dominanta).

Autoři také zjistili, že prvotní je pro zvýšenou regulaci syntézy kolagenu, indukovanou TGF-beta nebo CTGF, exprese myelofibroblastových markerů.

MEDSGER, T.A. jr.: Klasifikace a podtřídy. /Classification and Subsets./

SSc lze rozdělit do dvou velkých klinických tříd, difuzní kožní (dc) a limitované kožní (lc). Ty se odlišují primárně stupněm a rozsahem postižení kůže. Termín „overlap syndrom“ se užívá tehdy, když jsou přítomny také příznaky jiné difuzní choroby pojiva.

Varianta dsSSc je charakterizována ztlustěním kůže na distálních a proximálních končetinách a na trupu. lcSSc má kůži ztlustělou na prstech rukou a na obličeji. Jako dělicí čára se často udávají lokty a kolena. Někteří nemocní nemají přesvědčivé změny na kůži, což je označováno jako SSc sine scleroderma.

Klinický a laboratorní obraz dsSSc: arteritida spojená s kontrakturami kloubů, postižení GIT, plic, srdce a ledvin, protilátky proti topoizomeráze (anti-Scl-70) nebo proti RNA polymeráze. lcSSc je provázena kalcinózou, teleangiektaziemi a anticentromerními protilátkami v séru; příležitostně vznikne plicní arteriální hypertenze a mírná malabsorpce. U overlap-SSc může jít i pacienty s dc i lcSSc spolu s jinými difuzními chorobami pojiva, jako polymyositis nebo systémový lupus erythematoses.

SSc možno dělit na podskupiny podle sérologických nálezů. Jedna ze sedmi protilátek se zjistí přibližně u 85 % nemocných se SSc. Osoby s lcSSc mají velmi často anti-centromerní protilátky nebo anti Th/To. U nemocných s dcSSc se zjišťují anti-izotopomeráza I nebo anti RNA polymeráza I a III. Pacienti s overlap-SSc mají často anti-U1RNP, anti-PM-Scl nebo anti-U3RNP protilátky. S těmito protilátkami je spojena určitá klinická symptomatologie.

CLEMENTS, P.: Orgánové postižení u systémové sklerózy. /Organ involvement in systemic sclerosis./

SSc je multiorgánové onemocnění, charakterizované depozity kolagenu, autoimunitou a obliterativní vaskulopatií spojené s vazospasmem. V současné době je možno zjistit orgánové postižení a ovlivnit základní patofyziologický proces, a to poměrně včas.

Postižení ledvin vzniká na základě vaskulopatie. Chronické postižení je vyvoláno pomalu progredující obliterující vaskulopatií. Akutní renální krize je spojena s akutní redukcí krevního oběhu v kůře ledvin, hyperreninemií, hypertenzí a renální nedostatečností.

Postižení plic lze zjistit pomocí funkčních plicních testů, rtg hrudníku, bronchoalveolární laváží, dvourozměrnou echokardiografií a CT s vysokou rozlišovací schopností (HRCT).

V časně fázi SSc může předcházet aktivní zánětlivá alveolitida spojená s intersticiální plicní fibrózou se ztrátou plicních funkcí. Může také vzniknout obliterující vaskulopatie plicních arterií. Plicní hypertenze může v časně fázi mít za následek ztrátu plicního parenchymu: vznikne-li později, může probíhat izolovaně, plicní parenchym zůstává prakticky normální.

Postižení srdce, diagnostikovatelné dvourozměrnou echokardiografií, EKG, vzniká u pacientů se ztluštěním kůže na hrudníku. Je charakterizováno jizevnatou fibrózou myokardu a intermitentní ischemií (srdeční forma Raynaudova syndromu).

Postižení GIT je charakterizováno slabostí a atrofií hladkých svalů trávicího traktu. Je spojeno s postižením myenterického nervového plexu.

ŘSTENSEN, M.: Těhotenství v průběhu systémové sklerózy. /Pregnancy in systemic sclerosis./

SSc může vzniknout u žen v období fertility. Těhotenství může proběhnout různě; v 50 % dochází ke ztrátě plodu, podle údajů z dřívějších referencí. Pozdější retro- a prospektivní kontrolované studie uvádějí předčasné ukončení těhotenství mezi 9-45 %. Podle posledních prací během těhotenství kožní změny významně neprogredují, někdy se zhoršují artralgie a ezofageální reflux. Častost renální krize nevzrůstá. Pokud vznikne, měly by být aplikovány inhibitory ACE. Postižení kůže zaujímající větší plochu může ztěžovat porod. Je zvýšené riziko předčasných porodů. Neudává se zvýšená nemocnost novorozenců. U lcSSc je zvýšené riziko pro matky v perinatálním období. Je možný i úspěšný průběh těhotenství, avšak u časně difuzní sklerózy nebo s plicní hypertenzí je třeba ženu od otěhotnění odradit. Nemocné s multiorgánovým postižením a významným postižením kůže jsou vysoce rizikové a potřebují péči

týmu specialistů. Systematické sledování nemocných se SSc je indikováno v průběhu celého těhotenství a post partum.

SEIBOLD, J.R.: Léčba modifikující onemocnění. /Disease modifying treatment./

Naše vědomosti o patogenezi SSc se významně zlepšily. Lékařům je poskytnuta tímto možnost intervence na racionálním základě. Na druhé straně nutno připustit, že není v současné době žádný z terapeutických postupů dostatečně vyzkoušen.

