



**Pavel Horák**

**III. interní klinika nefrologická, revmatologická, endokrinologická**

**FN a LF UP Olomouc**

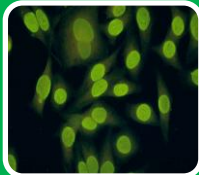
**Olomouc**

**Systemová sklerodermie, systémový lupus a antifosfolipidový syndrom**

# Systemová sklerodermie- základní patogenetické faktory

Genetická  
dispozice

Vnější faktory



Autoimunita (protilátková a  
zánětlivá aktivita)

T a B  
buňky



Fibrotizace (nadměrná  
tvorba a ukládání kolagenu)

Fibrocyty



Vasospasticita,  
vaskulopatie

Endothelie

# Klinické projevy choroby

Typ postižení	Četnost (%)	Klinické projevy
Raynaudův f.	96	Typická trias (zbělení, zmodrání, zfialovění) – prstů, uší, nosu, vnitřních orgánů (srdce, plíce, ledviny) Tvorba ischemií, gangrén, digitálních ulcerací
Kůže	Téměř vždy	Edém prstů, indurace kůže, ztlustění, sklerodaktylie, ztráta adnex
Trávicí ústrojí	až 90	Jícen – dysfagie, reflux, pyróza, refluxní esofagitis, striktury Žaludek – vzácně Střevo – křeče, průjmy, malabsorbce, adynamický ileus, divertikulóza s obstrukcí event. perforací Sfinkter – chronická inkontinence
Plic	50 10-15 vzácně	Intersticiální plicní proces – dušnost, suchý kašel, třecí šelest PAH – dušnost, únavnost, bolesti na hrudi Pleuritida, spontánní PNO
Muskulo skeletální	75	artralgie, ranní ztuhlost, třecí šelesty šlachových pouzder, event. slabost proximálních svalových skupin (UCDT)
Srdce	5-38, (53-89)	Poruchy rytmu, městnavou srdeční slabost, myokardiální fibróza, perikarditidy
Renální	8-10	renální krize s maligní hypertenzí rychle progredující ledvinné selhání s normotenzí
Neurologické	vzácně	periferní mono či polyneuropatie, sy karpálního tunelu

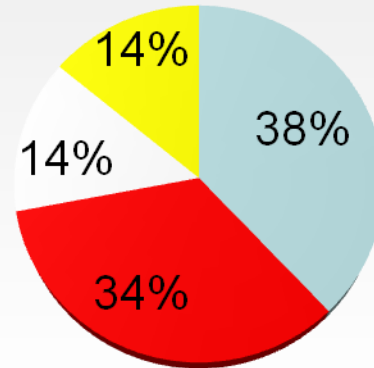
# Klasifikační kritéria SSc (2013)

## Sledování 7 oblastí

- ztlustění kůže prstů HKK – proximálně MCP kloubů 9
  - „puffy fingers“ 2
  - sklerodaktylie distálně od MCP kloubů 4
  - **digitální ulcerace** 3-2
  - teleangiektázie 2
  - **abnormální kapilaroskopický nález** 2
  - intersticiální změny na plicích 2
  - arteriální plicní hypertenze 2
  - **Raynaudův fenomén** 3
  - protilátky pojící se se SSc –
    - Anticentromerové protilátky 3
    - Anti-topoisomerase I (Scl 70)
    - Anti-RNA polymerase III
- ≥9
- Senzitivita 91%
  - Specificita 92%
  - (kritéria z r. 1980 – 75% resp. 72%)

