

**Doc. MUDr. Tomáš Soukup, Ph.D.
a kol.**

SYSTÉMOVÁ SKLERODERMIE

2 SYSTÉMOVÁ SKLERODERMIE, CELKOVÝ OBRAZ NEMOCI

Tomáš Soukup

KLÍČOVÉ BODY

- Systémová sklerodermie patří do skupiny difuzních (systémových) onemocnění pojiva. Jedná se o klinicky heterogenní nemoc významně zkracující život.
- Etiologie je neznámá. V patogenetické souhře se předpokládá triáda patologického autoimunitního zánětu, vaskulopatie a fibrózy.
- Klinické projevy je možné rozdělit podle převahy patogenetického děje (**obr. 2.1**):
 - vaskulopatie se prezentuje sekundárním Raynaudovým fenoménem s abnormálními nálezy na kapilárách nehtového lůžka, kožními teleangiektaziemi, vaskulárními ektáziemi v antru žaludku, život ohrožující sklerodermickou renální krizí, digitálními ulceracemi a prognosticky závažnou plicní arteriální hypertenzí
 - zánětlivá manifestace je akcentována u pleuritidy, perikarditidy, myozitidy, synovitidy/artritidy a alveolitidy
 - fibrotická manifestace dominuje při postižení kůže sklerózou, při intersticiálním plicním postižení a fibrotickém postižení stěny trávicí trubice
- Léčba vaskulárních projevů se zaměřuje na léky s vazodilatačním účinkem.
- Na ovlivnění zánětu a fibrózy jsou používána léčiva s imunomodulačním nebo imunosupresivním účinkem. Postižení plic fibrózou je možné léčit antifibrotiky.
- Přes výše uvedená fakta dosud neexistuje univerzální účinná léčba. Farmakologická terapie tohoto onemocnění je orgánově specifická a symptomatická.
- Systémová sklerodermie je aktuálně jednou z nejhůře farmakologicky ovlivnitelných systémových autoimunitních revmatických onemocnění. Má nejvyšší úmrtnost ze všech systémových onemocnění.

2.1 ÚVOD

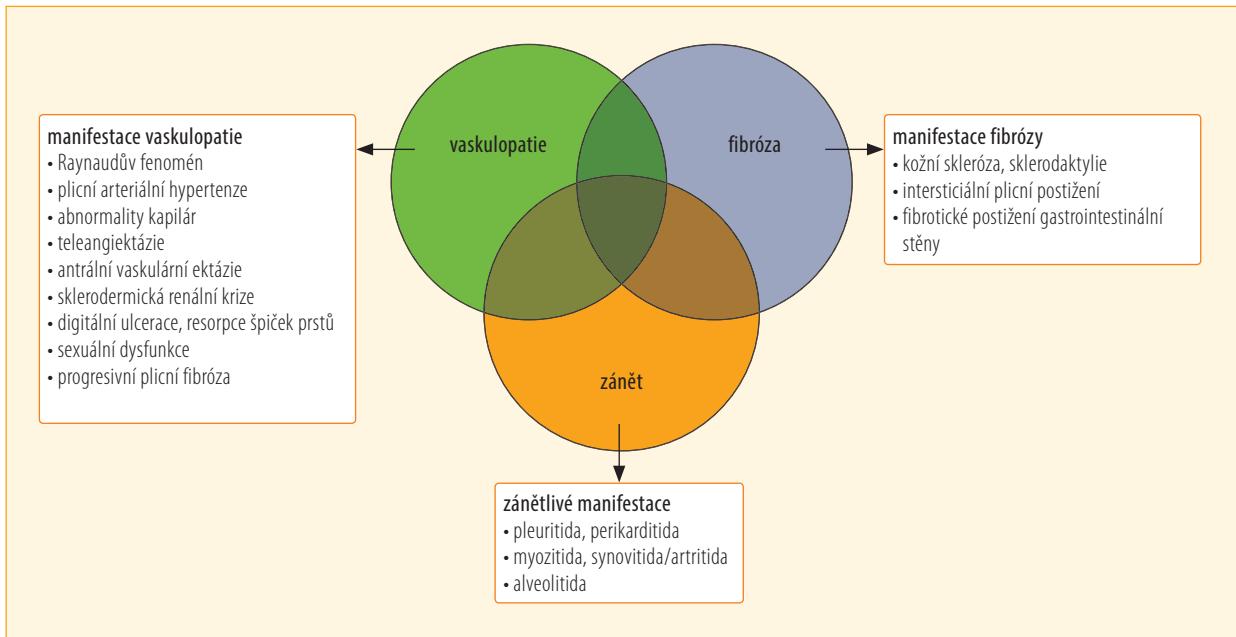
Systémová sklerodermie (SSc) patří do skupiny difuzních (systémových) onemocnění pojiva. Postiže-

