

# REFERÁTOVÝ VÝBĚR Z REVMATOLOGIE č. 4/2002

**Odborný redaktor: Prof. MUDr. Robert Bardfeld, CSc.**

**Vydává: Národní lékařská knihovna,  
Sokolská 54, 121 32 Praha 2  
ISSN 0034-2882  
Svazek 42**

**Literární a technická redakce: publikační oddělení NLK  
tel. 296 181 802**

**Do čísla 4/2002 přispěli: Doc. MUDr. M. Kučera, CSc.  
RNDr. J. Šťovíčková  
MUDr. V. Vavrdová  
MUDr. M. Bečvářová**

## **Seznam excerpovaných časopisů**

Matrix Biology  
Zeitschrift für Rheumatologie

Matrix Biology  
Z.Rheum.

### **Obsah:**

Referáty ze zahraniční literatury  
Přehledné články

### **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

## **R E F E R Á T Y**

### **D. LABORATORNÍ VÝSLEDKY**

#### **1. Imunologie, sérologie**

**47 CSERNOK, E., REICHEL, P., GROSS, W.L.: Nové aspekty antineutrofilních protilátek cytoplazmatických (ANCA)**

**v diagnostice vaskulitid.** /Neue Aspekte der antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) Diagnostik bei Vaskulitiden./ *Z.Rheum.*, 61, 2002, č. 4, s. 367-37.

Zánětlivá onemocnění cév (vaskulitidy) se projevují rozmanitou symptomatologií a různým průběhem. Jako vaskulitidy spojené s výskytem ANCA lze označit podskupinu primárních systémových vaskulitid, a to Wegenerovu granulomatózu (W), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a syndrom Churg-Straussové (CSS).

Nejdůležitější klinické symptomy těchto onemocnění spočívají v nedostatečném zásobování orgánů krví, vznikají cévní aneuryzmata a krvácení jako důsledek porušené cévní stěny. V diagnostice těchto cévních lézí se v poslední době uplatňuje vedle klinické a histologické symptomatologie také imunoserologická diagnostika, v posledních 20 letech také stanovení ANCA.

Pod pojem ANCA se řadí protilátky, zaměřené proti součástem cytoplazmy neutrofilů a monocytů. Takováto skupina protilátek není pro vaskulitidy specifická. Zjistí se také u dalších zánětlivých revmatických syndromů, chronických zánětlivých střevních onemocnění, chronických onemocnění a infekcí.

Řada klinických studií prokázala, že ANCA, specificky zaměřené proti cytoplasmě neutrofilů (C-ANCA) s proteinázou 3 (PR 3), jsou vysoce specifické pro Wegenerovu granulomatózu, a ANCA s reaktivitou myeloperoxidázy (P-ANCA), imunologicky zaměřené proti perinukleární části neutrofilů, jsou specifické pro mikroskopickou polyangiitidu.

Na základě šetření z poslední doby lze soudit, že PR3 ANCA a MOP ANCA jsou významnými faktory v patogenezi Wegenerovy granulomatózy a mikroskopické polyangiitidy.

V závěru uvádějí autoři pro praxi: v počáteční fázi se nemusí ANCA prokázat; vzestup těchto protilátek v průběhu remise vaskulitidy značí nebezpečí recidivy.

ANCA jsou potvrzením diagnózy stanovené histologickým vyšetřením.

*Kučera*

### **3. Biochemie**

48 MUNTEANU, S.E., ILIC, M.Z., HANDLEY, C.J.: **Vysoce sulfatované glykosaminoglykany inhibují degradaci agrekanu agrekanázou ve tkáňových kulturách hovězích kloubních chrupavek.** /Highly sulphated glycosaminoglycans inhibit aggrecanase degradation of aggrecan by bovine articular cartilage explant cultures./ *Matrix Biology*, 21, 2002, č. 5, s. 429-440.

Kloubní chrupavka je tvořena extracelulární matrix, která je syntetizována a udržována chondrocyty, jedinou buněčnou populací chrupavky. Agrekan je nejhojněji zastoupený proteoglykan v kloubní chrupavkové matrix a dává jí schopnost odolávat kompresi. Při kloubních chorobách, které jsou doprovázeny destrukcí chrupavky, je agrekan jednou z prvních komponent, která se z chrupavky ztrácí. To je spojeno se zhoršováním schopnosti chrupavky snášet zatížení. Bylo prokázáno, že ztrátu agrekanu způsobuje štěpení tzv. core proteinu agrekanu specifickými agrekanázami. Ty štěpí core protein na pět specifických místech – jedno je v interglobulární doméně a čtyři v doméně, na kterou se vážou chondroitinsulfátové zbytky. Tyto agrekanázy patří do rodiny ADAMTS, tj. disintegrinmetaloproteinázy s trombospondinovou doménou.

Autoři tohoto sdělení pozorovali, že vysoce sulfatovaný polysacharid kalcium pentosan sulfát (CaPPS) inhibuje agrekanázovou aktivitu přítomnou v tkáňových kulturách kloubní chrupavky stimulované kyselinou retinovou nebo v kondiciovaných médiích tkáňové kultury z kloubního pouzdra. Aby objasnili mechanismus regulace agrekanázové aktivity, systematicky studovali vliv sulfatovaných glykosaminoglykanů (GAG) heparan sulfátu, heparinu, chondroitin-4 sulfátu, chondroitin-6 sulfátu, dermatan sulfátu a keratan sulfátu na degradaci agrekanu v kulturách hovězích chrupavkových explantů stimulovaných kyselinou retinovou ( $10^{-6}$  mol/l) nebo rekombinantním lidským IL-1 $\alpha$  (40 ng/ml). Chrupavkové explanty kultivovali v DMEM s přidavkem 20 % telecího séra 5 dní a pak je značili buď  $[^{35}\text{S}]$ -sulfátem nebo  $[^3\text{H}]$ -serinem. Chrupavku pak kultivovali dalších 7 dní v DMEM s přidavkem 20 % telecího séra a kyselinou retinovou nebo rhIL-1 $\alpha$  za přítomnosti 0, 10, 100 nebo 1000  $\mu\text{g/ml}$  jednotlivých sulfatovaných GAG nebo 10  $\mu\text{g/ml}$  CaPPS. V alikvotech chrupavky pak sledovali úbytek agrekanu v závislosti na době kultivace a koncentraci sulfatovaných GAG. Zjistili, že heparin, heparan sulfát a CaPPS snižují úbytek agrekanu v závislosti na

koncentraci, ale chondroitin-4-sulfát, chondroitin-6 sulfát, dermatan sulfát a keratan sulfát nikoliv. Ztrátu agrekanu nejúčinněji inhiboval CaPPS, pak heparin a nakonec heparan sulfát. Možnost, že uvedené látky ovlivňují metabolickou aktivitu chondrocytů, vyloučili, neboť v kulturách s jejich přítomností nenalezli signifikantní rozdíly v produkci laktátu ani v inkorporaci [<sup>35</sup>S]-sulfátu nebo [<sup>3</sup>H]-serinu. Přímý inhibiční účinek sulfatovaných GAG na agrekanázovou aktivitu demonstrovali na kondiciovaném médiu tkáňových kultur z explantů kloubního pouzdra. Toto médium štěpilo monomer agrekanu na 5 fragmentů, jejich N-koncové pořadí aminokyselin odpovídalo známým štěpným místům specifickým pro agrekanázy. Toto štěpení bylo inhibováno přítomností CaPPS, heparinem a heparan sulfátem a síla inhibičního efektu měla stejný trend jako při inhibici úbytku agrekanu z chrupavky. Tato studie ukázala, že stupeň sulfatace GAG je klíčovým faktorem pro jejich inhibiční účinek na agrekanázy. To naznačuje, že inhibiční účinek je výsledkem elektrostatických interakcí, které zprostředkovávají vazbu GAG na agrekanázy. Proto také inhibiční účinek klesá s klesající hustotou sulfátových zbytků v molekule GAG. Polysulfatované GAG se vážou na trombospondinovou doménu (TSP-1) agrekanáz a tím brání vazbě této domény na postranní GAG řetězce agrekanu. Jak bylo prokázáno již dříve, vazba TSP-1 na postranní GAG řetězce agrekanu je nezbytnou podmínkou pro aktivitu agrekanáz. Inhibiční účinek CaPPS, heparinu a heparan sulfátu může též spočívat v jejich schopnosti vázat zinečnaté ionty a tím deaktivovat přímo katalytickou doménu. Bylo však také prokázáno, že CaPPS, heparin a heparan sulfát, ale nikoliv chondroitin-4 a -6 sulfát, mají schopnost se vázat na mezenchymální buňky prostřednictvím vysokoafinitních receptorů a jsou těmito buňkami internalizovány a translokovány do jádra, kde regulují transkripci. Je tedy možné, že tyto vysoce sulfatované glykosaminoglykany působí nejen na aktivitu, ale také na neosyntézu agrekanáz.

*Šťovíčková*

## **E. TERAPIE**

### **12. Jiné**

49 KALDEN, J.R., LOCHS, H., WOLLHEIM, H.: **Remicade v léčbě revmatoidní artritidy a m. Crohn – žádný důvod k panice.**

/Remicade in der Therapie der rheumatoiden Arthritis und des morbus Crohn – kein Grund zur Panik./ *Z.Rheum.*, 61, 2002, č. 4, s. 466-468.

Z rozhodnutí Evropského úřadu pro povolování aplikace léků (EMA) byly v NSR změněny indikace k užití Remicade (infiximab). Došlo k tomu na základě hlášení o 202 smrtelných případech při aplikaci tohoto léku, a to v období od r. 1998 do poloviny r. 2001. V 50 % šlo o infekce.

V NSR bylo do konce roku 2001 hlášeno 29 úmrtí v souvislosti s Remicade (R). Z toho 12 takto zemřelých trpělo revmatoidní artritidou (RA), 7 m. Crohn, 10 bylo léčeno z jiných indikací (7 pro štěp – hostitel po transplantacích kostní dřeně).

Byla analyzována možná kauzální spojitost úmrtí s aplikací Remicade. U 16 s RA, jednoho nemocného s m. Crohn a osob s dalšími indikacemi nebylo možno, vzhledem k časovým souvislostem, spojitost s léčbou Remicade vyloučit. U 16 šlo o pokročilá onemocnění, u části bylo významné onemocnění kardiovaskulárního aparátu. Před nasazením R byli všichni dlouhodobě léčeni NSA, kortikoidy a imunosupresivy. Hlášení o smrtelných komplikacích většinou nepocházela z vysoce kvalifikovaných center.

Na základě uvedených zjištění se doporučuje:

1. u m. Crohn aplikovat R jako monoterapii, u RA možná doporučovaná kombinace s MTX;
2. u m. Crohn léčit R až po selhání ostatní terapie;
3. léčbu R by měli provádět zkušení lékaři – specialisté; nutné pečlivé sledování vznikajících nežádoucích účinků a přihlídnout k předchozí léčbě;
4. u nemocných s těžkou kardiální nedostatečností (III. a IV. st. dle NYHA) maximální opatrnost při této terapii.

*Kučera*

50 ANTONI, C.: **Vznik tuberkulózy při léčbě protilátkami proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa - infiximabem.** /Aufreten von Tuberkuloseerkrankungen unter Therapie mit dem Tumor Nekrose Faktor alfa neutralisierenden Antikörper Infiximab./ *Z.Rheum.*, 61, 2002, č. 4, s. 464-465.

Infliximab (Remicade) jsou lidské protilátky proti TNF-alfa. Jsou aplikovány u nemocných s revmatoidní artritidou (RA) a u Crohnovy choroby (Cr). Do května 2001 byl celosvětově aplikován infliximab u 147 000 nemocných.

K 29. květnu 2001 bylo u MedWatch systému (Amerikan Food and Drug Organisation) hlášeno 70 nemocných léčených infliximabem, kteří onemocněli tuberkulózou. U 45 k tomu došlo po maximálně 3 infuzích tohoto léku.

Věk nemocných byl v průměru 47 roků (18-83 roků). 47 bylo léčeno pro RA, 5 pro jiné zánětlivé revmatické onemocnění kloubů, 18 pro m. Crohn. 55 pacientů dostávalo před aplikací infliximabu jedno nebo více jiných imunosupresiv. U 56 % šlo o extrapulmonální tbc, ve 24 % o diseminovanou formu. U extrapulmonálních manifestací se jednalo o postižení lymfatických uzlin, peritonea, pleury, 1x o postižení obratlů, břicha, meningů, kostí, genitálu a močového měchýře. 2 z těchto postižených tuberkulózní komplikací udali kontakt s tuberkulózními osobami (nemocnými s tbc), 8 uvedlo tbc v anamnéze. Většina pocházela ze zemí s nízkým výskytem tbc (91 %). Ve 2 různých sestavách, publikovaných dvěma autory, se tbc vyskytla při aplikaci infliximabu u 24 nemocných ze 100 000 (v první sestavě) a ve druhé v 6,2 na 100 000 za 1 rok.

U všech osob se vzniklou tbc v průběhu léčby infliximabem byla jeho aplikace přerušena a zahájena antituberkulózní terapie. 12 zemřelo; 4 úmrtí byla způsobena přímo tbc infekcí. Jeden pacient onemocněl za 7 týdnů po aplikaci infuze s infliximabem.

Autoři uvádějí také údaje o výskytu tbc komplikace u nemocných, u nichž byl aplikován etanercept (Embrel). Jde o látku, která váže – neutralizuje volný TNF. Ve stejném období (ve kterém byl posuzován výskyt tbc při podávání infliximabu) byla hlášena tbc jen u 9 ze 120 000 nemocných léčených etanerceptem. Rozdíl vysvětlují autoři rozdílným mechanismem neutralizace TNF. Infliximab se váže silněji a déle na buňky, které exprimují TNF, a může vést k jejich lýze. Za druhé možné vysvětlení pokládají autoři skutečnost, že infliximab je v Evropě častěji podáván než etanercept a většina hlášení o tbc komplikacích pochází z evropských zemí.