# Registr DUO- vlastní pozorování

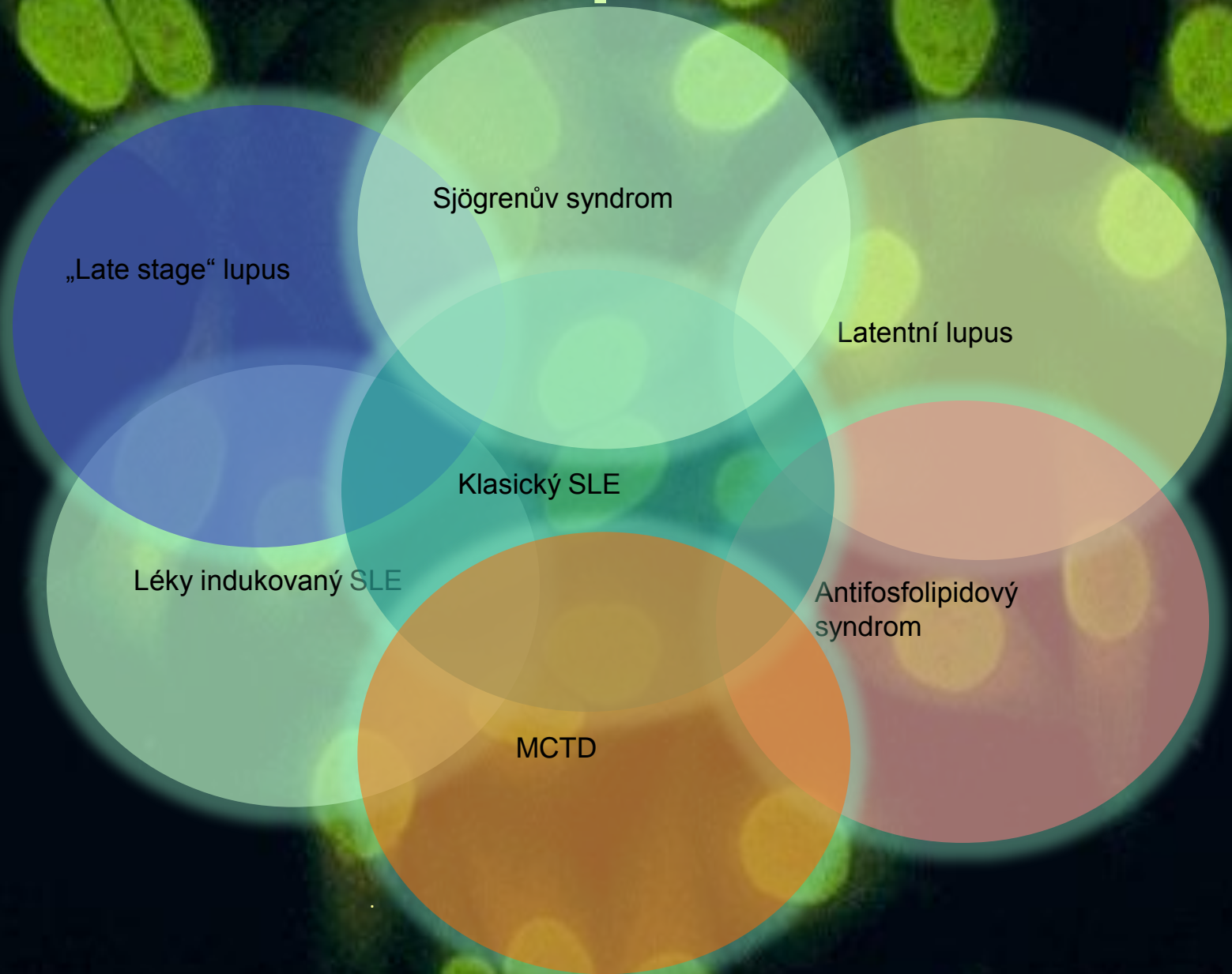
## Profil protilátek



- anti Scl 70
- anticentromerové
- anti RNP
- jiné

	N=50	Všichni pacienti N= 4 361
Plicní postižení n (%)	27 (54%)	1 740 (40%)
PAH, n (%)	10 (20%)	596 (13,6%)
Ledvina, n (%)	3 (6%)	198 (4,5%)
GIT, n (%)	19 (38%)	2 374 (54,5%)
Srdce, n (%)	5 (10%)	443 (10,1%)

