

Časná diagnostika systémové sklerodermie

Adéla Skoumalová¹, Pavel Horák¹, Zuzana Heřmanová², Jakub Videman¹, Andrea Smržová¹, Viktor Palla³

¹III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

²Ústav imunologie, FN a LF UP Olomouc

³Klinika chorob kožních a pohlavních, FN a LF UP Olomouc

Systémová sklerodermie (SSc) je systémové imunitně mediované onemocnění pojiva charakterizované fibroproduktivními změnami v pojivové tkáni a mikrovaskulárními poruchami. Onemocnění postihuje kůži, pohybový aparát a vnitřní orgány. Jedná se o onemocnění s vysokou mírou morbidity a mortality, výrazně zhoršující kvalitu života pacientů. Pro zabránění progresu choroby je nutné včasné zahájení terapie. Tento přehledový článek se věnuje současným možnostem časné diagnostiky systémové sklerodermie.

Klíčová slova: diagnostika, časné formy sklerodermie, systémová sklerodermie.

Early diagnosis of systemic scleroderma

Systemic scleroderma (SSc) is a systemic immune-mediated connective tissue disease characterized by fibroproductive changes in connective tissue and microvascular disorders. The disease affects the skin, musculoskeletal system and internal organs. It is a disease with a significant rate of morbidity and mortality, significantly worsening the quality of life of patients. Early initiation of therapy is necessary to prevent disease progression. This review article discusses the current possibilities of early diagnosis of systemic scleroderma.

Key words: diagnostics, early forms of scleroderma, systemic scleroderma.

Úvod

Systémová sklerodermie (SSc) je systémové imunitně mediované onemocnění pojiva charakterizované fibroproduktivními změnami v pojivové tkáni a vaskulárními poruchami. Onemocnění postihuje kůži, pohybový aparát a vnitřní orgány. Jedná se o onemocnění se značnou mírou morbidity a mortality, výrazně zhoršující kvalitu života pacientů (1). Postihuje 3–8× častěji ženy než muže, manifestuje se obvykle v mladším a středním věku. Udávaná prevalence činí 4–253 případů na milion a roční incidence 3–19 případů na milion. (2). Klinický obraz může být značně heterogenní, avšak nejčastěji se onemocnění projevuje Raynaudovým fenoménem (RF, Obr. 1), který bývá jednou z prvních manifestací choroby, následovaný kožními změnami, ke kterým se později přidává orgánové postižení (plíce, gastrointestinální trakt, kardiovaskulární systém).

Obr. 1. Raynaudův fenomén



Raynaudův fenomén u 60leté ženy.

Klinické manifestace

Kůže

Sklerodermie je stav tuhnutí kůže způsobené fibrotizací podkoží. Obecně jsou rozlišovány dvě formy postižení: lokalizovaná a systémová forma. Lokalizovaná forma má širokou diferenciální diagnostiku, tento článek se jí dále nevěnuje. Systémová forma predilekčně postihuje kůži rukou, předloktí a obličeje. Podle rozsahu postižení se dále systémová sklerodermie dělí na několik podtypů (viz níže) (2). V časně fázi onemocnění může docházet k rozvoji otoku v oblasti prstů, které jsou podkladem vzniku tzv. „puffy fingers“ (Obr. 2). Následně dochází k fibrotizaci podkoží a vzniku sklerodaktylií.

Formy systémové sklerodermie

- limitovaná forma (lcSSc) – s postižením kůže distálně od loktů a kolen, případně i s postižením tváře a krku
- difúzní forma (dcSSc) – s celotělovým postižením kůže, obvykle rychleji progredující forma onemocnění, častěji asociovaná s intersticiálním plicním postižením a s horší prognózou
- SSc sine scleroderma (ssSSc) – forma onemocnění bez typického postižení kůže
- SSc v rámci překryvných syndromů – současně diagnostikovaná SSc a jiné revmatické onemocnění (SLE, revmatoidní artritida, myositida)
- nediferencované onemocnění pojiva