*Kučera*

# PŘEHLEDNÉ ČLÁNKY

## PARANEOPLASTICKÉ REVMAICKÉ SYNDROMY

*Atestační práce*

*MUDr. Věra Vavrdová*

*III. interní klinika FN Olomouc*

### **Obsah práce:**

#### **1.0 Souhrn**

#### **2.0 Úvod**

#### **3.0 Mechanismy vzniku muskuloskeletálních syndromů u nádorových procesů**

#### **4.0 Klasifikace revmatických syndromů asociovaných s nádorovými stavy**

#### **5.0 Paraneoplastické revmatické syndromy**

##### 5.1 Kloubní

5.1.1 Hypertrofická osteoartropatie

5.1.2 Karcinomatózní artritida

5.1.3 Amyloidová artritida

5.1.4 Sekundární dna

##### 5.2 Svalové

5.2.1 Dermatomyozitida a polymyozitida

5.2.2 Lambert–Eatonova myastenien

##### 5.3 Kožní

5.3.1 Palmární fascitida – polyartritida

5.3.2 Panikulitida – artritida

5.3.3 Erythema nodosum

5.3.4 Eozinofilní fascitida

5.3.5 Neutrofilní dermatózy

5.3.5.1 Sweetův syndrom

5.3.5.2 Pyoderma gangrenosum

5.3.6 „Scleroderma-like“ syndrom

##### 5.4 Vaskulární

5.4.1 Vaskulitida

5.4.2 Digitální nekróza

5.4.3 Raynaudův syndrom

5.4.4 Erytromelalgie

##### 5.5 Smíšené

- 5.5.1 Algodystrofický syndrom
- 5.5.2 Jaccoudova artropatie
- 5.5.3 „Lupus-like“ syndrom
- 5.5.4 Relabující polychondritida
- 5.5.5. Multicentrická retikulohistiocytóza
- 5.5.6 Onkogenní osteomalacie
- 5.5.7 Polymyalgia rheumatica a arteritis temporalis

## **6.0 Závěr**

## **7.0 Tabulky**

## **8.0 Literatura**

### **Paraneoplastické revmatické syndromy**

#### **1. SOUHRN**

Maligní nádory mohou být provázeny paraneoplastickými revmatickými syndromy, které vznikají bez přímé invaze nádorových buněk do tkání a jsou způsobeny humorálními mediátory. Těchto syndromů byla popsána celá řada – mezi nejčastější patří hypertrofická osteoartropatie, karcinomatózní polyartritida, dermatomyozitida a paraneoplastická vaskulitida. Vzácněji se vyskytují fascitida, panikulitida, Raynaudův syndrom, digitální gangréna, erytromelalgie, Lambert-Eatonova myastenie a další. Seznam revmatických syndromů spojených s malignitami se stále rozšiřuje a nově sem jsou řazeny rovněž benigní edematózní polysynovitida, neutrofilní dermatózy, osteomalacie a antifosfolipidový syndrom. Muskuloskeletální příznaky se mohou objevit současně, před či po stanovení diagnózy nádoru a mohou rovněž předpovídat jeho rekurenci. Klinický průběh obvykle kopíruje průběh primárního nádoru, jehož léčba často vede k vymizení revmatických příznaků. Rvematická manifestace může upozornit na skrytý tumor a umožnit jeho včasnou detekci a zahájení terapie.

Následující článek podává přehled paraneoplastických revmatických syndromů a zabývá se mechanismy jejich vzniku, klinickým obrazem a terapií.

#### **2. ÚVOD**

Vztah nádorových a revmatických onemocnění je komplexní. V průběhu nádorového onemocnění může dojít paraneoplastickým

mechanismem k rozvoji revmatických syndromů. Cytostatická a imunomodulační protinádorová terapie může vést ke vzniku autoimunitního stavu spojeného s revmatickými symptomy. Na druhé straně revmatická zánětlivá onemocnění mohou být v pozdějším průběhu komplikována neoplastickým procesem. Riziko vzniku neoplazie dále zvyšuje imunosupresivní či radiační terapie revmatických chorob (1-7).

### **3. MECHANISMY VZNIKU MUSKULOSKELETÁLNÍCH SYNDROMŮ U NÁDOROVÝCH CHOROB**

Mechanismy vzniku muskuloskeletálních symptomů u nádorových onemocnění zahrnují:

#### **1) Přímé mechanismy**

Dochází k přímé invazi buněk primárního či sekundárního metastatického nádoru do kosti, synovie, svalů. Lokální zánět synovie je způsoben prostřednictvím prozánětlivých cytokinů uvolněných nádorovými buňkami, aktivovanými makrofágy, lymfocyty a neutrofilů (1-5).

#### **2) Nepřímé paraneoplastické mechanismy**

Vznikají bez přímé invaze maligních buněk do tkáně. Jsou indukovány hormony, peptidy, autokrinními a parakrinními mediátory, autoprotilátkami a cytotoxickými leukocyty (3, 4, 5). Vysoce dediferencované tumory mohou uvolňovat parakrinní nebo autokrinní působky. Některé paraneoplastické mediátory jsou normálními buněčnými produkty secernovanými v nadbytku v důsledku velké nádorové masy. Jiné mohou vznikat následkem buněčné smrti nádorových buněk, které zanikají často jiným mechanismem než apoptózou – programovanou buněčnou smrtí. Během tohoto procesu může dojít k uvolňování autoantigenů. Tyto, díky porušení integrity bazální membrány při invazi nádoru, mohou přijít do kontaktu s imunitními buňkami a aktivovat je. Následně dochází ke vzniku cirkulujících protilátek či cytotoxických lymfocytů, které jsou toxické k nádoru i okolním buňkám a mohou poškozovat endoteliální, synoviální, epiteliální a mezenchymové buňky (6).

#### **3) Společný etiopatogenetický mechanismus pro vznik maligních i revmatických onemocnění**

Karcinomy se mohou objevit v pozdějších stadiích některých revmatických onemocnění jako důsledek imunitní dysregulace (8, 9, 10).

#### **4) Malignita jako komplikace léčby revmatických onemocnění**

Vznik nádorů v důsledku karcinogenního působení imunosupresivních léků nebo radioterapie (11, 12, 13).

#### **5) Revmatické syndromy jako komplikace nádorové terapie**

Aktivace autoimunity po cytostatické či imunomodulační léčbě (6).

### **4. KLASIFIKACE REVMATICKÝCH SYNDROMŮ ASOCIOVANÝCH S NÁDOROVÝMI STAVY**

Vztah nádorových a revmatických onemocnění lze schematicky rozdělit do několika skupin (tab. 1).

#### **1. Nádorové nemoci pohybového systému**

První skupinu tvoří nádorové nemoci postihující pohybový systém buď primárně, nebo sekundárně ve formě metastáz. Dále sem patří systémové manifestace hematologických neoplazií. Vznikají přímým postižením pohybového systému nádorovými buňkami (7).

#### **2. Paraneoplastické syndromy**

Druhou skupinou jsou paraneoplastické syndromy, kdy dochází k postižení bez přímé přítomnosti nádorových buněk v kloubech či svalech. Někdy může být obtížné přesné rozlišení projevů způsobených vlastní nádorovou nemocí skeletu a paraneoplastického postižení (5, 6, 7).

#### **3. Nádory u revmatických onemocnění**

Další skupinu tvoří nádory u nemocných se zánětlivými revmatickými chorobami. Některá tato onemocnění se mohou chovat jako „pre malignity“. K rozvoji nádoru může dojít po velmi dlouhém intervalu až 20 let, což kontrastuje s těsným časovým vztahem paraneoplastických syndromů k malignitě. Toto premaligní chování bylo s jistotou prokázáno u následujících onemocnění: revmatoidní artritida a primární Sjögrenův syndrom v asociaci s lymfoproliferativními nádory, dermatomyozitida v asociaci se solidními tumory, systémová sklerodemie v asociaci s karcinomem plic (8, 9, 10).

#### **4. Nádory po léčbě revmatických chorob**

Se zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění je spojena i terapie revmatických onemocnění immunosupresivními léky. Po léčbě azathioprinem byl prokázán vyšší výskyt lymfoproliferativních nádorů. Hematologické neoplazie se častěji vyskytují po terapii cyklofosfamidem, který rovněž zvyšuje riziko vzniku karcinomu kůže a močového měchýře (11). Naproti tomu u metotrexátu dosud žádná epidemiologická studie neprokázala vyšší riziko nádorových onemocnění (12). Rovněž u cyklosporinu při dávkách používaných v revmatologii není toto riziko zvýšeno, i když zatím nejsou k dispozici dlouhodobé studie (13). Pro zvýšení rizika vzniku zhoubných onemocnění krve tvorby byla téměř opuštěna radioterapie při ankylozující spondylitidě a refrakterní revmatoidní artritidě (5).

### **5. Revmatické syndromy po protinádorové terapii**

U nemocných se solidními nádory i hematologickými neoplastickými stavy léčených chemoterapií byl opakovaně zaznamenán rozvoj revmatologických projevů. V souvislosti s kombinovanou terapií cyklofosfamidem, metotrexátem a fluorouracilem byl po několika měsících pozorován vznik myalgií, artralgií, artritid a tenosynovitid. Podobné změny se také vyskytly krátce po zahájení léčby tamoxifenem. Raynaudův fenomén, digitální nekrózy či rozvoj „scleroderma-like“ syndromu byly pozorovány po terapii bleomycinem. Při vzniku se předpokládá aktivace autoimunitních mechanismů. K navození autoimunity může rovněž dojít po nádorové léčbě imunomodulačními léky interferonem-alfa a interleukinem-2 (10).

### **Tab. 1**

#### **Klasifikace revmatických syndromů asociovaných s nádory**

*(Caldwell 1993, Fam 2000)*

1. nádorové nemoci pohybového systému
- primární nádory synovie a kostí – benigní, maligní - systémové nádory se synoviální infiltrací – leukemie a maligní lymfomy - metastatické postižení skeletu
2. paraneoplastické syndromy
3. nádory u pre-existujících revmatických onemocnění

<ul style="list-style-type: none"> <li>- revmatoidní artritida (lymfomy, myelom)</li> <li>- Sjögrenův syndrom (lymfomy)</li> <li>- dermatomyozitida (solidní nádory)</li> <li>- systémová sklerodermie (karcinom plic)</li> </ul>
<b>4. nádory jako komplikace terapie revmatických chorob</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- imunosupresivní terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>cyklofosfamid – hematologické nádory, karcinom močového měchýře, karcinom kůže</li> <li>azathioprin – lymfomy</li> </ul> </li> <li>- radioterapie – hematologické neoplazie</li> </ul>
<b>5. revmatické projevy po protinádorové terapii</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- artralgie/artritida: cytostatika, tamoxifen, interleukin-2, interferon-alfa</li> <li>- Raynaudův syndrom: bleomycin, cisplatina</li> <li>- „scleroderma like“ syndrom: bleomycin</li> </ul>

## 5. PARANEOPLASTICKÉ REVMATICKÉ SYNDROMY

Jedná se o projevy nádorových onemocnění vznikající vzdáleně a nezávisle na primárním nádoru či jeho metastáze. Vznik je indukován humorálními působky. Možné mechanismy vzniku byly diskutovány podrobně výše. Vyskytují se u 10 % pacientů v době stanovení diagnózy tumoru a v průběhu onemocnění až u 50 %.

Z 1/3 jsou tvořeny projevy endokrinními, zbytek připadá na hematologické, neurologické a revmatologické příznaky. Mohou se vyvinout v průběhu nádorového onemocnění, před nebo po stanovení jeho diagnózy a mohou předcházet jeho objevení až o 2 roky. Průběh obvykle kopíruje průběh základního nádorového onemocnění a jeho úspěšná terapie vede k ústupu revmatických projevů (6, 7).

Revmatická manifestace může upozornit na nepoznaný tumor, především při přítomnosti následujících symptomů:

- rychlý začátek a atypický průběh zánětlivé artritidy,
- paličkovité prsty či difuzní kostní bolest u nemocných starších 50 let,
- chronická kožní vaskulitida, refrakterní fascitida,

- rychle progredující dermatomyozitida,
- Raynaudův fenomén nebo rychle progredující gangréna prstů neodpovídající na vazodilatační terapii,
- Lambert-Eatonova myastenie.

Podezření lze vyslovit na základě určitých anamnestických a klinických rysů (tab. 2), ale definitivní diagnózu lze stanovit až po rozpoznání nádoru.

## **Tab. 2**

### **Společné rysy paraneoplastických revmatických syndromů**

*(Fam 2000)*

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- osobní či rodinná anamnéza nádorového procesu, expozice karcinogenům</li> <li>- pozdní začátek příznaků – nad 50 let</li> <li>- převažující celkové příznaky: horečka, únava, váhový úbytek</li> <li>- rychlý začátek a netypický průběh</li> <li>- časový vztah mezi začátkem paraneoplastických symptomů a nádorového onemocnění</li> <li>- nepřítomnost metastáz v kostech či kloubech</li> <li>- negativní revmatoidní faktor, negativní vyšetření kultivace a krystalů v synoviální tekutině</li> <li>- špatná odpověď na konvenční terapii</li> <li>- zlepšení symptomů při úspěšné terapii nádoru</li> <li>- nové objevení paraneoplastických symptomů s rekurencí nádoru</li> </ul> |
|--|

Klasifikace paraneoplastických revmatických syndromů vychází z klinického obrazu (tab. 3).

## **Tab. 3**

### **Klasifikace paraneoplastických revmatologických syndromů**

*(Fam 2000)*

<b>1. kloubní</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypertrofická osteoartropatie</li> <li>- karcinomatózní polyartritida</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- amyloidová artritida</li> <li>- sekundární dna</li> </ul>
<b>2. svalové</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- dermatomyozitida a polymyozitida</li> <li>- Lambert-Eatonova myastenienie</li> </ul>
<b>3. kožní</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- palmární fascitida a artritida</li> <li>- panikulitida s artritidou</li> <li>- nodózní erytém</li> <li>- eozinofilní fascitida</li> <li>- neutrofilní dermatózy – Sweetův syndrom a gangrenózní pyodermie</li> <li>- „scleroderma-like“ syndrom</li> </ul>
<b>4. cévní</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- paraneoplastická vaskulitida</li> <li>- Raynaudův syndrom a gangréna prstů</li> <li>- erytromelalgie</li> </ul>
<b>5. smíšené</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- syndrom reflexní sympatické dystrofie (algodystrofický syndrom)</li> <li>- Jaccoudova artropatie</li> <li>- „lupus like“ syndrom</li> <li>- relabující polychondritida</li> <li>- multicentrická retikulohistiocytóza</li> <li>- onkogenní osteomalacie</li> <li>- revmatická polymyalgie a temporální arteritida</li> </ul>

## **5.1 Kloubní paraneoplastické revmatické syndromy**

### **5.1.1 Hypertrofická osteoartropatie (HOA)**

Může se vyskytovat ve 2 formách:

- 1) primární, která je nejčastěji dědičná, příznaky se objevují již v dětství,
- 2) sekundární, kdy je přítomno jiné vyvolávající onemocnění. Tím může být onemocnění plic (nádory, chronické záněty, fibróza), kardiovaskulární (endokarditida, cyanotické srdeční vady), gastrointestinální (nádory, infekce, cirhóza jater). Nejčastější je HOA u stavů s nitrohruční patologií vedoucích k rozvoji hypoxemie či

uvolnění nádorových růstových působků (14, 15). Jedná se o nejčastější paraneoplastický revmatický syndrom (5).