# Klinické spektrum SLE



**POČÁTEK CHOROBY****KDYKOLIV V PRŮBĚHU**

CELKOVÉ PROJEVY

73

84-86

KOŽNÍ

57

72-81

ARTRITIDA

57-77

63-92

PLEURITIDA

23

37-45

PERIKARDITIDA

20

29-31

NEFRITIDA

44

46-77

LYMFADENOPATIE

25

32-59

GIT

22

47-49

**POČÁTEK CHOROBY****KDYKOLIV V PRŮBĚHU**

CNS	24	26-52
-PSYCHÓZA	1	5-37
-KŘEČE	3	8-26
MYOZITIDA	5	5
TROMBOCYTOPENIE	5-20	22-29
SLIZNIČNÍ PROJEVY	18	20-54
VASKULITIDA	10	21-37
RAYNAUDŮV SY.	6-33	18-58
TROMBOFLEBITIDA	2	8



# Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria

## Klinická kritéria

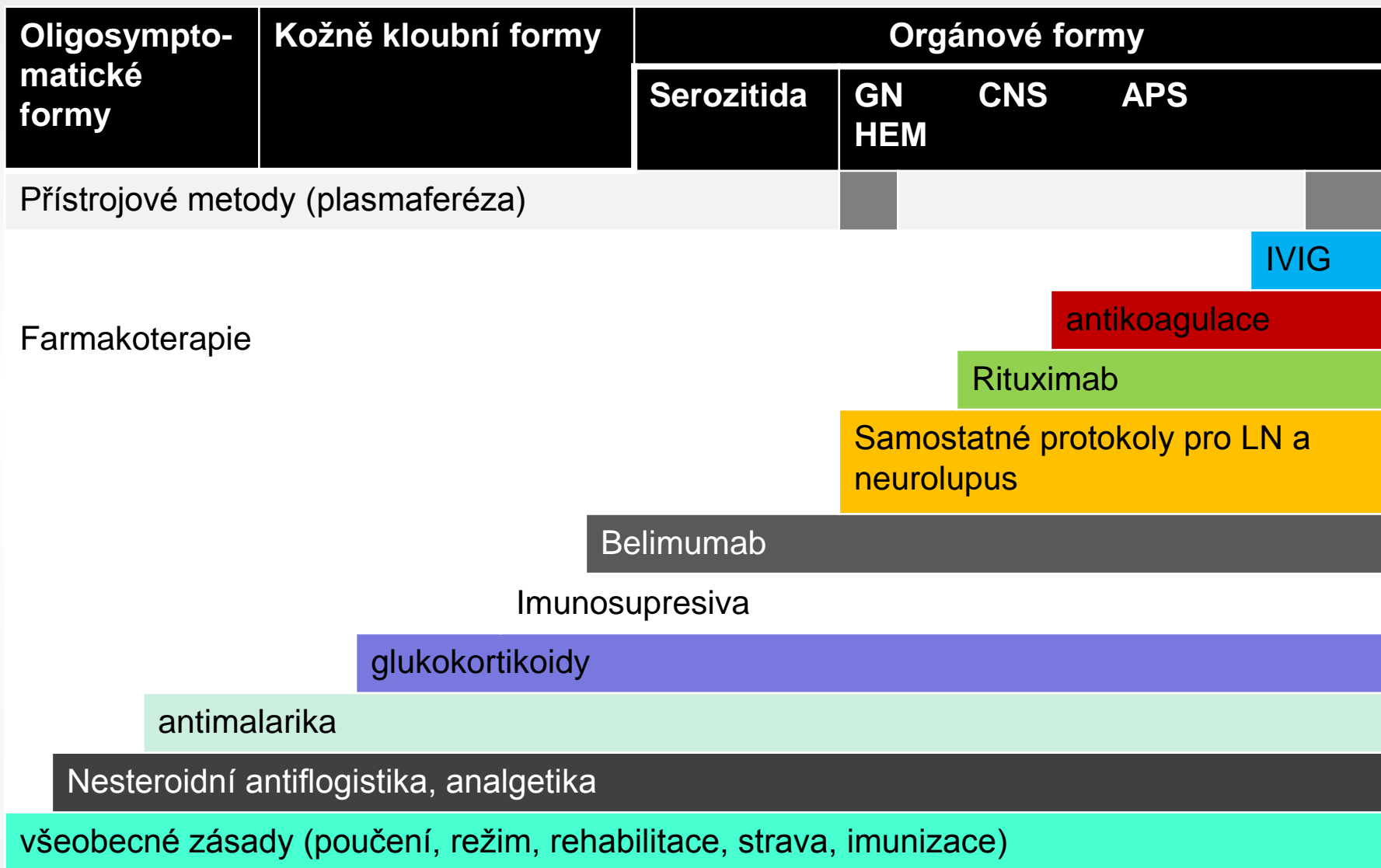
1. Akutní kožní lupus
2. Chronický kožní lupus
3. Orální či nazální ulcerace
4. Nejizvící se alopecie
5. Synovitida 2 a více kloubů
6. Serositida
7. Poměr protein/kreatinin v moči (nebo 24-hod. proteinurie) odpovídající 500 mg proteinu/24 NEBO aktivní sediment (hematurie)
8. Neurologické příznaky: křeče, psychóza, mononeuritis multiplex, myelitida, neuropatie periferních či hlavových nervů, akutní stavy zmatenosti
9. Hemolytická anemie
10. Leukopenie ( $< 4,000/\text{mm}^3$  nejméně 1x) NEBO lymfopenie ( $< 1,000/\text{mm}^3$  nejméně 1x)
11. Trombocytopenie ( $< 100,000/\text{mm}^3$  nejméně 1x)

# Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria

## Laboratorní kritéria

1. ANA protilátky nad horní laboratorní mez
2. Anti-dsDNA protilátky nad horní laboratorní mez (nebo > 2-násobek horní referenční meze při ELISA testech)
3. Anti-Sm:
4. Antifosfolipidové protilátky určené jako :  
Positivní test lupus antikoagulant  
Falešně pozitivní serologie na lues  
Střední či vysoké titry antikardiolipinových Ab (IgA, IgG or IgM)  
Pozitivní protilátky proti  $\beta$ 2-glycoproteinu I (IgA, IgG or IgM)
5. Nízký komplement  
C3, C4, CH50
6. Pozitivní přímý Coombsův test při nepřítomnosti hemolytické anemie

# Schéma léčby SLE



# Antifosfolipidový syndrom

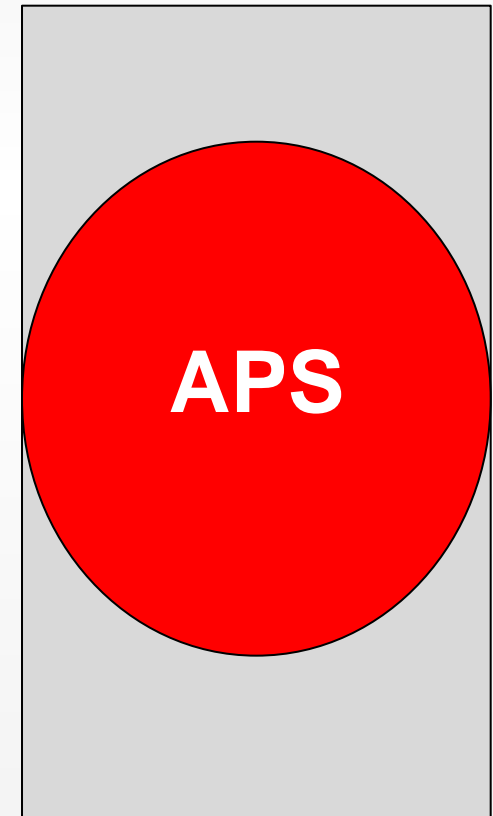
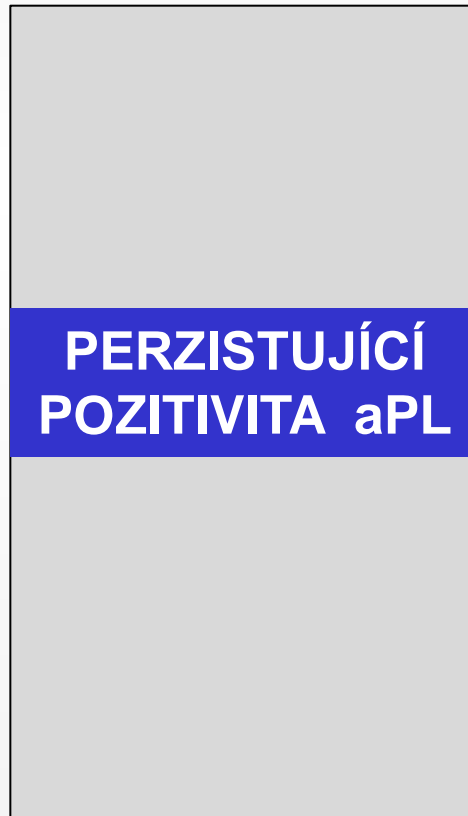
1