Lék, který by bylo možno označit jako modifikující SSc, musí splňovat následující kritéria: musí prodlužovat přežívání tím, že zredukuje výskyt postižení dalších orgánů nebo zamezí v již alterovaných orgánech dalšímu rozvoji onemocnění. Příklady jsou inhibitory ACE při hypertenzivní renální krizi, aplikace prostacyklinu při plicní hypertenzi a možné užití cyklofosfamidu u alveolitydy. Ovšem tato terapeutika nemohou být považována za léky, které by fundamentálně alterovaly povšechný průběh choroby.

V poslední době vznikl velký počet rozsáhlých randomizovaných prospektivních studií. Byl zpochybněn významný terapeutický efekt aplikace D-penicilaminu, chlorambucilu, metotrexátu per os, interferonu alfa, 5-fluorouracilu a fotoferézy. Dále byly publikovány nekontrolované zkušenosti např. s podáváním minocyklinu, imunoablačí s rekonstitucí i bez ní a nespecifickými imunopresivy. Je snaha ověřit slibnější léky pro terapii SSc.

FURST, D.E.: Nové možnosti volby léčby systémové sklerózy. /New therapeutic options to treat systemic sclerosis (SSc)./

Léčba SSc je založena na hypotéze patogeneze této choroby. Ta počítá s autoimunitou, vaskulopatií a produkcí md kolagenu fibroblasty jako základy při vzniku a průběhu SSc.

Autor uvádí léky, které by mohly být prospěšné s ohledem na tyto předpokládané patogenní faktory.

Léky proti fibróze:

D-penicilamin pravděpodobně ovlivňuje tvorbu kolagenu i imunitní systém. Pochybnost o tomto terapeutiku jako ideálním léku pro SSc vyvolala dvojslepá studie, jejíž výsledky neprokázaly rozdíl mezi aplikací 62,5 mg na den a 750 mg/den.

Relaxin, jehož základním působením je ovlivnění produkce kolagenu, byl testován u 68 pacientů (fáze 2). Nízké dávky, 25 mcg/kg/den, zlepšily u pacientů modifikované Rodnan Score proti placebo; to podpořila také další měření imunity. Na druhé straně se aplikace 100 mcg/kg/den nejevila jako účinná. V současné době probíhají velké dobře kontrolované studie s relaxinem.

Nové jsou údaje o nadějných léčebných výsledcích aplikace anti-TNF-beta lidského IgG4 u fibrotických onemocnění, glaukomu a vitreoretinopatii. Není však ještě známo žádné šetření u SSc.

Léčba SSc imunosupresivy: metotrexát (MTX), který působí na makrofágy, byl testován ve 2 dvouslepých studiích. Jedna vykázala pozitivní efekt na celkovou SSc, druhá toto neprokázala (ačkoli příznivý trend byl zaznamenán).

Fotoforéze je připisováno tlumení imunitního systému. Původní studie svědčila pro významnější léčebný efekt u SSc než D-penicilaminu. Nicméně dobře kontrolované studie léčebné ovlivnění neprokázaly. Otevřená kontrolovaná studie vykázala zlepšení plicních funkcí. V současné době probíhá dvojslepá studie, kontrolovaná placebem.

Malá otevřená studie s aplikací bovinního kolagenu I, který má snižovat aktivitu imunitního systému, vykázala klinický a důležitý biologický efekt. Tato léčba byla ověřena studií kontrolovanou placebem.

Transplantace kmenových buněk se zdá být nadějnou terapií u nemocných s nejhorší prognózou.

V malé otevřené studii byla zkoušena aplikace agens, blokujících TNF alfa. Výsledky ještě nejsou známy, ale mohou uvádět další potenciální terapii SSc.

Autoři uzavírají, že byly vyvinuty nové způsoby terapie SSc. Vyžadují však průkazné studie k ověření jejich účinnosti a toxicity.

HAUSTEIN, U.F., BECKHEINRICH, P., MITTAG, M.: **Léčba skleroderma prostacyklinem.** /Therapeutic application of prostacyclin in scleroderma./

Prostacyklin, hlavní prostaglandin, je bicyklický eicosanoid. Vzniká z kyseliny arachidonové působením enzymů cyklooxygenázy a prostacyklinsyntetázy, zvláště v cévní stěně. Má silný protisrážlivý, vazodilatační, cytoprotektivní a protizánětlivý efekt, inhibuje

interakce leukocyty – endotel. Jeví se jako účinná látka pro léčbu funkčních a zánětlivých cévních onemocnění v dermatologii.

Autoři léčili 12 nemocných se SSc a Raynaudovým fenoménem. Podávali infuze Iloprostu, 2 ng/kg/min. během 6-8 hodin po 5 dní. Zaznamenali snížený počet, trvání a závažnosti atak Raynaudova fenoménu a zlepšení kožních lézí. U akrálních ulcerací („nekrózy po krysím kousnutí“) bylo nutné léčení po 14-21 dní. Léčebný efekt trval 6-10 týdnů. Jsou také kazuistické reference zlepšení vnitřních orgánů při aplikaci prostacyklinu v infuzích.

U SSc vzrůstá koncentrace adhezivních molekul a cytokinů v séru. Při léčbě infuzemi Iloprostu zjistili autoři redukci hladin E-selectinu, ICAM-1, VCAM-1 (porovnávány hladiny těchto adhezivních molekul 6. den proti dni 0). Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF - vascular endothelial growth factor) a endotelin-1 nevykázaly v průběhu stejné doby významnější rozdíl.

Autoři doporučují léčbu Iloprostem v infuzích při vážných, tvrdošijných cévních projevech u skleroderma.