**Etiopatogeneze.** Existuje několik teorií. Neurogenní teorie vychází z poznatku, že periferní vagotomie na straně nádoru i bez jeho odstranění vede k oboustrannému ústupu příznaků. Humorální teorie přičítá zásadní roli přítomnosti růstových faktorů, jež jsou normálně inaktivované v plicích, v systémové cirkulaci. Tyto faktory vedou k místní vaskulární proliferaci spojené s aktivací destiček a endoteliálních buněk s následným uvolněním dalších cytokinů. Dochází ke vzniku edému a depozici fibrinu v měkkých tkáních a rozvoji arterio-venózních anastomóz. Centrální úloha je přičítána cytokinu VEGF („vascular endothelial growth factor“), který vzniká při hypoxii medie a je produkován také nádorovými buňkami a aktivovanými megakaryocyty a trombocyty. Působí na endoteliální buňky jako angiogenní faktor (16).

**Klinický obraz.** Onemocnění charakterizuje klinická trias:

a) artropatie, b) paličkovité prsty na rukou či nohou, c) periostitida distálních částí dlouhých kostí.

ad a) Závažnost artropatie může kolísat od mírné artralgie až po polyartritidu. Často postihuje kolena, hlezna, lokty, zápěstí, metakarpofalangeální (MCP) a proximální interfalangeální (PIP) klouby, je symetrická a bolestivá, někdy spojena s kloubní ztuhlostí. Synoviální výpotek má nezáánětlivý charakter a výrazný sklon ke spontánní koagulaci daný vysokým obsahem fibrinogenu. Při histologickém vyšetření synovie je nález buď normální, nebo mohou být přítomny mírné zánětlivé změny s vaskulární dilatací a mírnou lymfocytární infiltrací. Při vyšetření elektronovým mikroskopem jsou přítomny abnormity mikrovaskulatury a elektrondenční depozita v cévních stěnách (14).

ad b) Paličkovité prsty – změny mohou být diskrétní, ale jsou přítomny téměř vždy. Někdy jsou spojeny s palčivou bolestí v konečcích prstů.

ad c) Periostitida často způsobuje hlubokou kostní bolest zvláště dolních končetin, která je závislá na poloze končetiny – je zmírněna při elevaci. Často je zřejmé zhrubění distálních částí tibie, radia a ulny. Dále mohou být přítomny další příznaky: ztlustění kůže se zarudnutím, prosáknutím a zvýšeným pocením především na bérkách a gynekomastie (15).

HOA byla dříve popisována především v asociaci s plicní tuberkulózou a abscesy. V poslední době je její výskyt zmiňován častěji ve spojení s plicními nádory – je přítomna u 20 % primárních plicních tumorů, především adenokarcinomů, mezoteliomů a dále u plicních metastáz (5, 6, 7, 16).

**Laboratorní nálezy.** Jsou nespecifické, často zvýšení sedimentace erytrocytů, normocytární normochromní anemie, u difuzních periostóz zvýšení aktivity alkalické fosfatázy (ALP).

**Rentgenový obraz.** Změny mohou být patrné již v asymptomatickém stadiu. Nejprve se objevují známky kostní remodelace na prstech. Mohou mít vzhled chumáčkovitého zhrubění nebo akroosteolýzy. V pozdějším stadiu je typickým nálezem symetrická periostitida distálních částí dlouhých kostí s nálezem lineárních osifikací. Nejčastěji se vyskytuje na tibiích a fibulách, v pozdějších stadiích postupuje centripetálně a může postihovat všechny tubulární kosti (14, 15, 16).

**Scintigrafie skeletu.** Může pomoci při časně diagnóze, změny jsou patrné dříve než při použití konvenční radiografie. Projevují se zvýšenou akumulací radionuklidu v liniích paralelních s dlouhými kostmi a v postižených prstech (5).

**Terapie.** Často reaguje na nesteroidní antiflogistika (NSA) a kortikosteroidy (KS). Radikální terapie nádoru, pokud je možná, vede k rychlé remisi symptomů, radiografické abnormality regredují pomaleji (5, 15).

### **5.1.2 Karcinomatózní artritida**

Jde o séronegativní zánětlivou artritidu, která svým průběhem může napodobovat revmatoidní artritidu (RA) (5, 6, 9). Byla popsána u nemocných s ne-Hodgkinskými lymfomy, karcinomy plic, tlustého střeva, prsu (17).

**Etiopatogeneze.** Není přesně objasněna, mezi předpokládané mechanismy patří synovitida zprostředkovaná imunitními komplexy obsahujícími nádorové antigeny a zkřížená reakce mezi antigeny synovie a nádorové tkáně (5, 18).

**Klinický obraz.** Rysy, které naznačují možnost skryté malignity a dovolují odlišení od RA (1, 5, 6, 17):

- perakutní začátek v pozdějším věku,

- asymetrická oligo- či polyartritida, predilekční postižení kloubů dolních končetin, často ušetřuje drobné klouby rukou,
- nepřítomnost radiografických erozí, kloubních deformit, revmatoidního faktoru a revmatoidních uzlů,
- časový vztah mezi začátkem a manifestací karcinomu – kloubní symptomy mohou předcházet několik měsíců,
- synoviální výpotek může být lehce zánětlivý, při synoviální biopsii nespecifická mírná synovitida.

**Terapie.** Často jsou účinná NSA a KS, k vymizení příznaků dochází po úspěšné terapii nádoru (18).

### 5.1.3 Amyloidová artritida

Nejčastěji se vyskytuje u primární systémové amyloidózy u mnohotného myelomu – asi u 5 % pacientů s tímto onemocněním. U sekundární formy amyloidózy, která se vyvíjí u autoimunitních či systémových zánětlivých onemocnění, je vzácná (1, 5, 19).

**Etiopatogeneze.** Je způsobena ukládáním nerozpustné bílkoviny – amyloidu v synovii. Amyloid se skládá převážně z lehkých řetězců imunoglobulinů, které jsou u mnohočetného myelomu tvořeny v nadbytku a nedostatečně odbourávány. Sekundární amyloidóza vzniká z nedostatečného odbourávání štěpných zánětlivých bílkovin.

**Klinický obraz.** Artritida je často symetrická a relativně nebolestivá. Typicky postihuje zápěstní, ramenní, kolenní či sakroiliakální klouby. Artropatie ramenního kloubu s difuzním zhruběním v důsledku uloženého amyloidu je pro onemocnění charakteristická – známá jako „příznak vycpaného ramene“. Obvykle bývají přítomny další manifestace amyloidózy: periferní senzomotorická polyneuropatie, syndrom karpálních tunelů, makroglosie, kardiomyopatie, nefropatie s nefrotickým syndromem, hepatosplenomegalie, podkožní uzlovité rezistence, periorbitální purpura (5, 19).

Synoviální výpotek má nezáánětlivý charakter, v sedimentu mohou být „amyloidová tělíška“, obsahující amyloidová depozita. Tato jsou rovněž prokazatelná v synoviální biopsii při barvení Kongo červení. Diagnostický průkaz přináší vyšetření kostní dřeně, nález M-proteinu nebo lehkých řetězců při imunoelektroforéze séra či moči, bioptický průkaz amyloidu v synovii, podkožním tuku, sliznici rekta nebo tkáni postižených parenchymatózních orgánů. Mezi novější

diagnostické metody patří průtoková cytometrie s použitím specifických monoklonálních protilátek (19).

**Terapie.** Léčba základního onemocnění chemoterapií, vysokými dávkami KS s interferonem-alfa, případně vysokodávkovanou intenzivní chemoterapií s transplantací autologních krvetvorných buněk. Symptomaticky lze podat NSA či analgetika (5).

#### **5.1.4 Sekundární dna**

Nejedná se o typický paraneoplastický syndrom, někdy je spíše důsledkem intenzivní terapie nádorů. Hyperurikemie se sekundární dnou se může vyskytnout u léčené či neléčené, akutní i chronické leukemie, polycytemie, esenciální trombocytémie, maligních lymfomů, mnohočetného myelomu a vzácně u solidních tumorů.

Chemoterapie těchto onemocnění může vést k rychlé lýze buněk, masivní urikosurii a akutní obstrukční nefropatii způsobené krystaly kyseliny močové. Preventivním opatřením je dostatečná hydratace a podávání allopurinolu před a v průběhu chemoterapie (1, 2, 5).

## **5.2 Svalové paraneoplastické syndromy**

### **5.2.1 Dermatomyozitida (DM) a polymyozitida (PM)**

První zmínky o výskytu DM u nemocného s karcinomem pocházejí už z roku 1916 od Stertze. V posledních 20 letech byla provedena celá řada retrospektivních či retro-prospektivních kohortových studií analyzujících výskyt nádorů u nemocných s DM či PM (20-26).

Frekvence nádorového onemocnění u těchto nemocných je udávána v širokém rozmezí 7-30 % u PM a 6-60 % u DM. Tuto diskrepanci lze vysvětlit rozdílnými metodologickými přístupy na jednotlivých pracovištích či zařazením malého množství pacientů v některých studiích.

Ve většině prací byl jednoznačně prokázán vyšší výskyt zhoubných nádorů u nemocných s DM se zvýšením mortality. U nemocných s PM výsledky nebyly zcela jednoznačné a většinou bylo prokázáno pouze mírné zvýšení rizika pro malignitu bez vyšší mortality (20, 21).

Švédská populační kohortová studie analyzovala 788 nemocných s DM/PM v průběhu 20 let. Ve skupině nemocných s DM byl

diagnostikován karcinom u 15 % nemocných s relativním rizikem 2,4 pro muže a 3,4 pro ženy. U PM došlo k rozvoji nádorového onemocnění pouze u 9 % nemocných s relativním rizikem 1,8 pro muže a 1,7 pro ženy. Riziko bylo nejvyšší v prvních 2 letech po začátku revmatického onemocnění (20). Signifikantní zvýšení rizika pro karcinomy u nemocných s PM i DM prokázala rovněž Zantosova retro-prospektivní studie s analýzou 1078 nemocných v průběhu 5 let před a 5 let po stanovení diagnózy. Relativní riziko bylo 4,4 ve skupině s DM a 2,1 u PM (21).

Také další studie prokázaly vyšší riziko vzniku karcinomu u nemocných s DM, především u žen ve vyšších věkových skupinách v prvních 2 letech po stanovení diagnózy (22, 23, 24).

Nejčastěji se DM/PM vyskytuje u nádorů ovarií, plic, gastrointestinálního traktu (GIT), prsu, testes, méně často u hematologických malignit (25). V asijské populaci je častá asociace s nasofaryngeálním karcinomem (26).

DM se může vyvinout před, během či po stanovení diagnózy nádoru, u většiny je zřejmý těsný časový vztah – jedná se tedy o typický paraneoplastický syndrom. U PM se malignita objevuje často až v dlouhém časovém odstupu po diagnóze, proto se paraneoplastický mechanismus nepředpokládá (20, 26).

***Etiopatogeneze.*** Vznik myozitidy u nádorových onemocnění je nedostatečně prozkoumaný, předpokládané mechanismy zahrnují (1, 5, 25):

- nádory uvolňovaný myotoxin či jiné produkty způsobující poškození a následný zánět kůže a svalů,
- imunitní mechanismy – imunokomplexy či buněčné imunitní reakce zahrnující nádorové antigeny zkříženě reagující s antigeny svalů a kůže,
- společné faktory prostředí (viry, léky, chemické látky), které spouští oba procesy u geneticky disponovaného jedince,
- oba procesy jsou následkem abnormality humorální a buněčné imunity.

***Klinický obraz.*** Projevy jsou podobné jako u idiopatických PM/DM. Mezi hlavní příznaky patří proximální svalová slabost. Zvýšení svalových enzymů nemusí být vždy přítomno. U poloviny nemocných je zánětlivá artritida. Kožní změny jsou stejné jako u idiopatické DM. Riziko malignity je vyšší u nemocných s typickými

kožními změnami bez přítomnosti myozitidy („dermatomyositis sine myositide“) (5, 23). Pouze výjimečně byla popsána asociace karcinomu u dětské DM/PM. Výskyt specifických autoprotilátek, stejně jako překryvných syndromů s jinými revmatickými nemocemi, je u myozitid asociovaných s karcinomem vzácný (26).

Neexistuje jednotný názor na to, jak intenzivně pátrat u nemocných s DM/PM po přítomnosti malignity. Někteří autoři doporučují poměrně důkladné vyšetření včetně endoskopického vyšetření gastrointestinálního traktu u všech pacientů (24, 26). Jiní považují za dostatečnou důkladnou vstupní anamnézu s fyzikálním vyšetřením a doplněním základních laboratorních hodnot (krevní obraz, vyšetření moči, biochemického profilu, stolice na okultní krvácení, nádorové markery CA 125 a PSA), radiografie srdce a plic, abdominální ultrasonografie a mamografie. Další doplňující vyšetření jsou doporučena pouze v přítomnosti abnormálních symptomů či laboratorních nálezů (4, 5, 9).

**Terapie.** Myozitida asociovaná s karcinomem hůře odpovídá na terapii kortikosteroidy či imunosupresivy. Radikální terapie nádorového onemocnění většinou vede k regresi kožních i svalových změn.

### **5.2.2 Lambert-Eatonova myastenienie**

Jedná se o vzácné onemocnění, při kterém dochází k poruše neuromuskulárního přenosu. Tato je způsobena poruchou uvolňování acetylcholinu na motorických a cholinergních autonomních nervových zakončeních (5, 6, 27).