+

2

=

3



# Diagnostická kritéria I.

**TROMBOTICKÁ  
MANIFESTACE**

**+/nebo**

**SPECIFICKÁ  
KOMPLIKACE  
GRAVIDITY**

Jedna či více epizod trombózy postihující venózní či arteriální řečiště či malé cévy. Je požadován jednoznačný zobrazovací či histologický průkaz trombózy v kterékoliv tkáni či orgánu při absenci významného zánětu v cévní stěně

jinak nevysvětlitelná smrt morfologicky normálního plodu po  $\geq 10$ . týdnu gestace

a/nebo jeden či více předčasných porodů před 34. týdnem gestace z důvodu eklampsie, preeklampsie či placentární insuficience

a/nebo tři a více spontánních potratů plodu do 10. týdne gestace nevysvětlitelné chromozomálními abnormalitami mateřských či otcovských genů nebo mateřskými anatomickými či hormonálními vlivy

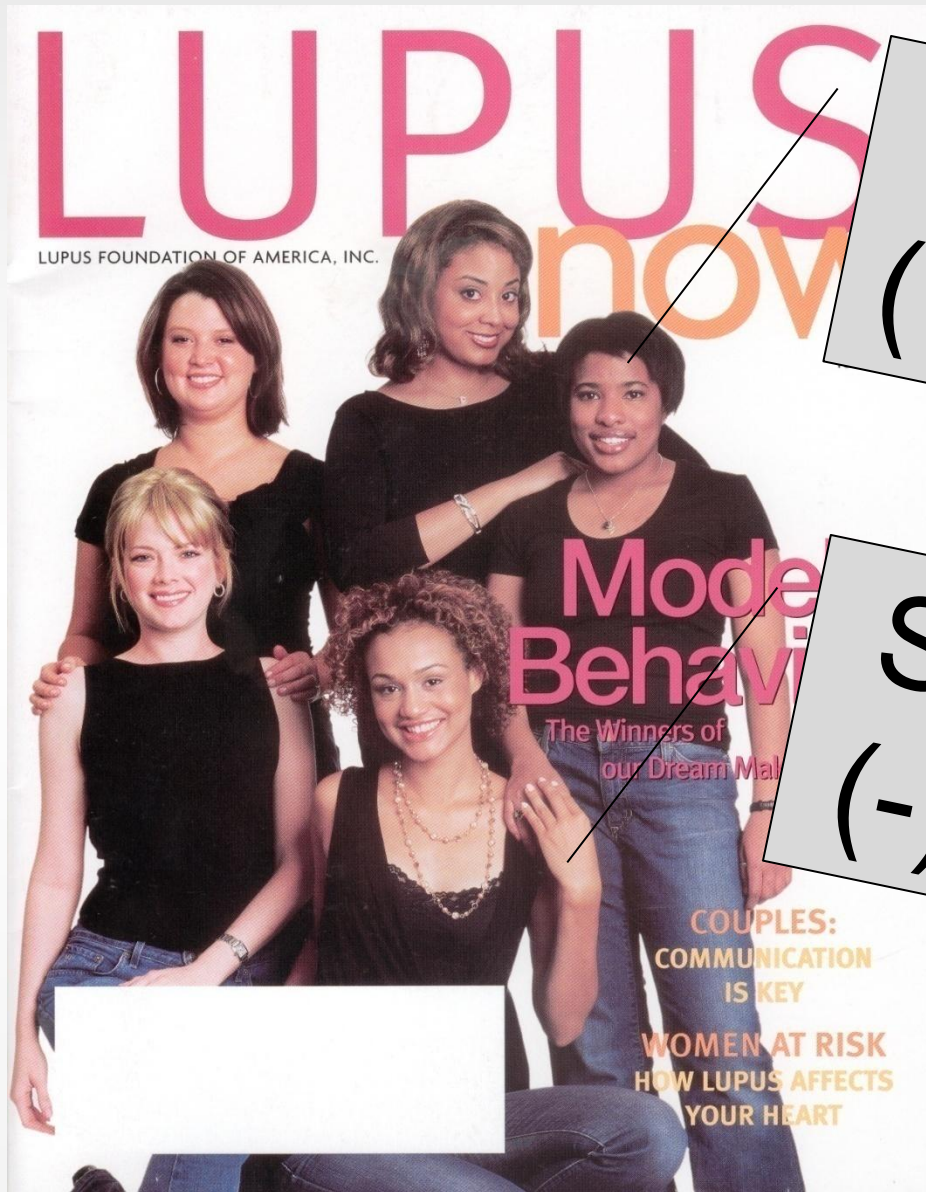
# Diagnostická kritéria II

## PERZISTUJÍCÍ POZITIVITA aPL

Laboratorní kritéria vyžadují přítomnost definovaných antifosfolipidových protilátek v dvou a více měřeních vzdálených od sebe **nejméně 12 týdnů**, ale **ne více než 5 let** před první klinickou manifestací významného zánětu v cévní stěně