HAUSTEIN, U.F., SAALBACH, A., ANDEREGG, U.: Uvolnění chemokinů z aktivovaných lidských dermálních buněk mikrovaskulárního endotelu – důsledky pro patofyziologii skleroderma? /Chemokine release from activated human dermal microvascular endothelial cells – implications for the pathophysiology of scleroderma?/

Autoři referují o indukci mRNA a chemokinů RANTES a MCP-1 (monocytový chemotaktický protein-chemokin) v endoteliálních buňkách při expozici se silikonem a o působení TNF alfa.

Z dat zjištěných na kulturách autoři vyvozují, že indukce RANTES a MCP-1 působením silikonu mohou iniciovat vznik zánětlivých infiltrátů, zatímco TNF alfa může působit velmi účinně na šíření zánětu.

JÜNGER, M., SCHLEZ, A., KITTEL, M. a ost.: Funkce kapilárního endotelu u systémové sklerózy. /Endothelial function of capillaries in systemic sclerosis./

U SSc lze v jejím velmi časném stadiu zjistit charakteristické morfologické změny v mikroangiopatické oblasti.

V první části práce byla studována vazomotorika u SSc, závislá na působení endotelu. Bylo užito mikroinjekčních metod.

Injekční technika je analogická té, která se používá při měření tlaku v kapilárách nehtového lůžka. Substance byla injikována do nehtového kapilárního lůžka pomocí microliter pumpy (Panomat V-3 Disetronic GmbH) jako bolus. U 10 pacientů se SSc a 10 zdravých osob, odpovídajících věkem a pohlavím, byl aplikován acetylcholin k určení kapilární vazomotoriky, závislé na endotelu. Vazomotorika na endotelu nezávislá byla posuzována podle výsledků s nitroprusidem sodným. Krevní tok v kapilárách byl měřen (resp. jeho rychlost) speciálním systémem s videozáznamem (Cap-Image, Ingenieur Büro Dr. Zeintl).

Po aplikaci nitroprusidu sodného nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v rychlosti průtoku krve kapilárami mezi pacienty se SSc a zdravými. U obou skupin došlo k výraznému zpomalení rychlosti průtoku.

Po intrakapilární aplikaci acetylcholinu byl zjištěn v rychlosti krevního toku významný rozdíl mezi oběma skupinami. U osob se SSc nedošlo k podstatným změnám v rychlosti průtoku, zdraví vykazovali signifikantní pokles.

Autoři shrnují, že dosažené výsledky umožňují předpokládat, že vazomotorika u SSc je závislá na stavu endotelu. Jsou prvním důkazem abnormální funkce endotelu při regulaci perfuze u nemocných se SSc.

Kratochvíl, Kučera

PŘEHLEDNÉ ČLÁNKY

KLINICKÉ OBRAZY VASKULITID PRIMÁRNÍ SYSTÉMOVÉ VASKULITIDY STŘEDNÍCH A VELKÝCH CÉV

Doc. MUDr. M. Kučera, CSc., Ing. R. Kalouš, Ing. P. Kratochvíl, CSc.

Polyarteritis nodosa (PN)

Zařazení PN bylo provedeno na základě klasifikace American College for Rheumatology z r. 1990 a podle její modifikace z Chapel Hill Conference Consensus z r. 1992. Postiženy jsou převážně cévy středního kalibru, ale i malé cévy. Jsou změněny ve všech vrstvách,

vznikají nekrózy, mikroaneuryzmata a okluze následkem trombóz. Tento patologický proces probíhá prakticky ve všech orgánech; cévy plicní a splenické jsou obvykle postihovány méně.

Jako u většiny primárních systémových vaskulitid (PSV) začíná onemocnění celkovými příznaky, jako jsou teploty, malátnost, úbytek tělesné hmotnosti, artralgie, myalgie apod.; někteří autoři přikládají větší význam necharakteristickým bolestem v břiše.

Klinické spektrum PN může kolísat mezi mírným, omezeným (limitovaným) až fulminantním průběhem. Postiženy mohou být prakticky všechny orgány. Na kůži může vzniknout palpabilní purpura, ulcerace, livedo retikularis; na distálních částech prstů ischemické změny a bolestivé podkožní uzlíky. Artralgie a artritidy se nacházejí asi u 50 % postižených PN. Asi u 20 % vzniká, obvykle v časně fázi choroby, asymetrická, epizodická, nedeformující polyartritida, postihující predilekčně velké klouby dolních končetin. Zánět synovie je mírný.

Asi v 50-70 % případů PN dochází k periferní neuropatii, a to často již na začátku onemocnění. Horní i dolní končetiny jsou postiženy obvykle stejně často. Neuropatie se může projevat jako náhle vzniklá bolest či parestezie s iradiací do periférie; trvá několik hodin až dnů a je provázena poruchou motoriky. Může asymetricky postihovat další nervy; dochází také k mononeuritis multiplex. Postupem doby může vzniknout symetrické postižení periferního nervového systému s alterací senzitivních i motorických funkcí. Méně obvyklá je pomalu se vyvíjející distální, pouze senzitivní neuropatie. Může vzniknout postižení brachiálního plexu.

Postižení CNS je méně obvyklé než periferní afekce. Klinicky se projeví jako křečovitě stavy nebo ischemické mozkové léze, a to u mladých nemocných.

Postižení ledvin u PN vzniká v 50-70 % případů. Obvykle se zjistí proteinurie, nefrotický syndrom se rozvine jen zřídka; může se zjistit také nález v močovém sedimentu (erytrocyty a erytrocytární válce). Vznik akutní renální nedostatečnosti je málo obvyklý. Arteriální hypertenze v důsledku renální léze se zjistí asi v 25 % případů.