**Etiopatogeneze.** Onemocnění je způsobeno autoprotilátkami proti nádorovým membránovým antigenům, které zkříženě reagují s neuronálními antigeny. Znemožňují presynaptické uvolnění acetylcholinu prostřednictvím blokády pomalých kalciových kanálů. Existuje několik podtypů těchto protilátek, největší význam má anti-P/Q podtyp, méně časté jsou anti-L či anti-N podtypy (27). Ve vysokém počtu případů (70 % mužů a 25 % žen) je spojeno s přítomností malignity – nejčastěji malobuněčného karcinomu plic (5, 6). K manifestaci nádorového onemocnění dochází asi 1-2 roky po vzniku svalové slabosti. Rychlá progresse onemocnění je vždy velmi podezřelá z přítomnosti nádorového procesu.

**Klinický obraz.** Typické jsou myalgie, proximální svalová slabost především dolních končetin, únavnost při cvičení a hyporeflexie. Na rozdíl od myastenia gravis je svalová síla na začátku pohybu normální a snižuje se s trváním cvičení. Mohou být přítomny známky slabosti jiných než končetinových svalů – diplopie, ptóza víček, dysartrie či autonomně vegetativní dysfunkce – posturální hypotenze, zvýšené pocení, impotence.

**Terapie.** Onemocnění špatně reaguje na anticholinergika, naopak účinné mohou být léky zvyšující uvolnění acetylcholinu. Ke zlepšení rovněž dochází po odstranění nádoru (5, 27).

### **5.3 Kožní paraneoplastické syndromy s revmatologickými symptomy**

#### **5.3.1 Paraneoplastická palmární fascitida – polyartritida**

Byla popsána pouze u žen, ve většině případů u karcinomu ovaria, dále u karcinomu pankreatu, tlustého střeva či plic. Často se objevuje po generalizaci onemocnění a je tak spojena s nepříznivou prognózou (28). Kromě nádorů byla rovněž pozorována u plicní tuberkulózy a benigních cyst ovarii (6).

Některými autory je považována za atypickou variantu syndromu reflexní sympatické dystrofie, ale existují významné rozdíly. U palmární fascitidy se jedná o bilaterální postižení s výraznými zánětlivými rysy a s rychlou progresí. Dochází k rozvoji kontraktur s rychlou ztrátou funkce končetiny (5, 6, 28).

**Klinický obraz.** U většiny nemocných jsou dominující revmatologické příznaky: zánětlivá artritida s predilekčním postižením kolen, hlezů, loktů a zápěstí. Dále dochází k rozvoji oboustranné fascitidy s difuzním bolestivým otokem končetiny vedoucím k rychlé ztrátě funkce. Výrazný fibrotizující charakter lézí může vést k mylné diagnóze sklerodermie. Většinou byla popsána na horních končetinách, ale postižení dolních končetin je rovněž možné (28).

**Terapie.** Je zřejmý časový vztah k malignitě a zlepšení stavu po úspěšné léčbě nádoru. Terapie NSA, KS či fyzikální léčba jsou naopak většinou bez efektu (5, 6, 28).

#### **5.3.2 Syndrom paraneoplastické panikulitidy – artritidy**

Tato klinická jednotka se vyskytuje u nemocných s karcinomem pankreatu, méně často u akutních pankreatitid. Při vzniku hraje roli uvolnění pankreatických enzymů do cirkulace. Následně dojde k autodigesci tukové tkáně s rozvojem nekrotických a sekundárním zánětem okolních tkání.

Projevuje se panikulitidou s tuhými podkožními uzly na hýždích a stehnech, které mohou vést k rozvoji píštělí. Dalším projevem je zánětlivá oligo- či polyartritida. Tato bývá často rezistentní na terapii NSA či KS a zlepšuje se po léčbě nádoru (5, 29).

### **5.3.3 *Erythema nodosum***

Jedná se o kožní tuhé infiltráty, které se vyskytují u infekcí, při užívání některých léků (penicilin, sulfonamidy, orální antikonceptiva, soli zlata, pyrazolony), u systémových zánětlivých chorob (sarkoidóza, zánětlivá střevní onemocnění, systémová onemocnění pojiva) či malignit.

V patogenezi se uplatňuje hypersenzitivní reakce zprostředkovaná buněčnou imunitou.

Klinicky jsou typické červenofialové, palpačně bolestivé nodozity, které se vyskytují na bérkách, méně často na stehnech či předloktích. Nevedou k rozvoji ulcerací či vzniku jizev, často však po určitou dobu přetrvávají ložiskové hyperpigmentace kůže.

U části nemocných jsou přítomny i celkové příznaky - teploty, polyartralgie, myalgie. Někdy mohou být přítomny synovitidy kolen či hlezů, které mohou předcházet výsevu kožních lézí. Nejčastější je výskyt u infekcí, kdy dochází ke spontánnímu vymizení během 2 měsíců. Pokud jsou projevy protrahované a přetrvávají déle než 6 měsíců, mohou být známkou přítomnosti nádorového onemocnění – především ne-Hodgkinského lymfomu, Hodgkinovy nemoci či leukemie. Kožní léze se mohou vyskytnout v předstihu několika měsíců (30).

### **5.3.4 *Paraneoplastická eozinofilní fascitida***

Výskyt byl popsán sporadicky v asociaci s karcinomem prsu, myeloproliferativními a lymfoproliferativními nemocemi. Většinou se vyskytuje u žen, fascitida může předcházet diagnóze nádorového onemocnění o několik měsíců. Patogeneze je neznámá, předpokládají se imunitní mechanismy.

Klinicky je charakterizována difuzní fascitidou končetin a trupu s rozvojem kloubních kontraktur. Laboratorně je provázena eozinofilií, hypergamaglobulinemií a zvýšenou sedimentací. Histologicky je přítomný edém a mononukleární infiltrát v hloubce dermis a fascie s jejím fibrózním ztluštěním. Onemocnění špatně reaguje na terapii NSA či KS, je však patrné zlepšení při léčbě základního nádorového onemocnění (5, 6, 9).

### **5.3.5 Neutrofilní dermatózy**

#### **5.3.5.1 Sweetův syndrom**

Vzácné onemocnění neznámé etiologie charakterizované zánětlivými neutrofilními kožními infiltráty. Vyskytuje se ve spojení s malignitami, systémovými chorobami pojiva, infekčními nemocemi, alergickými reakcemi či traumaty. Z malignit bývá nejčastěji asociováno s myeloidní leukemií, mnohočetným myelomem či metastazujícím adenokarcinomem.

**Klinický obraz.** Charakteristický je výsev bolestivých erytematózních skvrn či uzlů na kůži ramen, trupu, hlavy nebo končetin. Většinou nedochází k exulceraci a hojení je bez tvorby jizev. Pravidlem bývají doprovodné vysoké teploty, celková malátnost, asi u poloviny nemocných artralgie a myalgie. Laboratorně je přítomna leukocytóza s převahou zralých neutrofilů, anemie a zvýšení reaktantů akutní fáze. Histologicky je v kožní biopsii přítomný difuzní neutrofilní infiltrát v dermis s edémem bez poškození stěny cév.

Kožní léze regredují spontánně po 6-8 týdnech, ale často recidivují. Onemocnění asociovaná s malignitami mají tendenci k závažnějšímu průběhu s delším trváním (31).

**Terapie.** Je dobrá reakce na terapii KS či imunosupresivy, avšak bez léčby základního nádorového onemocnění dochází k častým recidivám.

#### **5.3.5.2 Pyoderma gangrenosum**

Jedná se o vzácné kožní ulcerativní onemocnění neznámého původu, které patří rovněž do skupiny neinfekčních neutrofilních dermatóz. Vyskytuje se ve dvou formách:

1. primární – idiopatická – 1/4–1/2 případů,
2. sekundární – sdružená s jiným základním onemocněním. Tím může být zánětlivé onemocnění střev (15-20 %), zánětlivá artritida (20 %)

nebo maligní proces (7 %). Z asociovaných neoplazií bývají nejčastější myeloidní leukemie, mnohočetný myelom nebo Waldenströмова makroglobulinemie. Sdružení se solidními tumory je mnohem vzácnější.

**Klinický obraz.** Kožní léze se často vyvíjejí po drobném traumatu a jsou typického vzhledu. Mají podminovaný okraj, červenofialovou barvu, nejčastěji se vyskytují na dolních končetinách a jsou velmi bolestivé. Hojí se tvorbou jizev. Bylo popsáno několik forem onemocnění: ulcerózní, pustulózní, bulózní a vegetativní. Histologický obraz není specifický, ale je užitečný při vyloučení jiných příčin kožních ulcerací – do obrazu nepatří vaskulitida ani tvorba granulomu.

**Terapie.** Sestává z lokální a celkové léčby. Aplikace KS či imunosupresivní terapie může být dočasně úspěšná, základem však zůstává terapie vyvolávajícího nádorového onemocnění (31).

### **5.3.6 „Scleroderma-like“ syndromy**

Kožní změny podobné sklerodermii se mohou vyskytovat u nemocných s karcinomem žaludku, prsu, plic či metastáz melanomu (1, 5, 6, 10). U osteosklerotické formy mnohočetného myelomu se mohou vyskytnout sklerodermiformní kožní změny v asociaci s polyneuropatií, organomegalií, endokrinopatií a monoklonální paraproteinemií jako tzv. POEMS syndrom (5, 6, 32).

## **5.4 Vaskulární paraneoplastické syndromy**

### **5.4.1 Vaskulitida**

Vaskulitidy spojené s nádorovým onemocněním se nejčastěji vyskytují u hematologických neoplazií (leukemie, lymfomy, mnohočetný myelom) nebo myelodysplastického syndromu, méně často u solidních nádorů (karcinom plic, prostaty, tlustého střeva, prsu, ovarií či melanom).

Vaskulitida se často vyvine až po diagnóze nádorového onemocnění, ale může i předcházet či předvídat rekurenci nádoru (33, 34).

Nejčastější je vaskulitida malých cév, postižení středních cév s tvorbou granulomů bylo rovněž popsáno, ale je vzácné. U vlasatobuněčné leukemie se může vyskytnout vaskulitida středně

velkých cév napodobující obraz nodózní polyarteritidy. Vzniká až po manifestaci leukemie většinou po provedení splenektomie. U hematologických malignit byla rovněž popsána paraneoplastická vaskulitida imitující Hensch-Schönleinovu purpuru nebo Behçetovu nemoc (35, 36).

**Etiopatogeneze.** Přesný způsob vzniku není známý, předpokládá se účast následujících mechanismů (33, 34, 35):

- vaskulární poškození způsobené protilátkami zkříženě reagujícími s nádorovými a endoteliálními buňkami,
- nepřímé poškození cévní stěny imunokomplexy obsahujícími nádorové antigeny,
- u vlasatobuněčné leukemie se předpokládá přímá infiltrace cévní stěny nádorovými buňkami.

**Klinický obraz.** Ve velké většině případů je postižena pouze kůže, postižení vnitřních orgánů je vzácné. Nejčastější je kožní leukocytoklastická vaskulitida malých cév prezentující se jako hmatná purpura, urtika, makulopapulární erupce. Může být přítomna horečka, bolesti svalů, artritidy. Vzácně bylo popsáno orgánové postižení mezenteriálních arterií s bolestmi břicha, koronární arteritida, venookluzivní choroba jater či mononeuritis multiplex (33-36).

Často chybí přítomnost autoprotilátek, kryoglobulinů, pokles komplementu, rovněž imunofluorescenční vyšetření bioptických vzorků je negativní.

**Terapie.** Vaskulitida se lepší po terapii kortikosteroidy či imunosupresivy, ale rekurence jsou časté. Radikální terapie základního nádorového onemocnění často vede k regresí vaskulitidy.

#### **5.4.2 Digitální nekróza**

Ischemie prstů s rychlým rozvojem gangrény je neobvyklou manifestací solidních karcinomů (plíce, urogenitální či gastrointestinální trakt) (5, 37). Při rozvoji hraje roli několik faktorů:

- vaskulární okluze v důsledku hyperkoagulačního stavu,
- paraneoplastická nekrotizující vaskulitida,
- arteriální vazospasmus indukovaný přítomností karcinomu.

Terapie primárního nádoru může vést k redukci či regresí ischemie (5).

#### **5.4.3 Raynaudův syndrom**

Raynaudův fenomén, který se objeví po 50. roce, může být spojen s výskytem zhoubného nádorového procesu. Jeho manifestaci může předcházet až o několik měsíců. Byl popsán ve spojení se solidními tumory (plíce, GIT, ovaria, mammy) i hematologickými neoplazmi (leukemie, lymfomy, mnohočetný myelom) (2, 5).

Při vzniku se předpokládá role paraproteinu, kryoglobulinů a cytokinů s vazoaktivním účinkem (5). Ve 30 % případů se jedná o asymetrické postižení a v 80 % dochází k rozvoji digitální gangrény. Je často refrakterní na terapii vazodilatačními léky či sympatektomií, ale může regredovat po radikální terapii nádoru (6).

#### **5.4.4 Erytromelalgie**

Je charakterizována krutou palčivou bolestí, erytémem a zateplením nohou, méně často i rukou. Je typický záchvatovitý průběh. Není prokazatelná arteriální okluze, příčinou je akutní arteriální hyperemie. K vyvolávajícím momentům patří teplo a cvičení, úlevu naopak přináší ochlazení, elevace končetiny či Aspirin. Může se vyskytovat ve dvou formách:

1. primární idiopatická – 60 %,
2. sekundární – 40 %, vyskytuje se u myeloproliferativních nemocí – např. polycytemia vera, esenciální trombocytémie, ale také u jiných hematologických, cévních či neurologických onemocnění. Může být rovněž způsobena léky (nifedipin, bromokriptin) (5, 9).

### **5.5 Smíšené paraneoplastické syndromy**

#### **5.5.1 Algodystrofický syndrom**

Soubor symptomů vyvolaných nociceptivním podnětem, který je v anglosaské literatuře označován rovněž jako syndrom reflexní sympatické dystrofie. Nejčastěji vzniká jako abnormální reakce na úraz, chirurgický výkon či jiné bolestivé podněty z periferie. Může se vyskytnout rovněž při útlakových syndromech nebo po aplikaci některých léků u disponovaných jedinců (izoniazid, fenobarbital, ergotamin, cyklosporin). Vzácně byla popsána asociace s karcinomem plic, ovaria, GIT či myeloidní leukemií.