ní pojiva u systémových nemocí není jistě v popředí klinických dějů, ale u SSc přece jen postižení pojiva nacházíme ve zvýšené míře. Příkladem jsou pojivové změny svalové, šlachové, kloubní tkáně a postižení stěny trávicího traktu nebo plicního intersticia. Patogeneze celé skupiny systémových nemocí je založena na patologické autoimunitě vznikající za přítomnosti auto-protilátek namířených proti jaderným strukturám, tzv. antinukleárních protilátek (ANA). Od počátku svého rozvoje SSc poškozují malé cévy a v některých lokalizacích změny dosahují až na cévy středního kalibru. Patogenetický děj vede posléze k fibroproduktivním změnám ve tkáních.

Organickému postižení cév často předchází vazomotorická neuróza nazývaná podle autora prvního popisu Maurice Raynauda z roku 1862 Raynaudovým fenoménem (RAF) (Raynaud 1862). V asociaci s SSc je RAF označován jako sekundární. Klinickému obrazu SSc dominuje tuhnutí kůže postupující typicky od akrálních částí prstů. To většinou odlišuje SSc od jiných nemocí s tuhou kůží (diferenciální diagnostika viz níže). Z vnitřních orgánů jsou nejčastěji postiženy trávicí trubice, plíce, plicní oběh a ledviny.

2.2 DEFINICE

- SSc je generalizované onemocnění postihující kůži a vnitřní orgány.
- Je charakterizována vaskulopatií, fibrózou a autoimunitní dysregulací.
- Je spojena se specifickými autoprotilátkami, zejména anticentromerovými protilátkami (ACA), anti-Scl-70 (anti DNA-topoizomerase I) protilátkami a protilátkami proti RNA-polymeráze III.
- Existují subtypy onemocnění se specifickými klinickými rysy, zejména různým postižením vnitřních orgánů.



Obř. 2.1 Etiopatogenetické děje vaskulopatie, fibróza a zánět mají různý podíl na vývoji rozličných klinických projevů. Na obrázku je rozdělení klinických projevů systémové sklerodermie podle převažujícího etiopatogenetického děje

2.3 EPIDEMIOLOGIE

Podle recentní metaanalýzy jsou celosvětová data následující (Bairkdar 2021, Bergamasco 2019):

- prevalence 30–450 na 1 000 000
- incidence 4–20 nových případů na 1 000 000
- poměr ženy : muži je 3–5 : 1
- věk nejčastěji mezi 34 a 60 lety v době stanovení diagnózy

2.3.1 Prevalence

Vzhledem k tomu, že SSc je doživotní onemocnění, je prevalence SSc ovlivněna jeho incidencí a úmrtností. Z rozdílnosti publikovaných údajů vyplývá geografická variabilita výskytu nemoci. Nemoc začíná obvykle ve středním věku.

Pro mnoho pacientů s SSc je Raynaudův fenomén (RAF) prvním příznakem onemocnění. Výskyt SSc je typicky zvýšený u lidí s RAF. Metaanalýza v roce 1998 ukázala, že 639 pacientů s RAF, kteří byli sledováni po dobu 2531 pacientoroků, vyvinuli v 8,3 % (53 případech) SSc do deseti let po nástupu RAF (Spencer-Green 1998).

SSc byla popsána u pacientů po celém světě. Prevalence a závažnost SSc se liší mezi různými rasovými a etnickými skupinami. I když nejsou žádné zprávy z afrických zemí, SSc je popisována u černochů ve studiích z USA. Výskyt v USA a Austrálii se zdá vyšší než v Evropě.

