

SYSTÉMOVÁ REVMAICKÁ ONEMOCNĚNÍ - IV. DÍL

prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Úvodem k této části: „Jako by na okraji systémových revmatických onemocnění jsou poruchy, které většinou vznikají ve spojení s ostatními již popsávanými chorobami, avšak, a nikoliv výjimečně, mohou probíhat též zcela samostatně. Zřejmě z těchto důvodů setrvává v jejich terminologii stále výraz syndrom. Sjögrenův syndrom je znám již desítky let, zatímco antifosfolipidový syndrom je klinická jednotka relativně nová.

Klíčová slova: Sjögrenův syndrom, antifosfolipidový syndrom, klinika, diagnostika, terapie.

SYSTEMIC RHEUMATIC DISEASES - PART IV

There are disorders, seemingly being on the periphery of connective tissue diseases, which are commonly associated with already described diseases, but not exceptionally, they could be found as a primary form, running on their own. Therefore they have still being defined in terminology as syndromes. Sjogren's syndrome has been known for decades, while antiphospholipid antibody syndrome is a relatively novel clinical entity.

Key words: Sjogren's syndrome, antiphospholipid syndrome, clinical signs, diagnosis, treatment.

SJÖGRENŮV SYNDROM

Sjögrenův syndrom (SS) je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje hlavně slzné a slinné žlázy, ve kterých probíhá imunopatologický zánětlivý proces. Současně jsou přítomné imunologické abnormality, zvláště nadměrná tvorba autoantilát, specificky zaměřených proti buněčným antigenům SS-A/Ro a SS-B/La. Nejčastějšími klinickými projevy jsou xerostomie a xeroftalmie (tvořící tzv. sicca syndrom), zvětšení slinných žláz, polyartritida a poškození vnitřních orgánů. Nemocní s SS mají současně zvýšené riziko výskytu maligních lymfomů. Onemocnění probíhá buď zcela samostatně (primární forma) nebo se sdružuje s jinými systémovými autoimunitními chorobami (sekundární forma).

Epidemiologie a etiopatogeneze

Prevalence onemocnění se udává mezi 1–2,5 %. Vyskytuje se na celém světě a bez ohledu na věk. Ženy onemocní však až 9× častěji než muži. Účast dědičné zátěže potvrzuje jak nahromaděný rodinný výskyt, tak významná asociace onemocnění s nositeli alel HLA B8 a DR3. Předpokládá se též souvislost s proběhlým úvodním zánětem postižených žláz vyvolaným virem Ebsteina a Baarové nebo retroviry. Účast orgánově nespecifických autoantilát v patogeneze onemocnění není stále jasná – jsou však přítomné i orgánově specifické autoantilátky, zaměřené proti epiteliálním buňkám vývodů slinných žláz.

Klinické příznaky

Onemocnění probíhá chronicky a bez výrazné agresivity, nicméně některé klinické obtíže jsou pro nemocné značně nepříjemné.

V popředí jsou následky nedostatečné sekrece slz, jež se projevuje jako chronický suchý zánět spojivky a rohovky (suchá keratokonjunktivitida) s pocitem pálení a řezání v očích, světloplachostí, zarudnutím a se zvětšením slzných žláz. Podobné projevy jsou i v ústní dutině s pocitem suchosti sliznic, nemožností polknout suché sousto, poruchami řeči a se zvýšenou kazivostí zubů. Suchost též postihuje

horní cesty dýchací formou opakovaných zánětů; stejně je tomu se sekrecí pankreatických a žaludečních žláz (chronická atrofická gastritida), dále též se suchou kůží a suchostí vaginální sliznice.

Celkové příznaky zahrnují zvýšenou únavnost, subfebrilie, myalgie a artralgie – kloubní, potíže bývají přítomné ve formě polyartritidy až v 70 %, Raynaudův syndrom až ve 40 %, lymfadenopatie do 20 %, ostatní orgány jako plic, ledviny, játra do 10 % – lymfomy do 5 %. Glomerulonefritida se objevuje velmi zřídka, ale nemocný může trpět distální tubulární acidózou při intersticiální infiltraci vyvolanou lymfocyty.

Laboratorní příznaky a pomocná instrumentální vyšetření

Většina nemocných v aktivním stadiu má vysoké hodnoty sedimentace erytrocytů, ale normální CRP. Obdobně jsou zmnožené gamma-globuliny a občas snížený počet leukocytů. Též často je kryoglobulinemie a výskyt paraproteinu. Více než 95 % má prokazatelné antinukleární autoantilátky (ANA), revmatoidní faktory (RF), stejně tak anti-Ro a anti-La protilátky (zvl. u primární formy). Jak jsme již uvedli, jsou též přítomné četné specifické orgánové autoantilátky např. proti parietálním buňkám žaludeční sliznice, mitochondriím, epiteliím vývodů slinných žláz a tyreoideální peroxidáze.

Nedostatek sekrece slzných žláz se měří pomocí tzv. Schirmerova testu (standartní páska filtračního papíru zasunutá do spojivkového vaku – norma je více než 5 mm/5 min.); dále test s bengálskou červení, která barví poškozený povrch rohovky; další je zhodnocení epitelu rohovky pomocí šterbinové lampy.

V ústech je měřen snížený obsah slin a jejich produkce pomocí sialografie peritektanem technikou 99m. Konečnou diagnostickou cenu má histologie biopsického vzorku malých slinných žláz z dolního rtu, která ukáže lymfocytární infiltraci.