**Klinický obraz.** Charakteristický je difuzní otok postižené části těla s palčivou spontánní i palpační bolestí. Dále jsou přítomny vazomotorické a sudomotorické poruchy s rozvojem dystrofických

změn kůže a nehtů. Nejčastěji jsou postiženy horní či dolní končetiny, ale jsou známé i variantní formy lokalizované na jinou část těla. Jednotlivé symptomy se nevyskytují současně, ale ve třech stadiích (Steinbrocker 1948):

I. stadium – hypertrofické trvající 6-12 týdnů s rozvojem bolesti, otoku, vazomotorických poruch, se zarudnutím, zateplením a hyperhidrózou končetiny a různým stupněm funkčního omezení. Již v tomto stadiu se mohou objevit radiologické změny ve formě osteopenie skeletu v postižené oblasti. Při scintigrafii dochází ke zvýšenému vychytávání izotopu  $^{99m}\text{Tc}$  v kosti - tyto změny jsou patrné ještě dříve než radiologické.

II. stadium – atrofické může trvat 3-6 měsíců s částečným ústupem projevů I. stadia. Kůže je chladná, cyanotická a atrofická. Dochází k atrofizaci podkožních tkání, oslabení svalů a rozvoji flekčních deformací. Radiologicky je osteopenie výrazného stupně.

III. stadium – pokračuje rozvoj atrofických změn kůže, kostí a kloubů s rozvojem flekčních kontraktur. Dochází k vymizení bolesti.

Algodystrofický syndrom může předcházet manifestaci nádorového onemocnění a při jeho úspěšné léčbě často samovolně regreduje (38).

### **5.5.2 Jaccoudova artropatie**

Popsaná v r. 1950 Bywatersem a charakterizovaná neerozivní nebolestivou artropatií s typickými deformitami.

Predilekčně postihuje drobné klouby rukou a vede k rozvoji ulnární deviace a flexe v MCP kloubech a deformit typu labutí šíje. Příčinou je kapsulární fibróza bez synovity či synoviální fibrózy. V časných fázích je pouze minimální funkční postižení (5, 39).

Původně byla popsána u revmatické horečky, postupně se výčet onemocnění, se kterými může být spojena, rozrostl (srdeční chlopňové vady, systémový lupus erythematoses, infarkt myokardu, chronické plicní infekce atd.). Vzácně byla zmíněna asociace s metastazujícím karcinomem plic (39).

### **5.5.3 Paraneoplastický „lupus-like“ syndrom**

Byl pozorován ve spojení s myelodysplastickým syndromem, Hodgkinovým lymfomem, thymomem, karcinomem plic, prsu či ovaria (1, 5).

V klinickém obraze může být přítomná serozitida, artritida, postižení ledvin, plic, hematologické abnormality či antinukleární nebo antifosfolipidové autoprotílátky. Terapie kortikosteroidy vede často ke zmírnění příznaků (5).

#### **5.5.4 Ralabující polychondritida (RP)**

V literatuře bylo popsáno několik případů, kdy se vyskytovalo toto onemocnění ve spojení s malignitou. Většinou se jednalo o leukemii, maligní lymfom či myelodysplastický syndrom.

Klinický průběh onemocnění byl podobný jako u primární - idiopatické formy se zánětlivým poškozením chrupavek a tkání s vysokým obsahem glykosaminoglykanů. Příznaky RP se vyskytovaly před i po stanovení diagnózy nádorového onemocnění a dobře reagovaly na terapii KS a zejména na protinádorovou terapii (40).

#### **5.5.5 Multicentrická retikulohistiocytóza**

Vzácné systémové onemocnění neznámé etiologie, které je asi u 1/3 pacientů spojeno s malignitou – nejčastěji s karcinomem plic, prsu, GIT či urogenitálního traktu nebo hemoblastózou. Většinou se objevuje před manifestací nádorového onemocnění. Klinicky je charakterizováno výskytem artritidy a mukokutánních papulonodulárních lézí, které se nejčastěji vyskytují na obličeji, v dutině ústní a na rukou. Artritida, která je u 2/3 nemocných iniciálním příznakem, svým průběhem připomíná RA. Může vést ke vzniku těžkých destrukcí s rozvojem mutilující artritidy. Mohou být rovněž přítomny celkové projevy (horečka, únava, slabost, hubnutí) a postižení dalších orgánů (perikarditida, pleuritida, myozitida, infiltrace exokrinních žláz, jater apod.). Histologicky jsou přítomny infiltráty vícejaderných obrovských buněk a histiocytů v postižených orgánech. Průběh často kopíruje průběh nádorového onemocnění se zlepšením po jeho úspěšné léčbě (5).

#### **5.5.6 Onkogenní osteomalacie**

Jedná se o vzácný syndrom, dosud bylo popsáno asi 100 případů. Muskuloskeletální příznaky se většinou objevují několik měsíců až let před stanovením diagnózy nádoru. Většinou se vyskytuje u benigních

nádorů kostí či měkkých tkání, které mají původ v mezenchymu. Vzácně se může vyskytnout u maligních nádorů (5, 41).

**Etiopatogeneze.** Při vzniku hraje roli „fosfaturický“ hormon produkováný nádorovými buňkami, který způsobuje inhibici reabsorpce fosfátů v ledvinách. Dalším mechanismem je zvýšená degradace kalcitriolu a abnormality jeho metabolismu, které vedou ke snížení jeho sérové hladiny.

**Klinický obraz.** Projevy jsou nespecifické a vedou často k mylné diagnóze kloubního, svalového či neurologického onemocnění. U většiny nemocných se vyskytuje bolest a slabost svalů, bolest zad, kyčlí a difuzní kostní bolest. V pokročilých stádiích se mohou vyskytovat deformity skeletu.

Radiologické změny zahrnují osteopenii, pseudofrakturny a deformity dlouhých kostí. Při scintigrafickém vyšetření skeletu dochází ke zvýšené akumulaci radionuklidu v postižených oblastech. Kostní biopsie potvrdí diagnózu osteomalacie s nálezem neosifikovaného osteoidu.

Laboratorně je přítomna snížená hladina fosfátu a 1,25 (OH)D<sub>3</sub> v séru a zvýšená fosfaturie a hladina kostního izoenzymu ALP v séru. Hladiny kalcia, parathormonu a 25(OH)D<sub>2</sub> v plazmě jsou normální. Prognóza onemocnění je poměrně dobrá. Pokud není možné úplné odstranění nádoru, často dojde k perzistenci či rekurenci kostní nemoci. V tomto případě může být prospěšná substituční terapie kalcitriolem a fosfáty (41).

### **5.5.7 Polymyalgia rheumatica (PMR) a arteritis temporalis (AT)**

U obou těchto onemocnění se mohou vyskytovat stejné symptomy, jako u nemocných s hematologickými malignitami či solidními tumory. V literatuře byly popsány případy koincidence PMR a AT s malignitami (1, 3, 5, 6). Studie s větším počtem nemocných prokázaly vyšší riziko nádorů pouze v případě biopticky verifikované AT - výskyt byl asi dvojnásobný při srovnání s ostatními pacienty s AT a čtyřnásobný oproti běžné populaci. U většiny těchto nemocných měla AT atypický průběh. Dlouhý interval mezi diagnózou AT a malignity svědčil pro jiné než paraneoplastické mechanismy vzniku – zřejmě se jedná o společné imunogenetické faktory (42).

Seznam paraneoplastických revmatických syndromů se stále rozšiřuje a nově jsou do této skupiny zařazovány některé další jednotky:

- ***benigní edematózní polysynovitida*** (RS3PE syndrom – „remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema“) – popsána u starších nemocných v asociaci s adenokarcinomem endometria. Klinicky je charakterizována symetrickou distální synovitidou, tenosynovitidou flexorů a extenzorů ruky, plastickým otokem dorza rukou a nohou a ranní ztuhlostí. Revmatoidní faktor a radiografie jsou negativní.

Špatně reaguje na terapii KS, po operačním odstranění tumoru dojde k rychlé regresi změn (43).

- ***antifosfolipidový syndrom*** – je charakterizován přítomností venózních a arteriálních trombóz, opakovaných ztrát plodu, trombocytopenie a antifosfolipidových protilátek. Vyskytuje se ve 2 formách:

- a) primární, kdy nelze zjistit vyvolávající onemocnění,
- b) sekundární, kdy se vyskytuje u autoimunitních chorob, infekcí, malignit a v souvislosti s medikací léků (fenothiazidy, chlorothiazidy, karbamazepiny, interferon-alfa).

Ve spojení s nádory byl jeho výskyt popsán u solidních tumorů (thymom, karcinomy plic, ledviny, prostata, ovaria) i hematologických malignit (lymfomy, leukemie, M. Waldenström).

## 6. ZÁVĚR

Vztah nádorových a revmatických onemocnění je komplexní. Muskuloskeletální projevy mohou být známkou přítomnosti zhoubného nádoru a nádorové onemocnění se může vyvinout v průběhu revmatické zánětlivé choroby.

Mezi nejčastější paraneoplastické revmatické syndromy patří HOA, karcinomatózní polyartritida, dermatomyozitida a paraneoplastická vaskulitida. Existuje celá řada méně známých jednotek, na které je však rovněž nutno pomyslet – např. Lambert-Eatonova myastenie, fascitida, panikulitida, neutrofilní dermatózy, Raynaudův syndrom, gangréna prstů, algodystrofický syndrom, erytromelalgie, „lupus like“ syndromy či onkogenní osteomalacie. Seznam paraneoplastických syndromů se stále rozšiřuje.

Paraneoplastické revmatické syndromy mohou být známkou skryté malignity – rozeznání nezvyklých revmatických manifestací je důležité pro časnou detekci a zahájení terapie nádoru (tab. 4). Léčba nádorového onemocnění většinou vede k regresi paraneoplastického syndromu. Symptomaticky lze použít rovněž léky ze skupiny NSA či KS.

#### **Tab. 4**

#### **Revmatická onemocnění: známky naznačující možnost skryté malignity**

*(Naschitz 1999)*

- osobní nebo rodinná anamnéza malignity
- dlouhotrvající „premaligní“ revmatické onemocnění
- expozice karcinogenům nebo lékům, které mohou způsobit malignitu
- přítomnost dalších paraneoplastických syndromů
- specifické revmatické syndromy:
  - asymetrická polyartritida s akutním začátkem v pozdějším věku
  - revmatoidní artritida s monoklonální gamapatií
  - Sjögrenův syndrom
  - hypertrofická osteoartropatie
  - dermatomyozitida
  - revmatická polymyalgie s atypickými rysy
  - Lambert-Eatonova myastenie
  - palmární fascitida a artritida
  - eozinofilní fascitida refrakterní na kortikoterapii
  - nodózní erytém trvající déle než 6 měsíců
  - vznik Raynaudova fenoménu po 50. roce
  - vznik kožní leukocytoklastické vaskulitidy po 50. roce

## **8.0 LITERATURA**

1. Butler, R.C., Thompson, J.M., Keat, A.C.S.: Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J.R.Soc.Med.*, 80, 1987, č. 3, s. 168-172.
2. Brooks, P.M.: Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr.Opin.Rheum.*, 4, 1992, č. 1, s. 90-93.
3. Seda, H., Alarcón, G.S.: Muskuloskeletal syndromes associated with malignancies. *Curr.Opin.Rheum.*, 7, 1995, č. 1, s. 48-53.
4. Avina-Zubieta, J.A., Enkerli, H.L., Galindo-Rodriguez, G.: Rheumatic manifestations of malignancy. *Curr.Opin.Rheum.*, 8, 1996, č. 1, s. 47-51.
5. Fam, A.G.: Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 14, 2000, č. 3, s. 515-533.
6. Naschitz, J.E., Rosner, I., Rozenbaum, M. a ost.: Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin.Arthritis Rheum.*, 29, 1999, č. 1, s. 43-55.
7. Mičková, D., Lukáč, J. a spol. Artropatie pri nádoroch, s. 657-664. In: Rovenský, J., Pavelka K. a kol. *Klinická reumatológia*. 1. vyd. Martin, Vydavateľstvo Osveta 2000, 1047 s.
8. Sela, O., Shoenfeld, Y.: Cancer in autoimmune diseases. *Semin.Arthritis Rheum.*, 18, 1988, s. 77-87.
9. Carsons, S.: The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin.Oncol.*, 24, 1997, č. 3, s. 360-372.
10. Abu-Shakra, M., Buskila, D. a ost.: Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann.Rheum.Dis.*, 60, 2001, č. 5, s. 433-440.
11. Radis, C.H.D., Kahl, L.E., Baker, G.L. a ost.: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 38, 1995, č. 8, s. 1120-1127.
12. Chevrel, G., Berger, F., Miossec, P. a ost.: Hodgkin's disease and B cell lymphoproliferation in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.*, 42, 1999, č. 8, s. 1773-1776.
13. Beauparlant, P., Papp, K., Haraoui, B.: The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin.Arthritis Rheum.*, 29, 1999, č. 3, s. 148-158.
14. Schumacher, H.R. Jr.: Articular manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. *Arthritis*

- Rheum., 19, 1976, č. 3, s. 629-635.
15. Rothschild, B.M., Rothschild, C.: Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *J.Rheum.*, 25, 1998, č. 11, s. 2221-2227.
  16. Silveira, L.H., Lavin, M.M., Pineda, C. a ost.: Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin.Exp.Rheum.*, 18, 2000, č. 1, s. 57-62.
  17. Bradley, J.D., Pinals, R.S.: Carcinoma polyarthritis: role of immune complexes in pathogenesis. *J.Rheum.*, 10, 1983, č. 5, s. 826-828.
  18. Menon, N., Madhok, R.: Symmetrical polyarthritis is not always rheumatoid. *Ann.Rheum.Dis.*, 53, 1994, č. 10, s. 631-632.
  19. Falk, R.A., Comenzo, M.D., Skiner, M.: The systemic amyloidosis. *N.Engl.J.Med.*, 13, 1997, s. 898-907.
  20. Sigurgeirsson, B., Lindelof, B.L., Edhag, O. a ost.: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N.Engl.J.Med.*, 326, 1992, s. 363-367.
  21. Zantos, D., Zhang, Y., Felson, D.: The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J.Rheum.*, 21, 1994, č. 10, s. 1855-1859.
  22. Airio, A., Pukkala, E., Isomaki, H.: Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J.Rheum.*, 22, 1995, č. 7, s. 1300-1303.
  23. Whitmore, S.E., Watson, R., Rosenheim, N.B. a ost.: Dermatomyositis sine myositis: association with malignancy. *J.Rheum.*, 23, 1996, č. 1, s. 101-105.
  24. Till, S.H., Jones, A.C.: Dermatomyositis - how far to go! *Ann.Rheum.Dis.*, 57, 1998, č. 4, s. 198-200.
  25. Maoz, C.R., Langevitz, P., Livneh, A. a ost.: High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin.Arthritis Rheum.*, 27, 1998, č. 5, s. 319-324.
  26. Yazici, Y., Kagen, L.J.: The association of malignancy with myositis. *Curr.Opin.Rheum.*, 12, 2000, č. 6, s. 498-500.
  27. Lennon, V.A., Kryzer, T.J., Griesmann, G.E. a ost.: Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N.Engl.J.Med.*, 332, 1995, č. 22, s. 1467-1474.