2.3.2 Incidence

Není jasné, zda se incidence u SSc mění v čase. Ve studii populace Allegheny County v USA bylo zjištěno zdvojnásobení výskytu, přibližně z 10/milion/rok v letech 1963–1972 na 20/milion/rok v letech 1973–1982 (Steen 1997). Nárůst incidence lze přičíst lepší diagnostice, zda jde o skutečný nárůst, zůstává nejisté. Diskutována je změna životního stylu a změna životního prostředí.

KONKORDANCE DVOJČAT

Studie na dvojčatech neukazují konkordanci jednovaječných dvojčat (společný výskyt) a k familiární agregaci dochází zřídka. To naznačuje, že genetický vliv je pravděpodobně komplexní a zahrnuje více genetických náchylností (viz níže).

GEOGRAFICKÁ VARIABILITA

Několik zpráv naznačuje geografické shlukování výskytu SSc. Prevalence je vyšší v USA (276/milion v roce 1990) a Austrálii (233/milion v roce 1999) než v Japonsku a Evropě.

Dříve předpokládaný vzestupný geografický gradient prevalence sever → jih se zdá méně pravděpodobný, protože novější studie uvádějí vyšší prevalenci také v severských zemích.

OJEDINĚLÝ VYŠŠÍ VÝSKYT

Zprávy o ojedinělém výskytu vysoké prevalence a case-control studie poukazují na environmentální rizikové faktory, jako jsou polyvinylchlorid, sloučeniny křemíku, organická rozpouštědla aj. (viz níže). Stále je třeba přepřesnit epidemiologické rysy SSc provedením klinicko-epidemiologických studií se standardizovanou diagnostikou za použití jednotných klasifikačních kritérií.

2.3.3 Vývoj incidence a prevalence

Byl sledován trend k nárůstu incidence SSc v čase. Tento trend není možno zcela potvrdit vzhledem k nestejným studijním metodám a designu studií. Přesto lze uvažovat o vlivu rozvoje znalostí o této nemoci spojeným s lepší diagnostikou, zejména v případě ISSc, která má méně vyjádřené kožní postižení. Práce po roce 2000 zjistily zlepšení přežívání pacientů s SSc (Steen, Medsger 2007, Ferri 2002), to se samozřejmě odráží ve vyšší prevalenci.

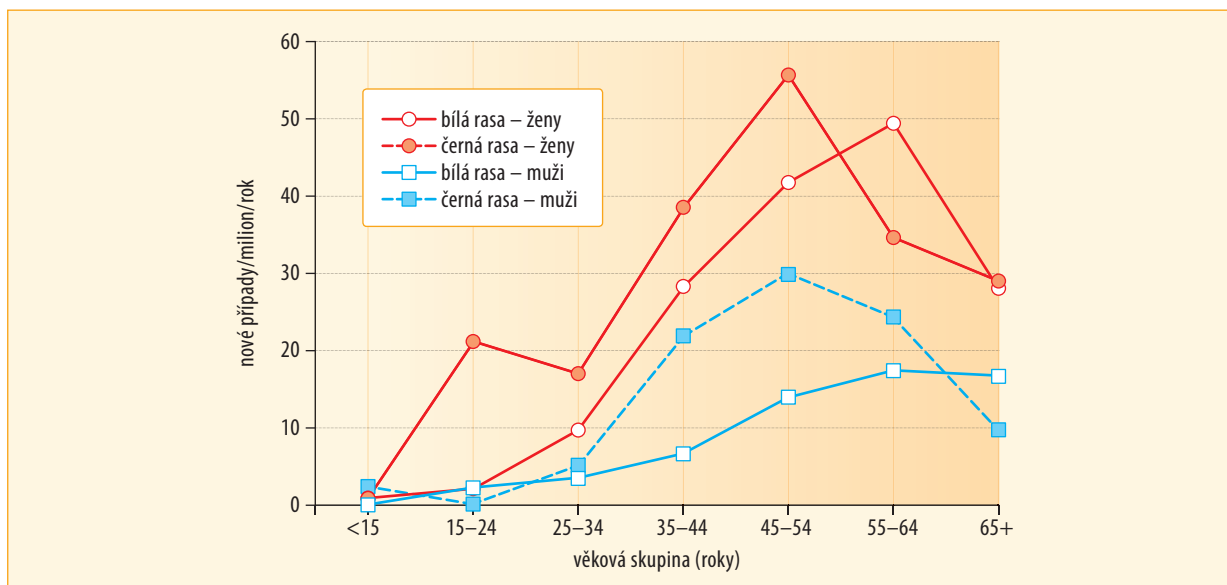
2.3.4 Rasa

Vliv rasy se nejlépe studuje u populací, které se stěhují do nové geografické oblasti. SSc se častěji vyskytuje u Afroameričanů, některých původních Američanů, například indiánů kmene Choctaw.