Zvýšené hodnoty sedimentace erytrocytů jsou u téměř 90 % nemocných, spolu se zvýšením gamma-globulinů a imunoglobulinů.

Diagnóza

K usnadnění diagnostiky a klasifikace onemocnění jsou k dispozici různá kritéria, která zahrnují:

- objektivní průkaz suchosti sliznic a sníženou tvorbu slz i slin
- výraznou lymfocytární infiltraci v bioptickém vzorku malé slinné žlázy
- průkaz systémového autoimunitního onemocnění – přítomnost RF nebo ANA nebo anti-Ro/anti-La .

Terapie

Základem symptomatické léčby jsou umělé slzy např. Lacrisyn gtt a zvlhčování sliznice dutiny ústní, žvýkání speciálních žvýkaček apod. Nezbytná je zvýšená hygiena ústní dutiny a používání fluoru v zubních pastách. Vyjmečně v závažných situacích lze podávat pilocarpin hydrochlorid 3×5 mg per os. Nemocní s projevy polyartritidy se zlepší po dlouhodobém podávání hydroxychlorochinu (Plaquenil tabl) v dávce 200 mg denně. Při dalších projevech systémového onemocnění lze podat glukokortikoidy do střední velikosti dávky příp. imunosupresivní prostředky typu azathioprinu či cyklofosfamidů.

Prognóza

Nemoc se většinou projevuje benigně, jde-li o její primární formu. Rizikovým faktorem je častější výskyt lymfomů.

V souvislosti s patologickými stavy, které jsme popisovali v prvním i druhém díle našeho souboru o systémových revmatických onemocněních, je nutno zdůraznit, že jsou stále předmětem velké pozornosti lékařů na celém světě. Je to proto, že u žádné z těchto chorob není dosud známa etiologie a patogenetické mechanismy, které spočívají na autoimunitních základech, jsou vždy zdrojem nových poznatků. Důsledkem těchto skutečností jsou pak nové a účinnější i když nikoliv konečné prostředky k jejich léčbě.

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM (APS)

Řadu let je lékařům známo, že u některých zdravotních stavů se ve zvýšené míře vyskytují trombózy žil či uzávěry tepen na různých místech těla – je to např. po těžkých operacích nebo po polytraumatech či při nádorových onemocněních a nakonec v těhotenství. Avšak teprve po r. 1985, kdy byl vypracován test na průkaz cirkulujících autoprotilátek zaměřených proti kardiolidinu, se ukázalo, že mohou být tyto obtíže vyvolány autoprotilátkami zvanými antifosfolipidové, jejichž jedním typem jsou shora uvedené protilátky proti kardiolidinu. Druhým typem podobně účinkují-

cích autoprotilátek jsou inhibitory koagulace zvané lupusové antikoagulanty.

Antifosfolipidový syndrom byl koncipován předběžně jako stav, kdy nemocný má v souběžném čase prokazatelnou trombózu (žilní či tepennou), dále trombocytopenii a nebo, a to se týká jen žen, které trpí opakovaným potratem (alespoň dvakrát). Ve všech případech mají současně prokazatelné střední až vysoké titry cirkulujících antifosfolipidových autoprotilátek – tj. buď antikardiolidinových nebo inhibitorů koagulace typu lupusového antikoagulanty. Poslední se nepřímo prokazuje prodloužením koagulačního času alespoň ve dvou testech, např. aktivovaným parciálním tromboplastinovým časem (aPTT), případně dalším testem jako je např. test kaolinový. Pro určení diagnózy APS stačí přítomnost jednoho shora uvedeného klinického příznaku a jednoho laboratorního.

Klinicky rozeznáváme formu **primární**, a to tehdy, je-li porucha přítomna bez dalšího systémového onemocnění, a formu **sekundární**, je-li současně přítomná jiná systémová autoimunitní choroba, nejčastěji SLE, RA apod.

Klinická symptomatologie závisí prakticky na místě a orgánu, kde se trombotický proces vyskytuje. U těhotných žen pak dochází v průběhu těhotenství ke ztrátě plodu, nejčastěji ve druhém a na začátku třetího trimestru; ta je způsobena pravděpodobně vznikem funkční nedostatečnosti placenty vyvolané trombózou placentárních tepen. Antifosfolipidové protilátky jsou pak pravděpodobně zodpovědné za tyto poruchy.

Pokud jde o antifosfolipidové protilátky, které jsou obecně zaměřeny proti negativně nabitým fosfolipidům, jsou v zásadě známy dva základní typy, jak už jsme uvedli shora. Nově se však zjistilo, že předpokladem jejich trombotického působení je vazba fosfolipidových struktur na bílkovinný kofaktor, kterým pro antikardiolidinové protilátky je $\beta 2$ – glykoprotein I a pro lupusové antikoagulanty pak to je nejčastěji protrombin. Jen takto formovaný komplex je zřejmě schopen vyvolat tvorbu protilátek. Nové poznatky též ukázaly, že vyvolání trombózy mohou způsobit též autoprotilátky proti samotnému kofaktoru (anti- $\beta 2$ -gPI).

Léčení těchto stavů pak spočívá v antiagregační léčbě, která se též užívá preventivně (např. aspirin) a v případě floridní trombózy pak v dlouhodobé antikoagulační (warfarin, heparin). Imunosupresivní léčba glukokortikoidy či jinými léky se podává pouze u nemocných se sekundární formou APS tj. při účasti dalšího autoimunitního onemocnění jako je např. SLE.

Literatura u autora