28. Pflingsraff, J., Buckingham, R.B., Killian, P.J. a ost.: Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin.Arthritis Rheum.*, 16, 1986, č. 2, s. 118-125.
29. Virshup, A.M., Sliwinski, A.J.: Polyarthritis and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheum.*, 16, 1973, č. 3, s. 388-391.
30. Thomson, G.T.D., Keystone, E.C., Sturgeon, J.F.G., Fornasier, V.: Erythema nodosum and non-Hodgkin's lymphoma. *J.Rheum.*, 17, 1990, č. 3, s. 383-385.
31. Lear, J.T., Atherton, M.T., Byrne, J.P.: Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Postgrad.Med.J.*, 73, 1997, č. 856, s. 65-68.
32. Sourbier, M.J., Dubost, J.J., Sauvezie, B.J.M. and French study group on POEMS syndrome. POEMS syndrome: a study of 25 cases and review of the literature. *Amer.J.Med.*, 97, 1994, č. 6, s. 543-553.
33. Sánchez-Guerrero, J., Gutiérrez-Urena, S., Vidaller, A. a ost.: Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of the literature. *J.Rheum.*, 17, 1990, č. 11, s. 1458-1462.
34. Mertz, L.E., Conn, D.L.: Vasculitis associated with malignancy. *Curr.Opin.Rheum.*, 4, 1992, č. 1, s. 39-46.
35. Pertuiset, E., Lioté, F., Launay-Russ, E., a ost.: Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *Semin.Arthritis Rheum.*, 29, 2000, č. 6, s. 360-367.
36. Cengiz, M., Altundag, M.K., Zorlu, A.F. a ost.: Malignancy in Behcet's disease: a report of 13 cases and a review of the literature. *Clin Rheum.*, 20, 2001, č. 4, s. 239-244.
37. Petri, M., Fye, K.H.: Digital necrosis: a paraneoplastic syndrome. *J.Rheum.*, 12, 1985, č. 4, s. 800-801.
38. Ameratunga, R., Daly, M., Caughey, D.E.: Metastatic malignancy associated with reflex sympathetic dystrophy. *J.Rheum.*, 16, 1989, č. 3, s. 406-407.
39. Johnson, J.J., Leonard-Segal, A., Nashel, D.J.: Jaccoud's type arthropathy: an association with malignancy. *J.Rheum.*, 16, 1989, č. 9, s. 1278-1280.
40. Harvinder, S.L., Clement, J.M. jr.: Relapsing polychondritis. s. 63: 1-14. In: Klippel, J.H., Dieppe, P.A. *Rheumatology*. Mosby-Year Book Europ.Limited, 1994, 8, 284 s.

41. Schapira, D., Izhak, O.B., Nachtigal, A., Burstein, A. a ost.: Tumor-induced osteomalacia. *Semin.Arthritis Rheum.*, 25, 1995, č. 1, s. 35-46.
42. Haga, H.J., Eide, G.E., Brun, J., Johansen, A., Langmark, F.: Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteriitis. *J.Rheum.*, 20, 1993, č. 8, s. 1335-1339.
43. Olivo, D., Mattace, R.: Concurrence of benign edematous polysynovitis in the elderly (RS3PE syndrome) and endometrial adenocarcinoma. *Scand.J.Rheum.*, 26, 1997, č. 1, s. 67-68.

## **KLINICKÉ A MORFOLOGICKÉ HODNOCENÍ AKTIVITY SPONDYLARTROPATIÍ**

*Atestační práce*  
*MUDr. Markéta Bečvářová*

### **Obsah**

1. Definice a klinický obraz spondylartropatií
2. Klinické hodnocení aktivity spondylartropatií
3. Zobrazovací metody užívané v diagnostice spondylartropatií
  - 3.1 Rentgenové zobrazovací metody
  - 3.2 Radionuklidové metody
  - 3.3 Nukleární magnetická rezonance
  - 3.4 Vyšetření ultrazvukem – artrosonografie
4. Sledování aktivity spondylartropatií pomocí magnetické rezonance
  - 4.1 Vyšetření sakroiliakálních kloubů
  - 4.2 Vyšetření obratlů

### Literatura

#### **1. Definice a klinický obraz spondylartropatií**

Spondylartropatie jsou skupinou zánětlivých onemocnění charakterizovaných postižením synovie a šlach, která vedou k rozvoji artritidy intervertebrálních a periferních kloubů. Postihují geneticky predisponované jedince (HLA B27 pozitivní) (1). U některých se za prvotní příčinu považují proběhlá infekční onemocnění. Mezi hlavní jednotky patří ankylozující spondylitida (AS), reaktivní artritida,

psoriatická artritida a enteropatické artritidy, ale existuje celá řada překrývajících se a nediferencovaných forem.

Základní klinické rysy zahrnují sakroiliitidy, spondylitidu, periferní artritidu a entezopatie. Dominantním klinickým příznakem bývá sakroiliitida nebo spondylitida. Artritidy jsou zpravidla asymetrické a projevují se obvykle na dolních končetinách, postižení horních končetin je často spojeno s psoriázou. Entezopatie se vyskytují jak na axiálním, tak na periferním skeletu. Hlavní mimokloubní příznaky představují uveitida, karditida, kožní a slizniční léze. Pacienti mívají negativní revmatoidní faktor a jiné autoprotilátky.

Charakteristickým představitelem spondylartropatií je AS (Bechtěrevova choroba) (2). AS je považována za těžké invalidizující zánětlivé revmatické onemocnění postihující zejména muže, s výskytem méně než 0,1 % kavkazské populace. Plně vyvinutý obraz AS nacházíme převážně u mužské populace (poměr mužů k ženám 7-10 : 1). Choroba začíná zpravidla ve 2. a 3. deceniu, začátek po 35. roce života je neobvyklý a po 40. roce zcela raritní. Wright a Moll (3) udávají výskyt 0,5 % u mužů a 0,05 % u žen, zvyšuje se však až na téměř 1 %, pokud počítáme i frustní atypické formy a izolovanou sakroiliitidu. Existují i etnické rozdíly výskytu. U Afričanů a Japonců pravděpodobně v důsledku nižší frekvence antigenu HLA B27 je výskyt nemoci nižší, naproti tomu u některých severoamerických indiánských kmenů je podstatně vyšší.

AS začíná obvykle pozvolna bez celkových příznaků (4). Nejčastějším úvodním příznakem je mírná bolest v sakroiliakální (SI) oblasti. Nejprve je intermitentní, později se stává trvalou a nabývá charakteru zánětlivé bolesti. Objevuje se tedy v klidu a v noci, budí nemocného ze spánku, je spojena s pocitem ranní ztuhlosti trvající více než 30 minut. Úlevu přináší rozcvičení nebo aplikace tepla. Bolest může vyzařovat do gluteální oblasti a stehna, někdy i do slabiny. Méně často onemocnění začíná bolestí v hrudní oblasti, která vyzařuje do hrudní kosti a připomíná příznaky ischemické choroby srdeční. V krčním úseku začíná zřídka, obvykle ztuhlostí a bolestmi. Náhle vzniklá intenzivní bolest v některém úseku páteře svědčí pro možnou spondylodiscitidu.

Poměrně častým úvodním projevem je epizodická artritida periferních kloubů. Bývá asymetrická a postihuje nejčastěji kolenní

klouby a může předcházet o měsíce i roky axiální postižení. Tzv. skandinávská forma AS je charakterizovaná postižením periferních kloubů a sakroiliitidou.

Počáteční příznaky AS zahrnují též entezopatie, nejčastěji v oblasti patních a sedacích kostí, úponů dolních žeber, sternokostálního a někdy i sternoklavikulárního skloubení. Vzácně nemoc začíná očními příznaky – iritida, iridocyklitida. Jedním z projevů tzv. rhizomelické formy AS je koxitida. Jedná se o prognosticky závažný příznak, neboť vede k těžkému funkčnímu postižení.

## **2. Klinické hodnocení aktivity spondylartropatií**

Nemáme k dispozici žádný objektivní parametr pro hodnocení aktivity a závažnosti postižení při AS. Rentgenový obraz je stále považován za „zlatý standard“, ale je málo senzitivní, drahý a potenciálně škodlivý. Proto bylo vytvořeno k hodnocení aktivity zánětlivého procesu u AS a funkčního stavu nemocných několik obecně uznávaných indexů:

1. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) slouží k hodnocení aktivity onemocnění (5).
2. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) slouží k hodnocení a monitorování funkčních schopností nemocných AS (6).
3. BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) hodnotí 5 distancí charakterizujících různé typicky postižené oblasti axiálního skeletu (7).
4. BAS-G (Bath Ankylosing Spondylitis – Global) vyjadřující celkový vliv AS na kvalitu života nemocného (8).
5. BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) popisuje radiologické změny na SI kloubech, bederní a krční páteři (9).

ad 1. BASDAI se skládá ze 6 horizontálních vizuálních analogových škál 10 cm dlouhých, které slouží k měření intenzity únavy, bolesti páteře a periferních kloubů, lokální citlivosti a ranní ztuhlosti (kvalitativně a kvantitativně). Celkový index má rozsah od 0 do 10. Index je jednoduchý, spolehlivý, dostatečně odráží změny a celé spektrum choroby. Je možné ho využít k samostatnému

vypracování pacientem. Skupina nizozemských autorů (10) zkoumala, zda tento index je vhodným nástrojem k měření aktivity AS u jedinců s periferním postižením. Došli k závěru, že index BASDAI vykazuje nižší hodnoty u skupiny s axiálním postižením ve srovnání s periferním.

ad 2. BASFI index se skládá z osmi specifických otázek zaměřených na funkci a ze dvou otázek zaměřených na pacientovu schopnost zvládat běžné životní činnosti (tab. 1). Odpověď na každou otázku se vyznačuje na 10cm vizuální analogové škále a index BASFI je průměrem těchto naměřených hodnot. BASFI je rychlý, jednoduchý, spolehlivý a dostatečně senzitivní k popisu celého spektra AS.

**Tab. 1**  
**Seznam otázek indexu BASFI**

1	Oblékání ponožek nebo punčoch bez pomoci nebo s pomůckou
2	Zvednutí pera v předklonu
3	Dosáhnutí na vysokou polici s nebo bez pomoci
4	Vstávání ze židle bez opěr bez pomoci rukou nebo jiné osoby
5	Vstávání z podlahy z lehu na zádech bez pomoci
6	Bezproblémový stoj 10 min. bez opory
7	Vystoupání 12-15 schodů bez použití zábradlí nebo jiné opory střídavou chůzí
8	Ohlédnutí přes rameno bez otáčení těla
9	Provádění fyzicky namáhavých činností (např. léčebný tělocvik, zahradnické práce nebo sport)
10	Celodenní činnost buď doma, nebo v zaměstnání

ad 3. BASMI spočívá v měření následujících parametrů: rotace krční páteře, vzdálenost tragu od stěny, laterální flexe, modifikovaná Schoberova distance a intermaleolární distance. BASMI je rychlý, reprodukovatelný a senzitivní k popisu celého spektra AS.

ad 4. BAS-G zahrnuje 2 otázky týkající se kvality života za poslední týden a za posledních 6 měsíců. Hodnocení je vyjádřeno na 10cm vizuální analogové škále. Tento index je senzitivní, spolehlivý a koreluje s hodnotami BASDAI a BASFI.

ad 5. BASRI představuje nový radiologický skórovací systém, který popisuje na 5stupňové škále změny na SI kloubech, lumbální a cervikální páteři (tab. 2).

**Tab. 2**  
**Radiologický index BASRI**

Stupeň	Nález	Popis
0	normální	žádné změny
1	podezření	žádná trvalá změna
2	lehký	libovolný počet erozí, kvadratické nebo sklerózy s nebo bez syndesmofytů na $\leq 2$ obratlích
3	střední	syndesmofyty na $\geq 3$ obratlích, s nebo bez fúze 2 obratlů
4	těžký	fúze postihující $\geq 3$ obratle

Tento index je spolehlivou metodou pro hodnocení radiologických změn u nemocných AS. Je jednoduchý, specifický pro toto onemocnění a snadno proveditelný.

Obecně lze říci, že v současnosti jsou výše popsané indexy nedílnou součástí protokolů lékových studií s novými chorobu modifikujícími léky u AS a v budoucnosti by mohly sloužit k objektivnímu sledování stavu pacienta i v běžné klinické praxi.

### **3. Zobrazovací metody užívané v diagnostice spondylartropatií**

#### **3.1 Rentgenové zobrazovací metody**

První, základní a doposud nejrozšířenější zobrazovací metodou v diagnostice spondylartropatií je konvenční rentgenový snímek. Hodnotí se snímky SI skloubení, Th-L přechodu, C páteře a kloubů s klinickou aktivitou. Vedle standardního snímku pánve v předozadní projekci je třeba pro přehlednější diagnostiku změn SI kloubů použít cílené snímky se sklonem paprsku a tomografii příčným kyvem (11).

Změny v SI kloubech se vyskytují v časných stádiích onemocnění. Popisuje se rozšíření kloubní štěrbin (pseudorozšíření). Na kloubních plochách se objevují destruktivní změny a

subchondrální sklerotizace. Později můžeme pozorovat ohraničené synostózy mezi kloubními plochami a zánětlivý proces končí zánikem štěrbin SI kloubů. Podobný vývoj lze pozorovat i na symfýze. K hodnocení závažnosti postižení SI kloubů slouží 5 stadií rentgenových změn dle Benneta a Wooda (tab. 3) (12).