- Australané s původem v jiné zemi mají vyšší výskyt SSc oproti domorodým Australanům (Ranque 2009).
- V populaci žijící v USA se vyskytuje SSc častěji u Afroameričanů než u bělochů a prognóza je u nich celkově horší. Rozdíly v genotypu a následné rozdíly v patogenezi mohou vysvětlit rozdíly ve fenotypu a prognóze mezi Afroameričany a bílou rasou pacientů s SSc.
- Vysokou prevalencí SSc je známa populace indiánů Coctaw s 20násobným rizikem rozvoje SSc oproti celkové populaci. Asociaci SSc s populací indiánů Coctaw potvrdila genome-wide studie, která vytipovala minimálně 14 haplotypů spojených s SSc u této populace (Zhou 2003).
- Některé studie také naznačují, že sociální, ekonomický status a samotný přístup ke zdravotní péči je odpovědný za výskyt SSc.

2.3.5 Pohlaví

SSc se vyskytuje častěji u žen než u mužů a vyšší zastoupení žen je konzistentním nálezem všech studií. Poměry mezi studiemi se pohybují od 1,1 : 1 do 14 : 1, ale v průměru se pohybují kolem 4 : 1. Rozdíl mezi pohlavími je zachován mezi rasami (obr. 2.2).



Obr. 2.2 Vývoj incidence systémové sklerodermie podle věku a rasy. Upraveno podle (Steen 1997)

Převaha v ženské populaci je spojena s obdobím plodnosti (Steen 1997), ale není jasné, zda jde o vliv pohlavních hormonů nebo vlivu chromozomu X. Vyšší ženská prevalence se vyskytuje u mnoha autoimunitních onemocnění.

Rozdíl je větší v mladší věkové skupině (7 : 1) a menší u pacientů nad 50 let (2 : 1). Průměrný věk začátku onemocnění je přibližně 50 let. Nejfrekventnější zastoupení žen u SSc je ve fertilním věku 15–44 let.

Klinický fenotyp je odlišný u mužů a žen. Průběh je závažnější u mužů.

2.3.6 Věk

DĚTSKÝ VĚK

Nástup SSc v dětství je vzácný. Děti do 16 let tvoří < 5 % všech případů a u < 10 % ze všech pacientů se rozvine SSc před 20. rokem věku (Zulian 2007). Organové projevy juvenilního SSc připomínají dospělý věk s SSc, ale s lepšími výsledky léčby a přežitím, přesto se vyskytují i fatální případy, které jsou spojeny s rychlou progresí onemocnění a postižením vnitřních orgánů.

DOSPĚLÝ VĚK

Od 25 let se výskyt u mužů a žen zvyšuje a po středním věku opět klesá. Nové případy SSc se u obou pohlaví vyskytují zřídka po 75. roce věku (Steen 1997).

Jak již bylo uvedeno, výskyt SSc u černé rasy je vyšší než u bílé. K poklesu výskytu onemocnění dochází u černé rasy ve středním věku o deset let dříve než u bílé.

2.4 ETIOPATOGENEZE

Při vzniku onemocnění mají významnou roli genetické faktory, vnější faktory, humorální a imunologické děje.

2.4.1 Genetika

Přestože máme u SSc řadu potvrzených informací o abnormalitách imunitního systému, endotelu a funkci fibroblastů, doposud nebyl nalezen prvotní impuls ke spuštění patogenetických drah. Etiologie SSc je tedy neznámá. Nebylo tedy zjištěno, že by byl jednotlivý samotný gen nebo spouštěč (trigger) z prostředí sám o sobě odpovědný za rozvoj SSc. Na druhou stranu genetické faktory jasně ovlivňují náchylnost k nemoci. Genetická dispozice je založena na kombinaci polymorfismů ve více genech.