Cévní

Časným projevem onemocnění bývá záchvatovitá porucha prokrvení aker (nejčastěji prstů rukou, nohou) označovaná jako Raynaudův fenomén (RF) – jako první příznak SSc se projevuje u 95 % pacientů. (3). Vzniká na podkladě vazokonstrikce vyvolané chladem či stresovým podnětem, kdy v postižené oblasti dochází k barevným změnám, kůže mění barvu na bledou bílou či žlutavou, po odeznění konstrikce dochází k překrvení a zčervenání. RF může postihovat až 5 % populace (4), je proto nutné rozlišovat jeho primární a sekundární formu. Primární onemocnění vzniká pouze na podkladě zvýšené tendence k vazospasmům. Sekundární forma se rozvíjí na podkladě systémového onemocnění pojiva (nejčastěji SSc). Vzhledem k možnosti rozvoje RF jako prvního projevu SSc jsou v algoritmu časné diagnostiky osoby s výskytem RF indikovány k dalšímu došetření.

Obr. 2. Difúzní prosak prstů u 40leté ženy – puffy fingers



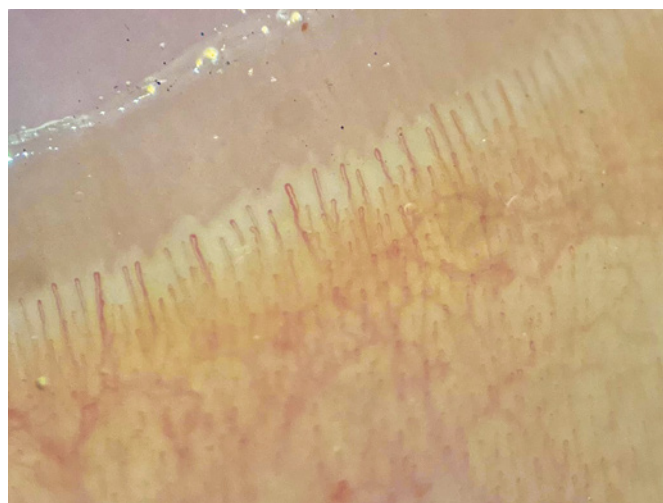
Na podkladě poruchy cévního zásobení se mohou tvořit digitální ulcerace, typické jsou ragády na koncích prstů označované jako defekty charakteru krysího kousnutí. K objektivizaci postižení malých cév se využívá kapilaroskopické vyšetření nehtových valů. Při vyšetření nacházíme typické změny: snížený počet kapilár na 1 mm pole, poruchu uspořádání a dilataci kapilár (Obr. 4), mikrohemoragie z kapilár (Obr. 5), následné avaskulární zóny a novotvorba kapilár (Obr. 6) (5). V rámci mikrovaskulárního postižení dochází také k dilataci kapilár v obličeji a vzniku teleangiektázií.

Srdce

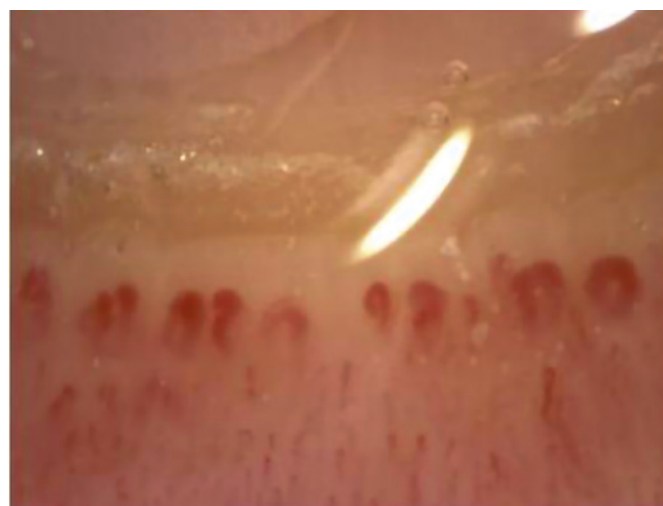
Plicní arteriální hypertenze (PAH) při SSc významně ovlivňuje mortalitu pacientů. Vyskytuje se ve formě primární při postižení plicních cév i ve formě sekundární v rámci postižení plicního intersticia. Udávaná prevalence PAH je 10–15 %. Medián dožití pacientů se SSc a PAH je 1–3 roky, pokud se současně vyskytne i intersticiální plicní postižení, pak je prognóza ještě 5x horší (6).