**Tab. 3**  
**Rtg stadia sakroiliitidy**

Stadium	Popis
0	Normální nález
1	Podezření – lehká neostrost kloubních ploch – obraz pseudorozšíření kloubní štěrbiny
2	Minimální změny – eroze na kloubních plochách a sklerotizace subchondrální kosti
3	Nepochybná abnormalita – jedna nebo více erozí s přítomností lokálních přemostění
4	Pokročilé změny – úplná synostóza

Postižení páteře se v některých rysech může odlišovat u AS a ostatních spondylartropatií. Na předních plochách a rozích obratlových těl dochází k přestavbě, která se projevuje vyplněním konkávního tvaru – kvadratzace (squaring). První syndesmofyty v Th-L přechodu vznikají osifikací zevních vrstev anulus fibrosus a mají typicky axiální směr růstu. V pozdějších stadiích dochází i k osifikaci dlouhého ligamenta, a tak vznikají syndesmofyty později vytvářející souvislý osifikovaný lem, tzv. obraz bambusové tyče. Odlišné jsou parasyndesmofyty při psoriatické artritidě vznikající metaplazií paraspinalní pojivové tkáně, které zpravidla nevedou k ankylóze.

Destruktivní změny krycích ploch obratlových těl představují povrchové eroze, které se označují jako spondylitis anterior. Pokud zánětlivé změny zasahují i meziobratlovou ploténku, označují se jako spondylodiscitida. Stupeň pokročilosti AS je dán 5 rentgenovými stadii (tab. 4) (13).

**Tab. 4**

## Rtg stadia AS

Stadium	Popis
I.	Jednostranná sakroiliitida
II.	Oboustranná sakroiliitida
III.	II. stadium + zánětlivé změny na lumbální páteři
IV.	III. stadium + zánětlivé změny na hrudní páteři
V.	IV. stadium + zánětlivé změny na krční páteři

Periferní forma AS může mít obraz monoartritidy, oligoartritidy i polyartritidy erozivního charakteru, připomínající revmatoidní artritidu, ale nevede ke vzniku kostěných ankyloz a typicky postihuje i distální interfalangeální klouby na rukou.

Výpočetní tomografie (CT) je moderní zobrazovací metoda, která spočívá v matematickém zpracování obrazů snímkaných vrstev (tomogramů) (14). Tato technika přináší topograficky podrobnější obraz vyšetřovaných struktur, má však i svá omezení a nevýhody (tab. 5).

**Tab. 5**  
**Relativní výhody a omezení CT vyšetření**

Výhody	Omezení a nevýhody
zobrazení ve vrstvách	omezení ploch v axiální rovině
vysoký kontrast zobrazení kostí	relativně malý kontrast měkkých tkání
zlepšený kontrast měkkých tkání (ve srovnání s prostým rtg snímkem)	radiační zátěž, nákladnost

CT vyšetření sakroiliakálních kloubů vhodně doplňuje nejasné nálezy z prostých rtg snímků, protože relativně snáze zobrazuje typické kostní změny při spondylartropatiích. Obecně však platí, že CT vyšetření by nemělo být první metodou, když jsou k dispozici dostatečně kvalitní radiogramy.

### 3.2 Radionuklidové metody

K detekci ložisek zánětlivé aktivity slouží scintigrafická vyšetření s využitím různých druhů radionuklidů. Nejběžněji užívaným je radionuklid  $^{99m}\text{Tc}$  navázaný na různé druhy nosičů, např. polyfosfáty, bifosfonáty, pyrofosfáty. Vzhledem ke krátkému poločasu rozpadu (6 hodin) lze použít vyšší dávky záření. Radionuklidy se vychytávají v místech časných změn v periartikulární kosti a jejich akumulace je ovlivněna řadou faktorů, jako je zvýšená synoviální permeabilita a průtok krve. Tato scintigrafická vyšetření jsou citlivým ukazatelem zánětu ve velkých kloubech, jako jsou kyčle, sakroiliakální klouby a páteř (15). Nevýhodou těchto metod je nízká specifita pro dané onemocnění. Jako nosiče radionuklidů se využívají též lidské polyklonální imunoglobuliny třídy G. Při srovnání skupiny nemocných AS se zánětlivou bolestí páteře se skupinou nemocných s osteoartrózou páteře a bolestí dolních zad nebyla nalezena zvýšená akumulace radionuklidů vázaných na tento nosič ani v jedné z obou skupin (16). Autoři došli k závěru, že tato technika není užitečná pro detekci zánětlivých změn na páteři u AS.

U nemocných s AS britští autoři (17) použili jednofotonovou emisní výpočetní tomografii (SPECT) k objektivizaci akutní a chronické bolesti zad. Nalezli abnormality u 89 % nemocných, z toho 57 % v oblasti fazetových kloubů, z nichž 25 % mělo 3 a více aktivních ložisek. V obratlových tělech bylo zvýšené vychytávání u 54 % nemocných.

### ***3.3 Nukleární magnetická rezonance***

Principem magnetické rezonance (MR) je tzv. rezonance jaderného spinu atomových jader, která mají lichý počet jaderných částic (pozitronů a neutronů) (18). V současné době se pro tvorbu obrazu nejčastěji využívá vodík, který je nejběžnějším prvkem v lidském těle.

Základními faktory uplatňujícími se při tvorbě obrazu MR jsou:

- A. hustota sledovaných atomových jader v daném objemu,
- B. relaxační doba T1 (podélná relaxace), která vyjadřuje přenos energie mezi nabuzenými jádery a okolním prostředím schopným absorbovat energii, kterou relaxační jádra absorbují,
- C. relaxační doba T2 (příčná relaxace) charakterizuje zánik magnetického momentu v rovině x, y, kolmé k ose pole, do níž byly spiny vychýleny 90stupňovým impulsem.

Obě relaxační doby jsou závislé zejména na biologických poměrech tkání a na magnetických vazbách jader mezi sebou a okolím. Obrazy v režimu T1 jsou blízké zobrazování na CT – lze je označit za „anatomická zobrazení“, naproti tomu T2 zobrazení zvýrazní většinu patologických tkání.

Výhodou MR je především vyšší rozlišení měkkých tkání než je tomu u CT, možnost tvorby snímků v libovolných rovinách bez manipulace s nemocným. Dále rozlišení cév i bez užití kontrastu. Doposud není znám negativní vliv magnetického pole na organismus. Na rozdíl od CT kortikální kost a drobné předměty z nízkomagnetických kovů nevyvolávají artefakty. Hlavní nevýhodou je nízká senzitivita pro struktury s nízkým obsahem vodíku, zejména kortikální kost a kalcifikace. Proto MR není vhodná pro zobrazování kostních struktur obecně. Užitím kontrastních látek se zpřesňují rozlišovací schopnosti MR a tím i diagnostika. Nejčastěji je užíván kovový iont gadolinium (Gd) nesený chelátem DTPA. MR dokáže zobrazit strukturální změny u revmatických chorob, zejména eroze, kostní cysty, postižení šlach, vazů a chrupavky. Dobře odliší výpotek v kloubu, synovitidu a cysty (např. Bakerova cysta v kolenním kloubu). Po podání kontrastní látky je možné rozlišit výpotky podél šlach a vazů a revmatoidní uzlíky. U spondylartropatií lze detekovat postižení SI skloubení v časném stadiu. V koronárních rovinách v T1 váženém obraze a T2 váženém obraze nacházíme prosáknutí, bez korelace na prostém rtg snímku. Po podání kontrastní látky se zánět dosycuje s převahou infiltrace do kosti křížové.

### **3.4 Vyšetření ultrazvukem – artrosonografie**

Artrosonografie je založena na schopnosti ultrazvuku pronikat tkáněmi, odrazit se od jejich struktur a na možnosti zobrazení těchto odrazů (19). Při průchodu ultrazvukového paprsku prostředím s různou akustickou impedancí dochází na rozhraní těchto prostředí k lomu a odrazu ultrazvukových vln. Tato vlastnost tkání se nazývá odrazivost (echogenita). Tato zobrazovací technika má řadu výhod, je dostupná, neinvazivní, nezatěžující, a tudíž umožňuje opakované vyšetření postižených tkání. Nevýhodou této metody jsou nejednotné vyšetřovací algoritmy, nejednotná interpretace nálezů a nízká specifita. Indikace k vyšetření ultrazvukem jsou poměrně široké (tab. 6).

## **Tab. 6**

### **Indikace k vyšetření ultrazvukem**

Synovialitida  
Burzitida  
Výpotek  
Tenosynovitida  
Ruptura  
Bakerova cysta  
Léze chrupavky  
Změny kostěných povrchů  
Absces

U spondylartropatií lze artrosonografií využít k detekci postižení mimopáteřních struktur – kyčelního a kolenního kloubu, postižení šlach a úponů, případně u periferních forem drobných kloubů rukou a nohou. Vzhledem k tomu, že nelze klinicky spolehlivě prokázat koxitidu (výpotek v kyčelním kloubu), která představuje nejzávažnější kloubní postižení u AS, má zde ultrazvukové vyšetření zásadní význam. Z mimokloubních příznaků spondylartropatií je nejčastější zánět Achillovy šlasy a jejího úponu na calcaneus a zánět povrchové a hluboko uložené burzy. Ultrasonografické vyšetření může odlišit akutní změny – rozšíření a výpotek, a chronické změny – kalcifikace.

## **4. Sledování aktivity spondylartropatií pomocí magnetické rezonance**

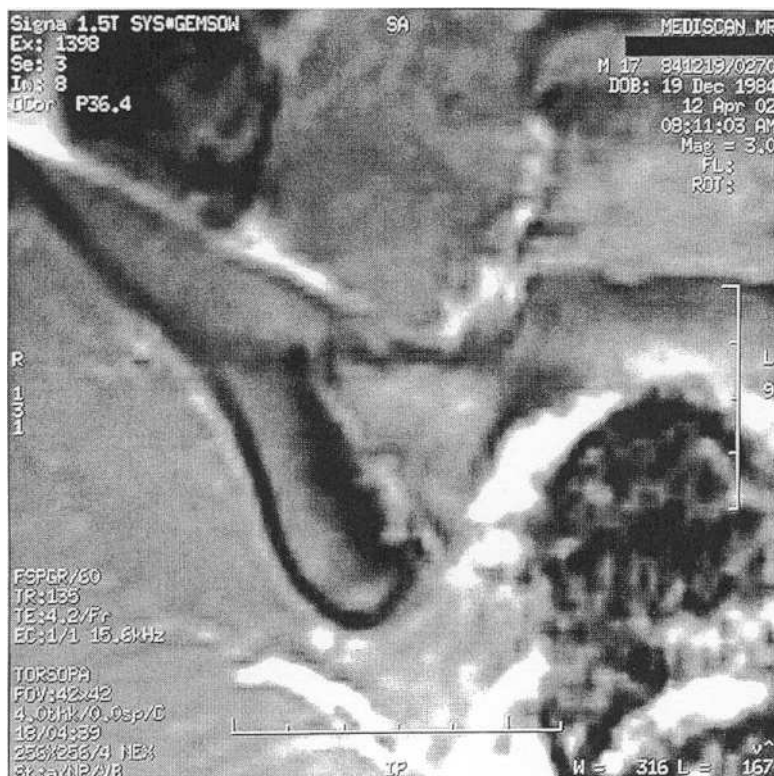
### **4.1 Vyšetření sakroiliakálních kloubů**

Postižení sakroiliakálních kloubů je obecným příznakem spondylartropatií. Entezitidy a přítomnost HLA B27 antigenu mají zásadní důležitost v patogenezi AS. Stále je předmětem diskuze, zda a v jakém rozsahu jsou při sakroiliitidě postiženy synovialis a úpony. MR zobrazuje synoviální a ligamentózní části sakroiliakálních kloubů (20). U normálního obrazu se chrupavka jeví jako úzká zóna střední intenzity signálu v T1 váženém obraze a nízké intenzity signálu v T2 vážených obrazech. Subchondrální kortikální kost se zobrazuje na

obou částech kloubu jako lineární zóna nízkého signálu v T1 i T2 vážených obrazech. Subchondrální kostní dřeň se jeví jako oblast homogenní střední intenzity signálu v T1 i T2 vážených obrazech (21). Po podání gadolinia nebylo pozorováno žádné zvýšení signálu v subchondrální kosti.

Při sakroiliitidě tenká zóna představující chrupavku může vymizet a být nahrazena ložisky nehomogenní tkáně smíšené intenzity signálu, představujícími zřejmě pannus. V oblastech, kde pozorujeme v MR obraze ztlustění chrupavky, může docházet k synoviální proliferaci. Tyto zóny se jeví jako lineární zvýšení intenzity signálu v T2 vážených obrazech (22). Eroze se v T1 i T2 vážených obrazech zobrazí jako ložiska střední intenzity signálu na kortikální části kosti křížové i kyčelní, s okrajovými nepravidelnostmi a hlubšími defekty přiléhající kostní dřeň (23).

Bollow a spol. (24) popsali eroze jako ložiska s nízkou intenzitou signálu v T1 vážených obrazech a vysokou intenzitou v T2 vážených obrazech, která se ještě zvýší po podání gadolinia (obr. 1). Subchondrální skleróza se jeví jako zóna signálu nízké intenzity v T1 i T2 vážených obrazech, zatímco ankylóza se ukazuje jako oblast nízké intenzity signálu napříč kloubní štěrbinou s ložisky signálu střední intenzity, která představují kostní dřeň (25).



Obr. 1 Pravostranná sakroiliitida – erozivní změny na os ilium. Vyšetření MR s kontrastem gadolinia, T1 vážený obraz (zapůjčeno MUDr. Matějovskou).