MONOGENNÍ A MATROKLINNÍ DĚDIČNOST

Studie Arnetta et al. zjišťovala familiární výskyt SSc ve třech amerických kohortách. Onemocnění se vyskytlo u pouze 0,4 % sourozenců pacientů se SSc, velmi blízko prevalenci v běžné populaci (Arnett 2001). Výsledek studie dvojčat toto pozorování podporuje: byl zjištěn současný nízký výskyt SSc (4,7 %) podobně u monozygotních a dizygotních dvojčat (Feghali-Bostwick 2003). Zajímavé je, že současný nález antinukleárních protilátek (ANA) byl významně vyšší u monozygotních dvojčat ve srovnání s dizygotními dvojčaty (90 a 40 %).

Výskyt SSc rovněž neovlivňuje pořadí narození dětí, pohlaví prvního dítěte, věk rodičů ani matroklinní dědičnost. Matroklinní dědičnost je dědičnost, která je **vázána na mitochondrie**. Nemoc se pak dědí pouze **po mateřské linii**. Celkově je tedy vliv genetiky na příčinu SSc malý.

POLYGENNÍ DĚDIČNOST, GENETICKÁ PREDISPOZICE

U polygenních onemocnění má více genů jednotlivě relativně malé účinky. V nedávném přehledu genetických studií se dospělo k závěru, že u několika genů je prokázána spojitost s imunitními regulacemi u SSc. Geny BANK1, C8orf13-BLK, IL-23R, IRF5, STAT4, TBX21 a TNFSF4 (**tab. 2.1**) jsou spojeny s predispozicí k SSc. Dále studie interakcí gen-gen ukazují, že IRF5, STAT4 a BANK1, stejně jako TBX21 a STAT4 predisponují k SSc. Mnoho genetických variant spojených s predispozicí k SSc je také spojeno s jinými autoimunitními onemocněními, jako je revmatoidní artritida a jiná systémová onemocnění včetně systémového lupus erythematoses (Agarwal 2010).

Metaanalýza ukázala zkřížené lokusy predispozice s Crohnovou chorobou. Roli v etiologii SSc mohou hrát i epigenetické mechanismy.

■ **Tabulka 2.1** Kandidátní geny asociované s predispozicí k systémové sklerodermii. Upraveno podle (Agarwal 2010)

Gen	Počet subjektů, SSc	Počet subjektů, kontrola
BANK1	2380	3270
CTGF	500	500
C8orf13-BLK	1639	1416
IL-23R	1402	1038
IRF5	881	760
STAT4	1317	3113
TBX21	1402	1038
TNFSF4	1059	698

MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX

Vliv na epidemiologii SSc a její geografickou distribuci mají zejména geny pro major histocompatibility complex (MHC). Některé studie našly souvislost genu HLA-DRB1, konkrétně genotypů HLA-DRB111, DRB115 a DRB101 s rizikem rozvoje SSc u více ras; HLA-DRB111 je spojen s rizikem u kavkazské rasy, Jihoafričanů a Hispánců, zatímco genotyp DRB115 je zjištěn ve vyšší míře u SSc populace kavkazské, jihoafrické a korejské. To může vysvětlovat různý výskyt SSc v odlišných geografických oblastech. Souhrnné hodnocení HLA studií u pacientů u SSc zklamalo jasné očekávání asociace s nemocí, i když úloha specifických HLA antigenů může být v konkrétních klinicko-sérolgických podmnožinách/clusterech SSc.

2.4.2 Vliv prostředí

Souvislost mezi environmentálními a pracovními rizikovými faktory a SSc byla rozsáhle analyzována (tab. 2.2), ale přesto role životního prostředí ještě není plně pochopena. Důvodem je, že SSc je vzácné onemocnění. Obtížnost hodnocení environmentálních a pracovních rizikových faktorů vyžadují velké kohorty. Porozumění spojitosti mezi environmentálním rizikovým faktorem a rozvojem SSc je limitováno při fenotypové heterogenitě choroby. Je obtížné zjistit kvantitu environmentální expozice, zhodnotit vliv genetické predispozice k SSc a zároveň zhodnotit interakci expozice a genetické predispozice u relativně vzácné nemoci.