Nejčastějším břišním příznakem je bolest, která zhruba odpovídá lokalizaci cévních změn v břišních orgánech. V některých případech je bolest udávána do oblasti žlučníku nebo apendixu. Difuzní bolesti a

pocit distenze může mít příčinu v trombóze mesaraických arterií. Vzniká i peritonitida. Lokalizace vaskulitidy v gastrointestinálním traktu může být příčinou hematemy nebo meleny. Postižení jater se obvykle zjistí až při pitvě. Klinicky se projeví při spojení PN s hepatitidou B či C. Z laboratorních ukazatelů se v těchto případech zjistí zvýšení alkalické fosfatázy v séru bez zvýšení bilirubinu či aminotransferáz.

Postižení srdce je sice obvyklé, ale klinicky se projeví méně často. I srdeční infarkty jsou často klinicky němé. Přesto někdy může dojít ke vzniku kardiální nedostatečnosti. Pokud vznikne srdeční infarkt u mladých osob, může mít, stejně jako CNS, příčinu v PN.

Difuzní postižení kosterního svalstva je provázeno myalgiemi nebo intermitentními klaudikacemi.

Plíce jsou u PN alterovány zřídka, obvykle formou plicních infiltrátů i s difuzní infiltrací plic. Tato symptomatologie může předcházet postižení jiných orgánů.

V očích může dojít k infiltrátům a hemoragiím v retině a také ke skleritidám. U PN může být postižena také temporální arterie. Na rozdíl od postižení při obrovskobuněčné arteritidě se v těchto případech obrovské buňky nezjistí. Klinicky se většinou manifestuje klaudikacemi dolní čelisti. U mužů dochází také k bolestem varlat.

U dětí se PN vyskytuje zřídka, a to a) jako infantilní varianta u dětí do 2 let; klinický obraz se podobá syndromu mukokutánních lymfatických uzlů vyskytujícímu se i u Kawasakiho choroby; postihuje obvykle omezený počet orgánů, nejčastěji srdce; b) u starších dětí je obraz PN identický s obrazem u dospělých.

V laboratoři se zjistí zvýšená FW, normochromní anemie, snížený sérový albumin, leukocytóza, trombocytóza; při postižení plic eozinofilie. Je-li vaskulitida aktivní, dochází ke snížení C3 a C4. Tito nemocní trpí obvykle difuzním postižením kůže nebo ledvin.

Revmatoidní faktor je u těchto pacientů obvykle přítomen, stejně tak zvýšení cirkulujících imunokomplexů. HB_sAg se zjistí u 10-54 % nemocných PN, protilátky proti HCV asi v 5 %. ANCA se prokáží u PN zřídka; pANCA se zjistí u méně než 10 %, a to především u nemocných, u nichž jsou postiženy malé cévy v ledvinách a kůži.

Stejně jako u ostatních vaskulitid se PN prokáže pomocí biopsie. Je třeba ji provést především z těch orgánů, u nichž klinický obraz ukazuje na jejich pravděpodobné postižení. Výtěžnost svalové biopsie

se udává ve 30-50 %. Při biopsii ledvin se prokáže, jako u jiných vaskulitid, segmentální nekrotizující glomerulonefritida.

Angiografii je vhodné provést, jsou-li postiženy orgány pro provedení biopsie nevhodné (především intraabdominální orgány). V případech, že jde o PN, se zjistí „váčkovitá“ nebo splývající aneuryzmata, zúžení cév či jejich uzávěr.

ACR (1990) stanovila pro PN tato kritéria: 1. ztráta tělesné hmotnosti více než 4 kg, 2. livedo reticularis, 3. nejasné bolesti a otok varlat, 4. myalgie, pocit těžkých nohou, 5. mononeuritis nebo polyneuropatie, 6. zvýšení diastolického TK nad 90 mm Hg, 7. zvýšení sérového kreatininu o více než 1,5 mg/dl, 8. pozitivní sérologie hepatitidy B, 9. pozitivní nález (aneuryzmata, cévní uzávěry) na arteriografii, 10. typický histologický nález při biopsii.

Ke stanovení diagnózy PN jsou nutná 3 z 10 kritérií (senzitivita 82,2 %, specificita 86,6 %).

Kawasakiho syndrom (nemoc, syndrom mukokutánních lymfatických uzlů)

Vedle cév středního kalibru jsou obvykle postiženy malé i velké cévy. Postiženy mohou být i žíly. Onemocnění má tyto typické rysy: postihuje malé děti, většinou akutně; jde o horečnatý stav, provázený zánětem sliznic horních dýchacích cest, mukokutánními uzly z lymfatické tkáně, zduřením lymfatických uzlin na krku.

Jde o systémové onemocnění s možným postižením především koronárních arterií, které často končí smrtí. Na arteriích vznikají aneuryzmata a trombotické uzávěry.