- IgG a/nebo IgM antikardiolipinových protilátek ve středním či vysokém titru (>40 jednotek GPL nebo MPL nebo nad 99. percentilem laboratorního testu provedeného dle doporučených metod nebo
- Protilátek proti  $\beta$ 2-glykoproteinu I (IgM či IgG) v koncentraci nad 99. percentilem laboratorního testu dle doporučených metod nebo
- Prokázanou aktivitou lupusu antikoagulans dle publikovaných doporučení

# Jaký je význam aPL pro manifestaci SLE ?



SLE &  
(+) aPL

SLE &  
(-) aPL

?

# Je přítomnost aPL mění charakter SLE

	(-)aPL	(+)aPL
<b>Trombóza</b>	<b>10-20</b>	<b>40</b>
<b>Morbidity spojená s graviditou</b>	<b>0-40</b>	<b>25-50</b>
Choroba chlopní	20	40-50
Plicní hypertenze	10	1-20
Livedo reticularis	10	30
Trombocytopenie	10-15	30-40
Hemolytická anemie	0-10	20-30
aPL nefropatie	5-15	25-40
Kognitivní dysfunkce	15-25	10-50



# Interpretace aPL pro riziko trombotické příhody

Nízké riziko

Vysoké riziko

IgM málo významné

IgG-aCL nebo IgG aB2GP1

Dvojitá pozitivita aCL+aB2GP1

Trojitá pozitivita  
Recidiva při INR 2-3  
trombotická příhoda při medikaci  
aspirinu  
Isolovaná pozitivita LAC