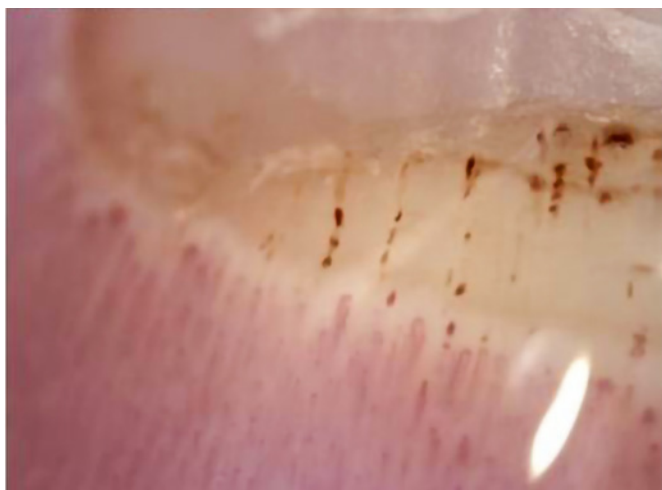
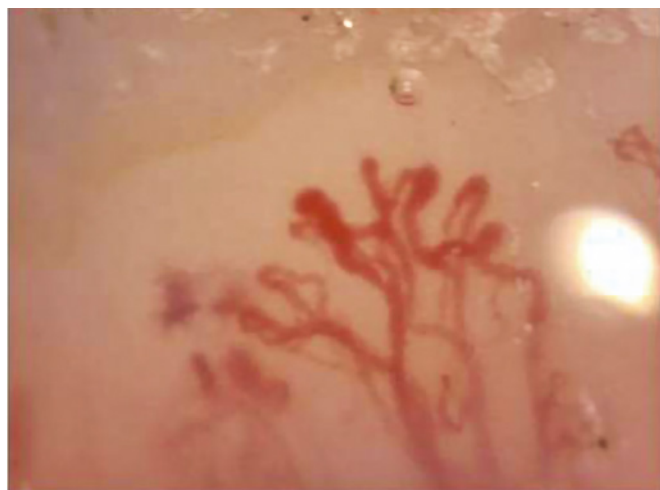
K dalším možným kardiálním postižením v rámci SSc patří fibrotizace myokardu, při které může docházet k poruchám systolické i diastolické funkce srdce a k poruchám rytmu. Vyskytuje se i postižení perikardu ve formě perikarditidy a také patologie srdečních chlopní.

Obr. 3. Normální kapilaroskopický nále



Obr. 4. Kapilaroskopický nále: gigantokapilár



Obr. 5. Kapilaroskopický nález: hemoragie**Obr. 6.** Kapilaroskopický nález: neoangiogeneze

Pľíce

Pľicní postižení se vyskytuje až u 80 % nemocných se SSc. Pro onemocnění je typické intersticiální pľicní postižení. Spolu s pľicní arteriální hypertenzí vede až k 60 % úmrtí spojených se SSc. K intersticiálnímu postižení se v poslední době obrací velká pozornost vzhledem k novým terapeutickým možnostem – použití biologické (rituximab, tocilizumab) či antifibrotické terapie (nintedanib, pirfenidone) (7, 8). Mimo postižení intersticiálním procesem jsou nemocní se SSc ohroženi aspirační pneumonií (při postižení GIT), dále pak tromboembolickou chorobou, spontánními pneumothoraxy či malignitami (9).