Klinický průběh dělí někteří autoři do 3 fází: akutně vzniklý febrilní stav s dalšími povšechnými příznaky (1. týden). Jako 2. fáze je označováno subakutně probíhající období s lymfadenopatií, změnami na kůži (erytém, otoky), periunquální deskvamací, revmatickými potížemi včetně artritidy, dysfunkcí myokardu (2. a 3. týden). Při příznivém průběhu (nejsou-li významně postiženy koronární arterie) dojde k remisi; toto období je označováno jako fáze rekonvalescence. Byla stanovena tato kritéria pro Kawasakiho syndrom:

Horečka, trvající nejméně 5 dní, bez jiné příčiny. Ke stanovení diagnózy jsou nutná všechna 4 následující kritéria: 1. změny na dolních končetinách: palmární, plantární erytém, měkké otoky na ruce či nohou (v akutní fázi), periunquální deskvamace (ve fázi

rekonvalescence); 2. změny na sliznicích, např. rozpraskané rty, zánět hrtanu, malinový jazyk; 3. polymorfní vyrážky na kůži; 4. akutní nehnisavá krční lymfadenopatie (velikost uzlíku nejméně 1,5 cm).

Primární vaskulitidy velkých cév

Obrovskobuněčná (temporální) arteritida (Morbus Horton)

Stručně ji lze charakterizovat jako granulomatózní arteritidu aorty (Ao) a jejích větví; predilekčně jsou postiženy temporální arterie a extrakraniální větve arteria carotis. Časté je spojení s polymyalgia rheumatica.

Onemocnění se vyvíjí většinou postupně; asi v 1/3 případů vzniká náhle. Trvá zhruba půl roku, než je diagnóza stanovena. Začíná obvykle povšechnou symptomatologií, nechutenstvím, ztrátou tělesné hmotnosti, únavou, pocitem tělesné slabosti, horečkou (často nad 39 °C, se zimnicí), svalovou bolestí, polymyalgia rheumatica či synovitiidou.

K symptomům patří: bolesti hlavy (v 68 %), poruchy zraku (v 30 %) přechodné i trvalé, klaudikace dolní čelisti (v 45 %), polykací potíže klaudikačního charakteru včetně klaudikační dysfagie, klaudikace jazyka a rtů. Dále se zjistí bolestivost arterií, snížení pulzu na temporálních arteriích (ve 46 %), zarudnutí, uzlíky či otok v průběhu tepen na lebce, změny na očním pozadí, ztráta zraku, slabost okohybných svalů s diplopií, Raynaudův fenomén, abnormality CNS.

Bolesti hlavy jsou pravděpodobně nejčastějším symptomem obrovskobuněčné vaskulitidy. Vyskytují se údajně ve 2/3 případů, možná i častěji. Bolest může být tolerovatelná, ale také lancinující, nejčastěji lokalizovaná v průběhu tepen lebky, ale také bez určité lokalizace. Není vždy v souladu s nálezem na cévách ani s aktivitou choroby. Může být silná i v případech inaktivní vaskulitidy (remise) a na druhé straně může ustupovat, i když aktivita vaskulitidy trvá. Lebka bývá pokleповě citlivá.

Poruchy vizu jsou rovněž časté. Jde o diplopii, ptózu víček, slepotu; ta může být přechodná nebo trvalá, částečná nebo úplná. Ztráta zraku je působena většinou ischemií optického nervu; může být vyvolána také artritidou větší oftalmické nebo ciliární arterie, nebo okluzí arterií retiny. Zřídka může být ztráta zraku způsobena infarkty okcipitální cévy, vzniknuvšími v důsledku vaskulitidy. Vyšetření očního pozadí vykáže při vzniklé ztrátě zraku neuritidu optického

nervu s otokem a se skvrnami charakteru „roztoušené vlny“. Vznik slepoty v průběhu obrovskobuněčné vaskulitidy je různý; může se objevit již na počátku, ale také během týdnů a měsíců. Ztráta zraku může být uni- i bilaterální. Její výskyt se udává kolem 20 %.

U obrovskobuněčné arteritidy dochází často ke klaudikacím dolní čelisti; příčinou jsou cévní změny ve žvýkacích svalech; může být postižen také jazyk.

Neurologická symptomatologie se zjistí asi u 30 % nemocných obrovskobuněčnou vaskulitidou. Může vzniknout i na podkladě tranzitorní ischemické léze. Jde o mono- či polyneuropatie na horních i dolních končetinách. Hemiparézy či postižení mozkového kmene jsou způsobeny zúžením nebo okluzí karotické nebo vertebrobasilární arterie.

Asi v 10 % vzniká symptomatologie z afekce respiračního traktu. Projevuje se suchým nebo produktivním kašlem, pocitem suchého hrdla nebo chrapotem.

Klinické projevy postižení velkých arterií vaskulitidou se zjišťují v 10-15 % případů. Dochází ke klaudikacím horních končetin. Jsou slyšitelné šelesty nad karotickými, subklavikulárními, axilárními a brachiálními arteriemi. Puls na arteria carotis a na tepnách horní končetiny je oslabený nebo vymizelý. Přítomen bývá také Raynaudův fenomén. Na arteriografii se zjistí stenózy nebo okluze, střídající se s místy normálního nálezu na cévách a místy s rozšířeným cévním lumen. Postiženy jsou karotické, subklavikulární, axilární a brachiální arterie. Vznik aneuryzmatu hrudní aorty a jeho disekce jsou pozdní komplikací (až po 7 letech). Toto aneuryzma se zjistí u obrovskobuněčné arteritidy až 17x častěji než u nemocných bez této vaskulitidy. Angina pectoris, srdeční infarkt a kongestivní srdeční slabost jako následek vaskulitidy koronárních arterií jsou řídkými komplikacemi obrovskobuněčné arteritidy.

Takayasuova arteritida (TA)

Jde o granulomatózní zánět aorty (AO) a jejích hlavních větví. Postihuje častěji ženy mladší 40 let. Maximum anatomických změn se zjistí v oblouku AO a z něho odstupujících arterií. Postiženy mohou být také plicní arterie, abdominální AO a její větve, především proximální mesaraické a renální arterie.