Environmentální faktory se rozdělují na:

- pracovní (křemík a jeho sloučeniny, organická rozpouštědla)
- infekční (bakteriální, virové)
- ostatní (léky, pesticidy)

TOXICKÉ LÁTKY

Marie et al. (2014) publikovali práci hodnotící pracovní riziko u pacientů s SSc a výsledky porovnávali s literaturou.

Nalezli výraznou asociaci mezi SSc a expozicí na pracovišti při práci s:

1. sloučeninami křemíku, chlorovanými rozpouštědly, trichlorethylenem, lakovým benzinem, ketony a při svařování u mužů
2. aromatickými rozpouštědly, jakýmkoli typem rozpouštědla a ketonů u žen

■ **Tabulka 2.2** Environmentální rizikové faktory asociované se systémo-
vou sklerodermií. Upraveno podle (Mora 2017)

Oxid křemičitý, křemík, silikony	
křemičitý prach	těžaři zlata a uhlí kameníci brusiči
prsní implantáty	silikonové parafinové
Anorganické sloučeniny	
aromatické uhlovodíky	toluen benzen xylen aromatické směsi (nafta atd.)
Alifatické (nearomatické) uhlovodíky	
chloráty	vinylchlorid trichlorethylen perchlorethylen nafta-n-hexan
nechlorované sloučeniny	epoxidové pryskyřice biogenní aminy močovino-formaldehydová pěna
léky	bleomycin levodopa L-hydroxytryptofan pentazocin kokain látky potlačující chuť k jídlu diethylpropion fenfluramin chlorohydrát
řepkový olej	
L-tryptofan	
Těžké kovy	
	antimon kadmium olovo měď molybden palladium zinek

Nebyla nalezena souvislost mezi SSc a:

1. použitím léků, o kterých se spekulovalo, že hrají roli jako rizikový faktor SSc (anorektika, pentazocinu, bromokriptin, L-tryptofan)

2. implantáty – protézy, silikonové implantáty a kontaktní čočky
3. barvením vlasů

Nejpřesvědčivější studie naznačují, že oxid křemičitý a organická rozpouštědla jsou rizikovými faktory pro SSc. Zároveň některé práce uzavíraly, že expozice silikonům není rizikovým faktorem pro SSc.

Podle nedávné metaanalýzy bylo riziko SSc po expozici oxidu křemičitému vyšší u mužů (OR 3,0) ve srovnání s ženami (OR 1,8). Pacienti s expozicí oxidu křemičitému, kteří onemocněli SSc, vykazovali odlišné rysy než pacienti s SSc bez známé expozice. Častěji měli kožně difuzní formu dSSc a nižší míru přežití.

Riziko SSc se zdá být významně spojeno s vysokou kumulativní expozicí. Pracovní expozice krystalickým sloučeninám křemíku nebo rozpouštědlům koreluje s těžší formou SSc charakterizovanou: difuzním postižením kůže, intersticiálním plicním postižením, generalizovanými příznaky mikroangiopatie (digitální ulcerace a myokardiální dysfunkce) a asociací s nádory.

INFEKCE

Bakteriální a virová agens byla také označena jako faktory spouštějící SSc. Mezi podezřelé agens patří parvovirus B19, cytomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barrové, retroviry.

Mezi patogenetické hypotézy patří:

- mechanismus molekulární mimikry
- role endoteliálního poškození buněk
- přítomnost superantigenů
- role mikrochimérických buněk

CYTOMEGALOVIRUS

Specifické protilátky proti humánnímu CMV jsou často detekovány u pacientů s SSc. Některé z těchto protilátek mohou indukovat apoptózu endoteliálních buněk a v testech na buněčných kulturách aktivaci fibroblastů, což naznačuje, že mají přímý patogenetický vliv na poškození tkáně. Dále je infekce lidským CMV spojena se zvýšenou produkcí růstového faktoru pojivové tkáně (CTGF), který může řídit aktivaci fibroblastů a je zapojen do patogeneze fibrózy.

Přestože některé studie přinášejí důležité informace spojující infekční agens a rozvoj SSc, přímé spojení mezi infekcí a SSc stále chybí.

LÉKY A PESTICIDY

Důkazy týkající se léků, drog a pesticidů nebyly přesvědčivé (Mora 2009).