Ledviny

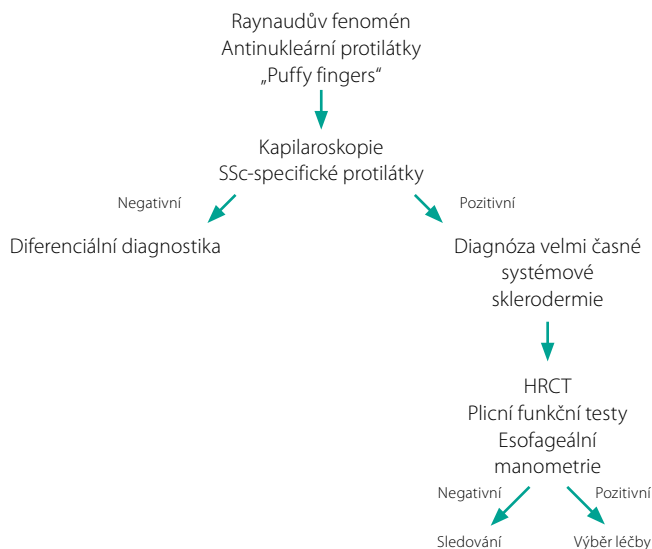
V minulosti obávaná a relativně častá sklerodermická renální krize je v současné době vzácná díky terapii ACE inhibitory. Prevalence je 5 % u dcSSc a 2 % u lcSSc (10). Dříve příčina až 42 % úmrtí spojených

se SSc, nyní se podílí přibližně na 6 % úmrtí (6). Nicméně ve vzácných případech může být stále první manifestací choroby.

Sklerodermická renální krize je charakterizována nově vzniklou hypertenzí s hodnotami krevního tlaku nad 140/90 mm Hg či zvýšením výchozího systolického tlaku o více než 30 mm Hg (nebo více než 20 mm Hg diastolického), doprovázenou akutním renálním poškozením s elevací sérového kreatininu anebo oligoanurií. Současně se může vyskytnout hemolytická anémie. Méně často dochází pouze k izolovanému renálnímu poškození bez rozvoje hypertenze, tzv. normotenzní renální krizi. Ve zvýšeném riziku vzniku sklerodermické renální krize jsou pacienti s difúzní či rychle progredující formou onemocnění a v časně fázi onemocnění. Dalším rizikovým faktorem je užívání kortikosteroidů ve středních a vyšších dávkách (>15 mg Prednisonu či ekvivalent), proto se tyto dávky obvykle v terapii SSc nepodávají. (11). Ačkoli se ACE inhibitory u sklerodermické renální krize používají s dobrým efektem terapeu-

Tab. 1. Klasifikační kritéria pro systémovou sklerodermii dle ACR/EULAR z roku 2013 (14)

Kritérium	Klinický nález	Počet bodů
Ztlustění kůže prstů obou rukou od proximálních po metakarpofalangeální klouby (postačující kritérium pro klasifikaci)		9
Ztlustění kůže prstů (pokud přítomny obě manifestace, počítá se vyšší bodová hodnota)	Difúzní prosáknutí prstů	2
	Sklerodaktylie (distálně od metakarpofalangeálních kloubů, ale proximálně od proximálních interfalangeálních kloubů)	4
Léze na špičkách prstů (pokud přítomny obě manifestace, počítá se vyšší bodová hodnota)	Ulcerace na špičkách prstů	2
	Jamkovité jizvičky na špičkách prstů	3
Teleangiektázie		2
Abnormality kapilár na nehtových valech		2
Pľicní arteriální hypertenze anebo intersticiální pľicní proces (maximální skóre 2)	Pľicní arteriální hypertenze	2
	Intersticiální pľicní proces	2
Raynaudův fenomén		3
Autoprotilátky typické pro SSc (maximální skóre 3)	Proti centromerám	3
	DNA topoizoméráza I (anti-Scl-70)	3
	RNA polymeráza III	3

Schéma 1. VEDOOS algoritmus pro časnou diagnostiku SSc upraveno dle (15)

tický pro zvládnutí samotného stavu i asociované hypertenze, jejich profylaktické podávání se nedoporučuje vzhledem k popisovanému možnému zvýšenému riziku rozvoje renální krize (12).

Gastrointestinální trakt (GIT)

Postižení gastrointestinálního traktu je velmi časté, vyskytuje se až u 95 % nemocných a podílí se až na 12 % úmrtí při SSc. U 10 % postižených je přítomno již při stanovení diagnózy a výrazně zhoršuje kvalitu života pacientů. Může docházet k postižení všech etází zažívacího traktu. Dochází k poruše motility GIT, poruchám polykání, poruše evakuace žaludku, syndromu bakteriálního přerůstání v tenkém střevě, anorektálním poruchám. Mezi klinické projevy postižení GIT patří malabsorpce, gastroesofageální reflux, nauzea, zvracení, průjem či zácpa (13).