Jak vyplývá z možného rozsahu cévních lézí, může být klinický obraz TA pestrý. Je dělen do 2 fází: 1. povšechná zánětlivá symptomatologie včetně artralgií až artritid a myalgií bez známek cévního postižení (prevaskulitická fáze), 2. okluzivní fáze. Vznikají symptomy podmíněné stenózami. K nim patří klaudikace končetin (především horních, méně dolních), steal syndrom; častá je také insuficience aortální chlopně, která si může vyžádat náhradu chlopně. Vaskulitidou bývají také postižena proximální ústí koronárních tepen. Při biopsii myokardu byla prokázána často myokarditida. Může dojít k srdečnímu selhání. Ke klinickému obrazu patří šelesty nad velkými arteriemi a jejich bolestivost, rozdíly v hodnotách P a TK na končetinách, především horních.

Byly prokázány mnohočetné stenózy renální arterie s následným ischemickým postižením ledvin. Méně častý je vznik glomerulonefritidy, nejčastěji mesangioproliferativní, případně i srpkovité. Byla opakovaně popsána také amyloidóza ledvin. Ischemie ledvin má za následek arteriální hypertenzi.

Postižení plicních tepen se udává až v 50 % případů. Změny se nacházejí v arteriích velkého a středního kalibru. Vzniká mírná až středně závažná plicní hypertenze.

Změny mesenterických arterií mají za následek abdominální symptomatologii.

U TA se setkáváme také s kožní symptomatologií. Nejčastějším projevem je erythema nodosum, méně častá je urtika vyvolaná hypokomplementickou vaskulitidou a pyoderma gangrenosum.

Kritéria ACR z r. 1990 pro TA: 1. k první manifestaci onemocnění dojde před 40. rokem života, 2. klaudikace končetin, 3. oslabený puls na arteria brachialis, 4. pulsová diference mezi oběma pažemi větší než 10 mm Hg, 5. šelesty nad arteria subclavia a nad Ao, 6. průkaz stenóz při arteriografii. Ke stanovení diagnózy jsou nutná 3 z 6 kritérií (senzitivita 90,5 %, specificita 97,8 %).

Literatura – K problematice vaskulitid – 1.–3. část

1. Chakravarty, K., Scott, D.G.I.: Systemic vasculitis. EULAR, 21, 1992, č. 4, s. 109-123.

2. Chakravarty, K.: Mortality in systemic vasculitis. EULAR – Rheumatology in Europe, 25, 1996, č. 1, s. 4.

3. Bečvář, R., Pavelka, K. a kol.: Nové koncepce v patogenezi a terapii vaskulitid. ALTER, 1996, s. 105-113.
4. Bečvář, R., Tesař, R., Rychlík, I.: Vaskulitidy. Medprint, 1994.
5. Valenta, R.M., Hall, S., O'Duffy, J.D. a ost.: Vasculitis and Related Disorders. Textbook of Rheumatology, W.B. Saunders Comp., 5. vyd., vol. 2, 1997, s. 1080-1120.
6. Hunder, G.G.: Gigant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. Textbook of Rheumatology, W.B.Saunders Comp., 5. vyd., vol. 2, 1997, s. 1123-1130.
7. Gross, W.L.: Primär-systematische Vaskulitiden, Teil I: Allgemeine Übersicht. Internist, 40, 1999, s. 779-794.
8. Gross, W.L.: Primär-systemische Vaskulitiden, Teil II: Krankheitsbild. Internist, 40, 1999, s. 951-968.
9. Gross, W.L.: Primär-systemische Vaskulitiden, Teil III: Pathogenese und Therapie. Internist, 40, 1999, s. 1194-1215.
10. Nitzsche, S., Wagner, U., Seidel, W. a ost.: Entzündungsmechanismen bei rheumatoider Vaskulitis und Riesenzellarteriitis. Internist, 40, 1999, s. 922-929.
11. de Groot, K., Haubitz, M., Haller, H.: ANCA-assozierte Vaskulitiden, Neue Konzepte und Strategien in der Therapie. Internist, 41, 2000, s. 1112-1119.
12. Sorensen, S.F., Slot, O., Tvede, N. a ost.: A prospective study of vasculitis patients collected in five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. Ann.rheum.Dis., 58, 2000, č. 4, s. 478-482.
13. Schwarz-Eywill, M., Weiss, A., Unger, L. a ost.: Standardisierte Staginguntersuchung bei systemischen Vaskulitiden. Z.Rheum., 59, 2000, č. 3, s. 188-190.
14. Kühne, C., Bosselmann, H.F., Grone, H.J. a ost.: Koexistenz von mikroskopischer Polyangiitis und rheumatoider Arthritis. Z.Rheum., 57, 1998, č. 1, s. 27.
15. Aslangul-Castier, E., Papo, Th. a ost.: Systemic vasculitis with bilateral perirenal haemorrhage in chronic myelomonocytic leukaemia. Ann.rheum.Dis., 59, 2000, č. 5, s. 390-393.
16. Scott, D.G.: Systemic vasculitis: epidemiology, classification and enviromental factors. Ann.rheum.Dis., 59, 2000, č. 3, s. 161-163.
17. Vitali, C., Ciancia, E., Galluzzo, E. a ost.: Gigant cell arteritis of the leg in a patient with hepatitis C virus infection. Ann.rheum.Dis., 56, 1997, č. 11, s. 697-698.