2.5 KLINICKÉ FORMY SSC

Rozlišení klinických forem SSc se používá v praxi, neboť má opodstatnění v rozdílné klinické manifestaci i mimo kůži (tab. 2.3–2.5). Umožňuje predikovat prognózu a frekvenci jednotlivých klinických projevů vyvinutých v přirozeném průběhu nemoci.

2.5.1 Kožně difuzní forma systémové sklerodermie

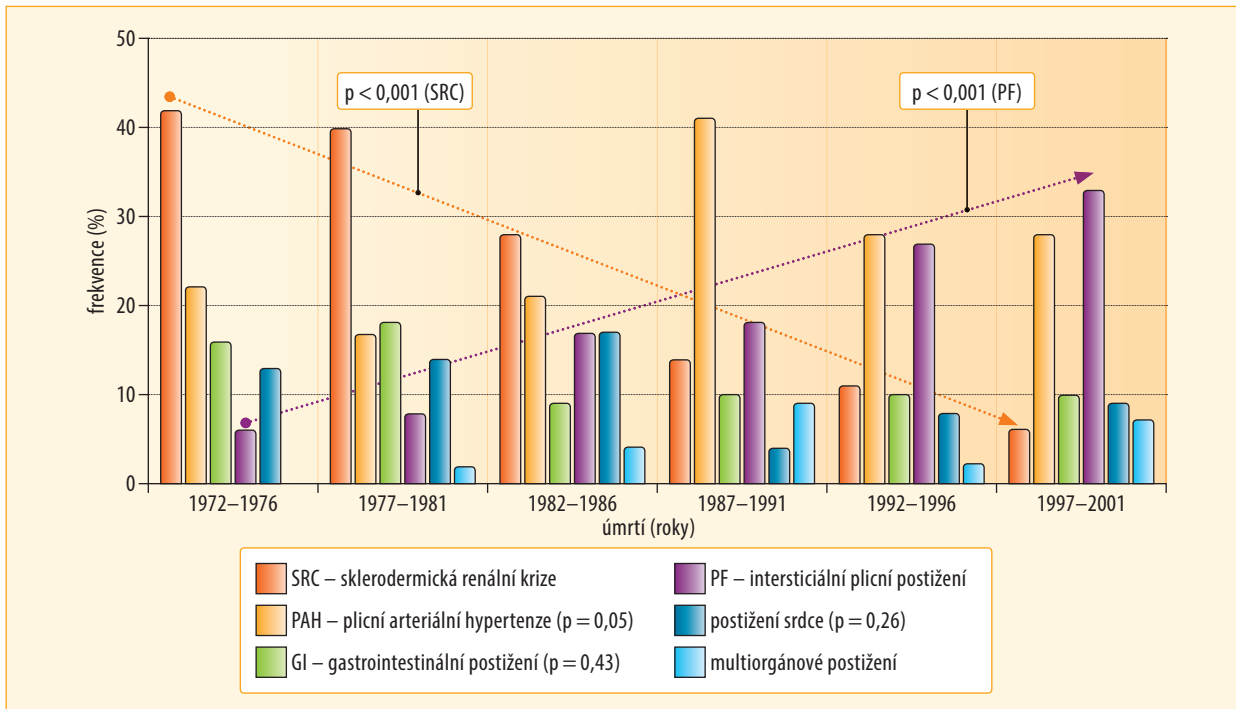
Kožně difuzní systémová sklerodermie (dSSc) se obvykle manifestuje rozvojem RAF v prvním roce nemoci. Následují tuhé otoky kůže a podkoží na prstech označované jako *puffy fingers*, končetinách, *alespoň části paží nebo stehů* (obr. 2.3b) obličejí a trupu. Dostávají se projevy pohybového aparátu, zejména myalgie, artralgie/artritidy a tenosynovitidy. Typické jsou hmatné šlachové třecí zvuky (*friction rubs*). Postižení vnitřních orgánů je příznačné a rozvíjí se během prvních 5 let nemoci. Zahrnuje postižení plic fibrózou, gastrointestinálního traktu, ledvin a srdce.

2.5.2 Kožně limitovaná systémová sklerodermie

Kožně limitovaná systémová sklerodermie (lSSc) vzniká plíživěji, obvykle u osob s víceletým průběhem RAF.