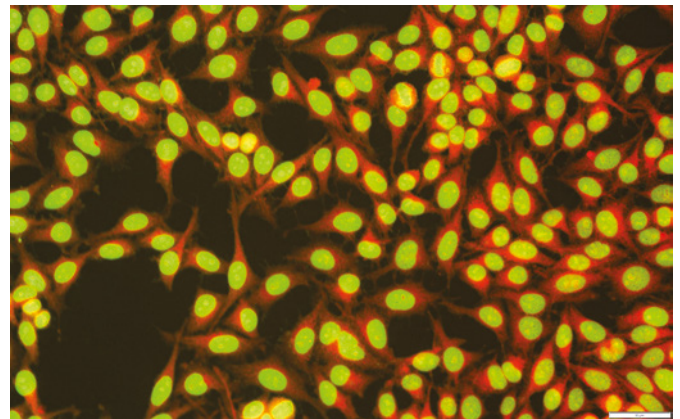
Pohybový aparát

SSc je v 46 až 95 % doprovázena postižením muskuloskeletálního systému, což je pro nemocné se SSc výrazně omezující a invalidizující. Častěji se vyskytuje u difúzní formy SSc (14). Onemocnění bývá doprovázeno artralgiemi, méně často i artritidami, tuhostí rukou a nohou, případně i flekčními kontrakturami, a také svalovou slabostí, zejména proximálních svalových skupin (15). Můžeme se setkat i s překryvnými syndromy systémové sklerodermie a revmatoidní artritidy či myositidy (2, 14).

Problematika časné diagnózy

Vzhledem k faktu, že rychlé zahájení terapie je důležité k zabránění progresu choroby, je nutné SSc diagnostikovat již v časně fázi onemocnění. Rozvinuté onemocnění má obvykle již typický klinický obraz, často jsou přítomné i orgánové změny. Přestože se onemocnění může zpočátku projevit širokou škálou příznaků, mezi nejčastější patří RF a GE reflux (16). Právě časná přítomnost RF vedla k vypracování doporučení pro diagnostiku časně formy systémové sklerodermie.

Pro systémovou sklerodermii doposud neexistují diagnostická kritéria, nicméně se pro tento účel využívají klasifikační kritéria

Obr. 6. Pozitivní nález antinukleárních protilátek (ANA)

Jedná se o skvrnitý typ imunofluorescence odpovídající pozitivitě anti Scl-70 protilátek. Vyšetřeno metodou nepřímé imunofluorescence, použita sklička a reagenzie firmy INOVA, A Werfen Company, CA USA (Archiv Ústavu imunologie, FN a LF UP Olomouc).

Americké revmatologické společnosti a Evropské ligy proti revmatismu (American College for Rheumatology and The European League Against Rheumatism, ACR a EULAR) z roku 2013 (17). Skládají se z několika bodově ohodnocených kritérií, pro klasifikaci choroby jako SSc je třeba získání alespoň 9 bodů (Tab. 1).

Pro možnost časně diagnostiky choroby, kdy pacient nesplňuje klasifikační kritéria, byl vypracován algoritmus v rámci projektu VEDOOS (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis) EUSTAR multicentre study (18). Tento algoritmus zdůrazňuje potřebu sledování pacientů s RF, s difúzním prosáknutím prstů (tzv. „puffy fingers“) a pozitivními antinukleárními (ANA) protilátkami. Na základě jejich přítomnosti je doporučen další postup a došetření (schéma 1, upraveno dle (18)).