18. Büchner, N., Sanner, B., Tepel, M. a ost.: Akute Ischämie der Beine und rasch progrediertes Nierenversagen bei einer 39jährigen Patientin. *Internist*, 40, 1999, č. 5, s. 555-560.
19. Kono, H., Inokuma, S., Nakayama, H. a ost.: Pneumomediastinum in dermatomyositis: association with cutaneous vasculopathy. *Ann.rheum.Dis.*, 59, 2000, č. 5, s. 372-378.
20. Weiler, V., Redtenbacher, S., Bancher, C. a ost.: Concurrence of sarcoidosis and aortitis: case report and review of the literature. *Ann.rheum.Dis.*, 59, 2000, č. 11, s. 850-853.
21. Luisiri, Ph., Lance, N.J., Curran, J.J.: Wegener's granulomatosis in pregnancy. *Arthr. and Rheum.*, 40, 1997, č. 7, s. 1354-1360.
22. Jinnah, H.A., Dixon, A., Brat, D.J. a ost.: Chronic meningitis with cranial neuropathies in Wegener's granulomatosis. *Arthr. and Rheum.*, 40, 1997, č. 3, s. 573-577.
23. Madiedo, J.M.A., Murthy, A., Cortesr, D.A. a ost.: An unusual case of carcinoma polyarthritis with associated vasculitis. *Arthr. and Rheum.*, 40, 1997, č. 4, s. 779-782.
24. Glück, T., Straub, R.H., Schölmerich a ost.: Infektion und Vaskulitis. *Z.Rheum.*, 56, 1997, č. 3, s. 105-113.

K TERAPII PRIMÁRNÍCH SYSTÉMOVÝCH VASKULITID

Doc. MUDr. M. Kučera, CSc., Ing. P. Kratochvíl, CSc.,

Ing. R. Kalouš, CSc.

Primární systémové vaskulitidy (PSV) tvoří heterogenní skupinu. Léčba jednotlivých entit není jednotná.

Při volbě terapie je nutno brát v úvahu:

1. druh vaskulitidy (V.),
2. agresivitu V.,
3. rozsah orgánového postižení a jeho závažnost (životně důležité orgány),
4. prognostické faktory,
5. věk nemocných.

Terapie dělíme podle fáze V. na:

- I. indukční (dosažení remise); v akutní fázi,
- II. udržení remise; po odeznění akutní fáze,

III. při nezvladatelném nebo okluzemi komplikovaném průběhu.

I. Indukční terapie

A)

- V. s obvykle špatnou prognózou a vysokou agresivitou
- V. spojené s ANCA + Wegenerova granulomatóza (WG), mikroskopická polyangiitida (mPa), syndrom Churg-Straussové (CH-ST) a polyarteritida nodosa (PN): indikován Cyklofosfamid (CF) podle schémat:

1. Fauci schéma (CF per os),
2. NIH – standard (CF + kortikoidy),
3. Austin schéma (CF i.v., s převahou V. renální)

B)

Fudroyantní V., zejména s rychle progredující, event. srpkovitou glomerulonefritidou: CV + další imunopresiva, event. plazmaferéza, imunoabsorpce imunoglobuliny i.v. (IVIG) a další.

U WG a CH-ST při zánětu HDC podávat cotrimoxazol (ne s MTX: snižuje se eliminace MTX).

C)

V. s méně agresivním průběhem: cyklosporin A (CyA), MTX, azathioprin (AZA) – samostatně nebo v kombinaci (event. s nízkými dávkami CF).

II. Terapie v remisi

k jejímu udržení: viz odstavec I. C) (lehčí formy V.)

U PSV, u nichž se v patogenezi uplatňuje pravděpodobně virová infekce (polyarteritida nodosa – hepatitida typu B, kryoglobulinová V. – hepatitida typu C), možno zkusit k vyvolání remise interferon alfa a virostatika.

U temporální arteritidy (TEA) a Takayasuovy arteritidy (TA) se doporučuje léčba kortikoidy. V některých případech je vhodné přidat CyA, MTX či AZA. Zcela ojediněle je zmiňována nutnost aplikovat spolu s kortikoidy CF (podle Fauci schématu).

V období remisí V. se špatnou prognózou mají být nemocní řádně instruováni, aby se naučili se svou chorobou žít, dodržovali přesně

léčbu a termíny kontrol, event. aby včas upozornili na počínající recidivu. Vedle pravidelných lékařských kontrol je u některých pacientů vhodná spolupráce s psychologem.

Protože terapie PSV je spojena s aplikací rizikových léků, pokládáme za vhodné připomenout nejzávažnější možné komplikace a zhodnotit jednotlivá imunosupresiva z tohoto hlediska.

Cyklofosamid: leukopenie, myelodysplastický syndrom, hemoragická cystitida, Ca močového měchýře, infekce (významně zvýšené nebezpečí komplikací), sterilita, teratogenní vliv, alopecie, gastrointestinální potíže.

Metotrexát: pneumonitida, leukopenie, vzestup aminotransferáz, infekční komplikace, teratogenní působení, stomatitida, exantém, gastrointestinální potíže.

Azathioprin: leukopenie, vzestup transamináz, infekční komplikace, horečka, nevolnost, gastrointestinální potíže, exantém.

Cyklosporin A:

Pro svůj významný imunosupresivní efekt je již více než 10 let aplikován v onkologii, a to k zabránění rejekce transplantovaných orgánů. Jeho indikace se v posledních 10 letech rozšiřují na další choroby s poruchami imunity. V cizí literatuře byla publikována na tato témata řada prací, v poslední době je i v našem zdravotnictví tento lék využíván, zatím hlavně u revmatoidní a psoriatické artritidy a

systémového lupus erythematoses. Jeho aplikace u PSV se jeví jako vhodná.