- **Kategorie I**

Přítomnost více než jednoho laboratorního kritéria

**Kategorie IIA**

Izolovaná pozitivita LAC

**Kategorie IIB**

Izolovaná pozitivita aCL

**Kategorie IIC**

Izolovaná pozitivita protilátek proti  $\beta$ 2GPI

**+věk, další rizikové faktory, anamnéza**

Derksen 2014, EULAR

Miyakis S J Tromb Haemost 2006, 4, 295

# Katastrofický antifosfolipidový syndrom

1. Postižení  $\geq 3$  orgánů, systémů či tkání
2. Vývoj klinické manifestace současně či během 1 týdne
3. Histopatologický průkaz trombotických uzávěrů malých cév v jednom orgánu či tkáni
4. Opakovaný laboratorní průkaz antifosfolipidových protilátek

**Definitivní dg CAPS** – přítomnost 4 kritérií.

**Dif dg.:** TTP/HUS, DIC, HELLP, sepse, HIT

**Terapie:**

- **Antikoagulační léčba, glukokortikoidy**
- **Plasmaferéza**
- **IVIG, CFA, rituximab**

# Současné možnosti léčby

- Riziko trombotické i devastující rekurence vysoké (11-29% ročně)<sup>1,2</sup>
- Argument pro „doživotní“ antikoagulační léčbu u většiny nemocných – warfarin
- Intenzita koagulace INR 2-3 (INR 3-4 v indikovaných případech, neprokázal se jednoznačný benefit, větší riziko komplikací)<sup>3,4</sup>
- Porodnické komplikace bez anamnézy trombotických příhod- pokračovat v antikoagulační léčbě 4-6 týdnů post partum<sup>6</sup>
- Anopyrin
  - Minimální efekt v sekundární prevenci
  - Redukce rizika u aPL pozitivních zatím asymptomatických nemocných? <sup>2,3</sup>
  - Prevence kardiovaskulárního rizika<sup>3</sup>
- Hydroxychlorochin
  - Nejistá role v prevence- snížení hladin Ab, aktivity SLWE, homocysteinu, lipidů
  - Snižuje velikost a perzistence venozních trombů u hlodavů<sup>1</sup>
  - Retrospektivní humánní data <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Rosove MH. Ann Int Med 1992, 117:303

<sup>2</sup>Khamashta MA NEJM 1995, 332: 993

<sup>3</sup>Crowther MA NEJM 2003, 349: 1133

<sup>4</sup>Finazzi G. J Tromb Haemost 2005,3: 848

<sup>5</sup> Ruiz-Irastorza G Lupus 2011,20:206

<sup>6</sup>Prima F. Journal of Prenatal Medicine 2011, 5, 41-5

**Myokardiální postižení**

**Perikardiální**

**Kardiovaskulární  
manifestace  
systémových  
chorob pojiva**

**Valvulární**

**Kondukční (el.)**

**Vaskulární**

**Trombembolizmus**

# Limity současné léčby

**Selhání u některých pacientů**

**Špatná compliance**

**Imunosupresivní léky zvyšují riziko:**

- Infekce
- Neoplazie
- Infertility

**Časté nežádoucí účinky kortikosteroidů:**

- Infekce
- Cushingoidův vzhled
- Osteoporóza
- Osteonekroza
- Diabetes
- Poruchy nálady
- Hypertenze
- Lipidové abnormality

# Mezioborová spolupráce v diagnostice a léčbě

- Komplexní pohled na chorobu
    - Nelze redukovat na skeletomuskulární postižení
    - Nutno dlouhodobé léčby, dispenzarizace
    - Hledání kompromisu mezi „akceptovatelnou“ aktivitou (T2T) a vedlejší účinky léčby **„not to overkill“, riziko „kolaterálních“ škod**
  - Multidisciplinární pohled na nemoc
    - Mezioborové spolupráce
    - Nepostradatelná role kardiologa v diagnostice a léčbě řady kardiovaskulárních manifestací či komplikací
    - Potřeba koordinované péče
-

**Děkuji za pozornost**