Výchozím bodem algoritmu je klinické podezření na možnou diagnózu systémové sklerodermie. K tomuto podezření by měla vést přítomnost tří varovných signálů („red flags“): Raynaudůva fenoménu, „puffy fingers“, pozitivita ANA protilátek. V případě přítomnosti těchto varovných signálů je doporučeno doplnění kapilaroskopického vyšetření a vyšetření specifických protilátek (anticentromerové, anti-Scl70/ topoizomeráza I, anti-RNA polymeráza III) (Obr. 6). Pokud je pozitivní alespoň jedno z uvedených vyšetření, stav je uzavřen jako velmi časná SSc a jsou indikovány další vyšetření ke zhodnocení případného orgánového postižení. V rámci tohoto došetření je doporučeno funkční vyšetření plic, HRCT plic a jícnová manometrie. Dle výsledku provedených vyšetření zahajujeme adekvátní terapii. Pokud není zjištěno orgánové postižení, pak je pacient indikován k pravidelnému sledování. Přesná frekvence kontrol u časně sklerodermie není stanovena, nicméně při terapii sklerodermie je doporučováno opakování plicních funkčních testů (spirometrie, DLCO) každých 6 měsíců v prvních 6 letech nemoci, dle výsledku opakování HRCT plic. Provedení jícnové manometrie je indikováno na podkladě klinických příznaků postižení horního GIT a dále je doporučeno každoroční echokardiografické vyšetření. Při suspekci na PAH je doplňováno vyšetření natriuretických peptidů (BNP), ventilačně perfúzní scintigrafie plic a případně pravostranná srdeční katetrizace. K posouzení postižení plic se výběrově doplňuje i bronchoalveolární laváž (BAL). Jícnovou manometrii lze nahradit scintigrafickým vyšetřením jícnu, další vyšetření pak zahrnují pH-metrii a endoskopické vyšetření horního GIT (2).

Krok 1: Klinické podezření – „red flags“

- Raynaudův fenomén
- Difuzní prosáknutí prstů
- Pozitivita antinukleárních protilátek

Krok 2: Diagnostika

- Kapilaroskopické vyšetření
- Vyšetření specifických protilátek: anticentromerové, anti-Scl70/topoizomeráza I, anti-RNA polymeráza III

Krok 3: Zhodnocení orgánového postižení

- Funkční vyšetření plic (spirometrie, DLCO)

- HRCT
- Jícnová manometrie

Závěr

Systémová sklerodermie je onemocnění se závažnou prognózou. K zabránění progresu onemocnění je důležitá včasná diagnostika a zahájení terapie. Zvláštní pozornost bychom proto měli věnovat osobám, u kterých se vyskytne Raynaudův fenomén, otoky prstů charakteru „puffy fingers“ a u kterých byla zjištěna pozitivita antinukleárních protilátek. U těchto pacientů je indikováno další došetření a pravidelné sledování.

Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892 a grantem IGA_LF_2022_03

LITERATURA

1. Assassi S, Del Junco D, Sutter K et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatism*. 2009;61:1403-1411.
2. Bečvář R, Soukup T, Štork J et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro diagnostiku systémové sklerodermie. *Česká Revmatologie*. 2014;22, č. 2.
3. Gemma Lepri, Silvia Bellando Randone, Marco Matucci Cerinic et al. Early diagnosis of systemic sclerosis, where do we stand today?, Expert Review of Clinical Immunology. 2022, 18:1,1-3. Available from DOI: < <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2015327> >
4. Ariane L. Herrick, Fredrick M. Wigley. Raynaud's phenomenon, Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2020, Volume 34, Issue 1, 1521-6942.
5. Soukup T et al. Systémová sklerodermie v roce 2017. *Vnitř Lék* 2018; 64(2):146-154.
6. Poudel DR, Jayakumar D, Danve A et al. Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review. *Rheumatology International*, 2017;38(10),1847-1858.
7. Horák P, Žurková M, Skoumalová A et al. Rozšiřující se možnosti léčby intersticiálního plicního postižení u systémových onemocnění pojiva. *Remedia* 2022;32:12-20.
8. Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 2021; 33(3),240-248. Available from DOI: <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000795>
9. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(3):304-320. Available from DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1)>
10. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(6):669-676. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283588dcf>>
11. Woodworth TG, Suliman YA., LW, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(11),678-691. Available from DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.124>
12. Adler S, Varisco P, Distler O et al. SAT0508 Ace-inhibitors in arterial hypertension in ssc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis – a eustar analysis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:1110.
13. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):15-28. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.09.002>>
14. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2015; 41(3),507-518. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.011>>
15. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2008;22(2), 339-350. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.01.008>>
16. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. Available from DOI: < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9) >
17. van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755.
18. Avouac J, Fransen J, Walker U et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;70(3),476-481. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1136/ard.2010.136929>>