MR byla citlivější v detekci erozí a poškození chrupavky u nemocných s časným i rozvinutým onemocněním než prostý rentgenový snímek a také citlivější než CT ve zobrazení erozí (22, 25). Změny subchondrální kostní dřeně se zdají být citlivým ukazatelem aktivity těchto onemocnění. Ahlstrom a spol. (21) popisují dva typy lézí. První typ je charakterizován nízkou intenzitou signálu v T1 váženém obraze a vysokou intenzitou signálu ve fázovém kontrastu a T2 váženém obraze. Tyto léze jsou lokalizovány v ostrůvcích poblíž kloubní dutiny a jsou víceméně difuzně rozloženy v periartikulární kostní dřeni. Mají úzký vztah k erozím viditelným na CT obrazech. Léze druhého typu jsou charakterizovány nízkou intenzitou signálu ve všech sekvencích. Tyto léze souvisejí s hromaděním periartikulárního tuku. Tato pozorování dokazují, že MR umožňuje odlišit léze s vysokým obsahem vody odpovídající zánětlivému otoku od lézí se sníženým obsahem vody vyvolaných pronikajícími vazivovými tkáněmi nebo sklerotizací. Toto vysvětlení bylo podpořeno nálezy z otevřených biopsií provedených u nemocných s časnou sakroiliitidou, které ukázaly časné histopatologické změny v subchondrální kosti (25). Nálezy MR popisující edém subchondrální kostní dřeně u sakroiliitidy byly publikovány dalšími autory, zejména u časně sakroiliitidy bez výrazných změn na prostém rtg a CT vyšetření (25, 27, 28, 29). Někteří autoři použili sekvence potlačující tuk k detekci edému subchondrální kosti (23, 27, 29). Jiní ukázali zvýšení intenzity signálu v subchondrální kostní dřeni u časně sakroiliitidy po aplikaci gadolinia (23, 30). Braun a Bollow a spol. (31, 32, 33) použili dynamickou MR s aplikací gadolinia a vyhodnotili stupeň zesílení. Avšak validita těchto MR nálezů dosud nebyla potvrzena histologickým vyšetřením postižených tkání.

Oostveenová a spol. (30) referovali o MR nálezech u 25 HLA B27 pozitivních nemocných se zánětlivou bolestí dolních zad bez sakroiliitidy na konvenčním rentgenovém snímku a s následným rozvojem jasné sakroiliitidy na rentgenovém snímku po třech letech.

Nález sakroiliitidy v MR obraze měl 60% prediktivní hodnotu pro zobrazení sakroiliitidy na rentgenovém snímku po třech letech; senzitivita byla 85%, specificita 47%. Stejná skupina (35) studovala v prospektivní studii přínos MR vyšetření sakroiliakálních kloubů pro detekci časně sakroiliitidy a následný vývoj jasné sakroiliitidy na konvenčních rentgenových snímcích po sedmi letech. Prediktivní hodnota MR vyšetření dosahovala 67 %, senzitivita byla 83% a specificita byla 50%. Autoři uzavírají, že vyšetření MR je možné použít ke stanovení diagnózy při normálním nálezu na prostém rentgenovém snímku, avšak tuto skutečnost je nutno ještě potvrdit na větších prospektivních studiích. Battafarano a spol. (27) a Blum a spol. (29) ukázali, že MR je citlivější než kvantitativní kostní scintigrafie pro detekci aktivní sakroiliitidy. Vyšetření sakroiliakálních kloubů MR je slibnou metodou pro časně stanovení diagnózy AS. Muche a spol. (35) vyšetřovali zánětlivé změny v definovaných oblastech sakroiliakálních kloubů u nemocných v časných stadiích a nálezy srovnávali s pozdními stadii spondylartropatií. Sakroiliitida byla častěji oboustranná u AS než u nediferencovaných spondylartropatií. Postižení ilické oproti sakrální části sakroiliakálního kloubu bylo častější u časně než u pozdní fáze choroby. Zánětlivé změny dorzokaudální části kloubu a kostní dřené byly u časněho onemocnění signifikantně častější, naproti tomu úpony byly častěji postiženy u pokročilého onemocnění. Podobně ligamenta byla častěji postižena v pozdních stadiích. Dorzokaudální synoviální část kloubu byla signifikantně častěji postižena než ventrální část.

#### **4.2 Vyšetření obratlů**

Ložiskové destruktivní změny diskovertebrálního spojení popsané Romanusem a Ydenem (36) již v roce 1952 se hojí reaktivní sklerotizací horních a dolních předních rohů obratlových těl a vedou na konvenčním snímku k obrazu „zářícího rohu“. Nedávno popsali Remedios a spol. (37) případ AS s MR nálezem zřejmě odpovídajícím lumbální osteitidě. T1 vážené obrazy ukázaly oblasti s nízkou intenzitou signálu v předních horních a dolních rozích sousedních těl obratlů. Tato oblast ukázala vysokou intenzitu signálu v T2 vážených obrazech zvýrazněnou po podání gadolinia. Konvenční rentgenové snímky však neukázaly v těchto oblastech žádné abnormality. Jevtic a

spol. (38) popsali stejné nálezy MR vyšetření u nemocných s těmito lézemi na běžných radiogramech.

U spondylodiscitidy při AS prostý rentgenový snímek může ukázat eroze a sklerotizaci krycích ploch obratlových těl a někdy i zúžení meziobratlového disku (39). Francouzská prospektivní studie (40) hodnotící prosté rentgenové snímky, kostní scintigrafii a MR páteře u 31 nemocných se spondylartropatiemi ukázala, že 17 nemocných mělo v MR obraze změny odpovídající zánětu a zvýšené vaskularizaci subchondrální kosti. Tyto nálezy byly často viditelné v časně fázi nemoci, tedy v době, kdy prosté snímky a scintigrafie byly normální. MR obraz navíc ukázal známky odpovídající zánětu střední části krycích ploch obratlových těl a intervertebrálních disků. U těchto nemocných nebyly nalezeny žádné změny měkkých tkání a epidurálních struktur. Jevtic a spol. (36) popsali u 8 nemocných MR obraz erozivní spondylodiscitidy, kde postižené oblasti měly vysokou intenzitu signálu v T2 vážených obrazech. V jedné studii byla prokázána souvislost mezi edémem kostní dřeně v obratlovém těle v MR obraze a progredující diskovertebrální destrukcí na prostém rentgenovém snímku (41).

Jedním z praktických využití MR je hodnocení účinnosti anticytokinových preparátů v léčbě spondylartropatií. Bylo publikováno několik prací sledujících efekt infliximabu u AS pomocí MR, které prokázaly zlepšení ve smyslu ústupu zánětlivých změn. Tyto nálezy jsou srovnávány současně s výše uvedenými indexy aktivity onemocnění.

## **Literatura**

1. Keat, A.C.S., Arnett, F.C.: Spondylarthropathies. Introduction. In: Klippel, J.F., Dieppe, P.A., eds. Rheumatology. London Mosby, 1998, 6.10.1-6.10.2.
2. Gran, J.T., Husby, G.: Spondylarthropathies. Ankylosing Spondylitis: Prevalence and Demography. Klippel, J.F., Dieppe, P.A., eds. Rheumatology. London Mosby, 1998, 6.15.1-6.15.6.
3. Wright, V., Moll, J.M.H.: Ankylosing spondylitis. Brit.J.Hosp.Med., 1973, 9, 331-334.
4. Žlnay, D., Mateička, F., Rovenský, J.: Ankylosující spondylitída. In: Rovenský, J., Pavelka, K., eds. Klinická reumatológia. Osveta Martin, 2000, s. 395-409.

5. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L.G. a ost.: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis activity index. *J.Rheum.*, 21, 1994, č. 12, s. 2286-2291.
6. Calin, A., Garrett, S., Whitelock, H. a ost.: A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. *J.Rheum.*, 21, 1994, č. 12, s. 2281-2285.
7. Jenkinson, T.R., Mallorie, P.A., Whitelock H.C. a ost.: Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS metrology index. *J.Rheum.*, 21, 1994, č. 9, s. 1694-1698.
8. Jones, S.D., Steiner, A., Gerrett, S.L., Calin, A.: The Bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G). *Brit.J.Rheum.*, 35, 1996, č. 1, s. 66-71.
9. Mackay, K., Mack, C., Brophy, S., Calin, A.: The Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI). A new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum.*, 41, 1998, č. 12, s. 2263-2270.
10. Heuft-Dorenbosch, L., Van Tubergen, A., Spoorenberg, A. a ost.: Is the BASDAI an appropriate instrument to measure disease activity in ankylosing spondylitis patients with or without peripheral arthritis? *Ann.Rheum.Dis.*, 61, 2002 (Suppl.I), s. 298 (abstract).
11. Gatterová, J., Schultz, P., Charvát, F.: Zobrazovacie metódy v reumatológii. In: Rovenský, J., Pavelka, K., eds. *Klinická reumatológia*. Osveta Martin, 2000, s. 161-165.
12. Bennett, H., Wood, P.H.N., Eds. *Population studies of the rheumatic diseases*. Excerpta Medica Foundation Amsterdam, 1968, s. 510.
13. Rejholec, V.: Ankylozující spondylartritida. In: Rejholec, V., Šusta, A., eds. *Revmatologie*, Avicenum Praha, 2. vydání 1985, s. 127.
14. Gatterová, J., Schultz, P., Charvát, F.: Zobrazovacie metódy v reumatológii. In: Rovenský, J., Pavelka, K., eds. *Klinická reumatológia*. Osveta Martin, 2000, s. 157-158.
15. Genant, H.K.: Radiology of rheumatic diseases. In: McCarthy, D.J. ed. *Arthritis and Allied conditions*. Lea & Febiger Philadelphia 9<sup>th</sup> edition 1979, s. 70-79.

16. De Vlam, K., Van de Wiele, C., Mielants, H., Dierckx, R.A., Veys, E.M.: Is  $^{99m}\text{Tc}$  human immunoglobulin G scintigraphy (HIG-scan) useful for the detection of spinal inflammation in ankylosing spondylitis? *Clin.Exp.Rheum.*, 18, 2000, č. 3, s. 379-382.
17. Ryan, P.J., Gibson, T., Fogelman, I.: Spinal bone SPECT in chronic symptomatic ankylosing spondylitis. *Clin.Nucl.Med.*, 22, 1997, č. 12, s. 821-824.
18. Gatterová, J., Schultz, P., Charvát, F.: Zobrazovacie metódy v reumatológii. In: Rovenský, J., Pavelka, K., eds. *Klinická reumatológia*. Osveta Martin, 2000, s. 174-178.
19. Gatterová, J., Schultz, P., Charvát, F.: Zobrazovacie metódy v reumatológii. In: Rovenský, J., Pavelka, K. a ost., eds. *Klinická reumatológia*. Osveta Martin, 2000, s. 168-172.
20. Oostveen, J.C.M., Van de Laar M.A.F.J.: Magnetic resonance imaging in rheumatic disorders of the spine and sacroiliac joints. *Semin.Arthritis Rheum.*, 30, 2000, s. 52-69.
21. Ahlstrom, H., Feltelius, N., Nyman, R., Hallgren, R.: Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation. *Arthritis Rheum.*, 33, 1990, č. 12, s. 1763-1769.
22. Murphey, M.D., Wetzel, L.H., Bramble, L.M. a ost.: Sacroiliitis: MR imaging findings. *Radiology*, 180, 1991, č. 1, s. 239-244.
23. Wittram, C., Whitehous, G.H., Williams, J.W., Bucknall, R.C.: A comparison of MR and CT in suspected sacroiliitis. *J.Comput.Asist.Tomogr.*, 20, 1996, č. 1, s. 68-72.
24. Bollow, M., Brown, J., Hamm, B. a ost.: Early sacroiliitis of patients with spondylarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*, 194, 1995, č. 2, s. 529-536.
25. Docherty, P., Mitchell, M.J., McMillan, L., Mosher, D.: Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis. *J.Rheum.*, 19, 1992, č. 3, s. 393-401.
26. Shichikawa, K., Tsujimoto, M., Nishioka, J., Nishibayashi, Y., Matsumoto, K.: Histopathology of early sacroiliitis and enthesitis in ankylosing spondylitis. In: Ziff, M., Cohen, S.B., eds. *Advances in inflammation research: the spondylarthropathies*. New York Raven Press, 1985, s. 15-24.
27. Battifarano, D.F., West, S.G., Rak, K.M., Fortenbery, E.F.,

- Chantelois A.E.: Comparison of bone scan, computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Semin.Arthritis Rheum.*, 23, 1993, s. 161-176.
28. Yu, W., Feng, F., Dion, E., Yang, H., Jiang, M., Genant, H.K.: Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol.*, 27, 1998, č. 6, s. 311-320.
29. Blum, U., Buitrago-Tellez, C., Mundinger A. a ost.: Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis: a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J.Rheum.*, 23, 1996, č. 12, s. 2107-2115.
30. Oostveen, J.C.M., Prevo, R.L., Den Boer, J.A., Van de Laar, M.A.F.J.: Early detection of sacroiliitis on MRI and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study. *J.Rheum.*, 26, 1999, s. 1953-1958.
31. Braun, J., Bollow, M., Eggens, U., König, H., Distler, A., Sieper, J.: Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum.*, 37, 1994, č. 7, s. 1039-1045.
32. Oostveen, J.C.M., Prevo, R.L., Van de Laar M.A.F.J.: The predictive value of MRI for the development of radiological sacroiliitis: results after 7 years. *Ann.Rheum.Dis.*, 61, 2002, (Suppl.I), s. 323 (abstract).
33. Braun, J., Bollow, M., Seyrekbasan, F., Haberle, H.J., Eggen, U.: Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints in patients with spondylarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J.Rheum.*, 23, 1996, č. 4, s. 659-664.
34. Mucbe, B., Bollow, M., Sieper, J., Francois, R.J., Braun, J.: Sacroiliitis and enthesitis in early and late spondyloarthritis – a detailed analysis by contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Ann.Rheum.Dis.*, 61, 2002, (Suppl.I), s. 294 (abstract).
35. Romanus, R., Yden, S.: Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis (pelvospondylitis ossificans). *Acta Orthop.Scand.*, 22, 1952, s. 88-99.
36. Remedios, D., Natali, C., Saifudding, A.: Case report: MRI of

- vertebral osteitis in early ankylosing spondylitis. *Clin.Radiol.*, 53, 1998, č. 7, s. 534-536.
37. Jevtic, V., Rozman, B., Kos-Golja, M., Watt, I.: MR-Bildegebung bei seronegativen Spondylarthritiden. *Radiologe*, 36, 1996, č. 8, s. 624-631.
38. Hunter, T.: The spinal complications of ankylosing spondylitis. *Semin.Arthritis Rheum.*, 19, 1989, č. 3, s. 172-182.
39. Marc, V., Dromer, C., Le Guennec, P., Manelfe, C., Fournie, B.: Magnetic resonance imaging and axial involvement in spondylarthropathies. *Rev.Rheum. (Engl.Ed.)*, 64, 1997, č. 7-9, s. 465-473.
40. Wienands, K., Lukas, P., Albrecht, H.J.: Klinische Bedeutung der MR-Tomographie von Spondylodiscitiden bei Spondylitis ankylopoetica. *Z.Rheum.*, 49, 1990, č. 6, s. 356-360.