Jde o poměrně silné imunosupresivum specificky cílené k zamezení patologicky zvýšené aktivity T lymfocytů, a tím k zabránění exprese zánětlivého cytokinu interleukinu 2 a jeho receptorů IL-2/V i dalších prozánětlivých cytokinů. Na rozdíl od ostatních imunosupresiv nepůsobí cytotoxicky a jeho efekt je reverzibilní. Déle brzdí chemotaxi leukocytů a makrofágů, a tím omezuje nebezpečí vzniku infekčních komplikací (rozdíl proti cytostatikům).

Možné významnější komplikace: nefrotoxicita (spasmus aferentních renálních arteriol s následnou ledvinnou hypoxií a snížením glomerulární filtrace, poškození tubulů), arteriální hypertenze. Méně významné: gingivitida, tremor, cefalea, gynekomastie, hypertrichóza, alergické kožní reakce a další. Komplikace dobře reagují na úpravu terapie, takže k výraznějšímu poškození nemocných při pravidelných laboratorních kontrolách nedochází. Arteriální hypertenze většinou reaguje dobře na hypotenziva. U těžších forem PSA se CyA uplatní k vyvolání remise v kombinaci s jemnými supresivy, zvl. je-li aplikace cyklofosfamidu nevhodná. Jsou také příznivé reference o léčebném efektu samotného CyA u lehčí formy Wegenerovy granulomatózy, Behcetovy choroby a revmatoidní vaskulitidy. Převažuje uplatnění CyA v období remise za účelem jejího udržení.

Dalšími významnými imunosupresivními léky, které by mohly být užity v terapii PSV, jsou preparáty, zaměřené proti TNF2. Patří sem protilátky proti TNF2 infliximab-prep. Remicade, D₂E₇ a aplikace receptorů pro TNF2 (etanercept-prep. Enbrel).

Infliximab jsou humanizované myší protilátky proti TNF. Podle nám dostupné literatury se připravuje pilotní studie u nemocných s V. spojenými s výskytem ANCA. Předpokládá se jejich využití za účelem snížení rizik cyklofosfamidu. Ten by se aplikoval v nižších dávkách spolu s infliximabem a kortikoidy - D₂E₇ obsahuje lidské protilátky proti TNF.

Etanercept

Receptory TNF, obsažené v tomto preparátu, naváží TNF, a tím zablokují jeho působení. Etanercept byl studován v jedné americké

pilotní studii u nemocných s Wegenerovou granulomatózou v kombinaci s cyklofosfamidem, kortikoidy a nízkými dávkami MTX. V současné době probíhá multicentrická randomizovaná, dvojslepá, placebem kontrolovaná studie aplikace Etanerceptu u Wegenerovy granulomatózy.

I když se Infliximab a Etanercept v terapii některých vaskulitid osvědčí, bude širšímu využití těchto preparátů zřejmě bránit jejich cena.

Mycofenolát (MF) a jeho účinnější derivát Mofetil (MMF)

jsou rovněž studovány v léčbě V. MF je selektivní inhibitor eukariotické inosinmonofosfátdehydrogenázy. Na tuto látkovu přeměnu jsou odkázány především T a B lymfocyty. MMF působí na tyto buňky selektivně. Dále brzdí další imunopatogenní jevy, např. exprese adhezivních molekul. Byl zkoušen Nowakem a spol. u 11 nemocných s V. s pozitivním nálezem ANCA. Remise, dosažená předchozí aplikací cyklofosfamidu, se při podávání MMF udržela déle než 15 měsíců. Předpokládá se slabší léčebný efekt ve srovnání s cyklofosfamidem. MMF by mohl být účinný také u Takayasuovy arteritidy, když terapie kortikoidy, event. i s MTX, nemá dostatečný léčebný efekt.

Leflunomid (LF)

je derivát isoxazolu. Není strukturálně blízký žádnému známému imunomodulans. Jeho léčebné působení spočívá v selektivní blokáde mitochondriální dihydrooratdehydrogenázy. Tento efekt je reverzibilní. Následný deficit uridinmonofosfátů působí zástavu vývoje lymfocytů ve fázi G 1. Postiženy jsou především imunokompetentní lymfocyty. Jsou známy výsledky otevřené studie u 20 nemocných s Wegenerovou granulomatózou. LF byl spolu s kortikoidy aplikován k udržení remise. Po roce přetrvávala WG v remisi u 18 pacientů. Dávky kortikoidů bylo u nich možno snížit.

Současné výsledky léčby V. nejsou zdaleka uspokojivé. Zatím nejvýznamnějším úspěchem je dosažení dlouhodobé remise a prodloužení délky života.

Farmaka, která jsou schopna toho dosáhnout, jsou spojena s významnými riziky časných i pozdních komplikací (vznik malignity).

Cílem současných snah je zlepšit tuto situaci a připravit takové imunosupresivum či imunomodulans, které by bylo: a) co nejúčinnější a b) nejméně rizikové.

Zatím nejúčinnějším lékem v terapii V. je cyklofosfamid, ale s vysokým rizikem komplikací. Protože jak se zdá, není v dohledu imunosupresivum s vyšším léčebným efektem, stálo by jistě za úvahu aplikovat nižší dávky cyklofosfamidu v kombinaci s dalšími, „šetrnějšími“ imunomodulancii. Poměrné „šetrnosti“ se zdají odpovídat cyklosporin A a mycofenolát.