■ **Tabulka 2.3** Klinické projevy systémové sklerodermie podle rozdělení na klinické formy, difuzní forma systémové sklerodermie (dSSc) versus kožně limitovaná forma systémové sklerodermie (lSSc). Podle (Walker 2007)

Klinický projev	dSSc (%)	lSSc (%)
Raynaudův fenomén	96	96
digitální ulcerace	43	33
synovitida	21	14
kontraktury	47	24
tření šlach – friction rubs	22	7
svalová slabost	37	23
zvýšení kreatinínázy	11	4
postižení žaludku	27	23
postižení jícnu	68	67



Obr. 2.5 Časové trendy v příčinách úmrtí u systémové sklerodermie, 1972–2001; GI – gastrointestinální, PAH – plicní arteriální hypertenze, PF – plicní fibróza, SRC – sklerodermická renální krize. Upraveno podle (Steen 2007)

■ **Tabulka 2.7** Příčiny úmrtí na systémovou sklerodermii během desetiletého období. Podle (Ferri 2002)

Počet zemřelých pacientů	279/915	30,4%
Ženy/muži	5,3	235/44
Příčiny úmrtí	N (počet)	%
neznámé	100	
známé	179	
• kardiální	62	36
• pulmonální	40	24
• kardiální + pulmonální	15	9
• nádory	25	15
• postižení ledvin	21	12
• smíšené	7	4
• závislé na sklerodermii		36
• pravděpodobně závislé na sklerodermii		52
• nezávislé na sklerodermii		12

■ **Tabulka 2.8** Příčiny úmrtí u systémové sklerodermie v Evropě (z databáze EUSTAR). Upraveno podle (Tyndall 2010)

Příčina	N (počet)	%
všechna úmrtí	234	100
úmrtí závislá na SSC	128	55
plicní	78	33
• plicní fibróza	45	19
• izolovaná PAH	33	14
myokardiální	33	14
• arytmie	14	6
• selhání levé komory	8	3
• selhání pravé komory	5	2
• biventrikulární selhání	4	2
• perikarditida	2	1
ledvinové postižení	10	4
• sklerodermická renální krize	10	4
gastrointestinální postižení	7	3
úmrtí nezávislá na SSC	96	41
• infekce	31	13
• malignity	30	13
• kardiovaskulární	28	12
• jiné	7	3
• neznámé	10	4

SSC – systémová sklerodermie, PAH – plicní arteriální hypertenze

3 PATOGENEZE, KLÍČOVÉ CÍLE BUDOUCÍ LÉČBY

Tomáš Soukup

KLÍČOVÉ BODY

- Patofyziologické děje u SSc lze rozdělit na časnou (více zánětlivou fázi), pozdější (převážně fibrotickou fázi).
- Současný koncept patogeneze SSc postuluje triádu zánětu (připisovaného humorální a buněčné imunitní odpovědi), vaskulopatie a fibrózy.
- Cévní poškození je považováno za první děj, který může předcházet dalším projevům onemocnění několik let.
- Buněčné a humorální imunologické abnormality jsou důležitým dějem u SSc. Perivaskulární zánětlivé infiltráty se nacházejí na počátku onemocnění.
- Antinukleární protilátky (ANA) a další autoprotilátky jsou charakteristickým nálezem u pacientů s SSc.
- Fibróza je zřejmým charakteristickým znakem SSc. Aberantně aktivované fibroblasty nadměrně syntetizují extracelulární matrix vedoucí k fibróze kůže a orgánů.
- Transkripční faktor PU.1 řídí polarizaci fibroblastů do fibrotického stavu SSc fibroblastů. Inhibice PU.1 má potenciál otevřít novou éru terapie zastavením tvorby fibrózy, ale také zvrát fibrózy k normální tkáni.
- Molekulární mechanismy, které jsou základem aktivace autonomních fibroblastů, stále nejsou úplně objasněny.

3.1 ÚVOD

Podkladem patogeneze SSc je patologická autoimunita. Současná koncepce patogeneze SSc předpokládá triádu (**obr. 3.1**):

- zánětu připisovaného protilátkovým a buněčnými imunitním dějům
- vaskulopatie
- fibrózy

Patogenezi SSc lze rozdělit na časnou převážně zánětlivou fázi a pozdní fázi s převahou fibrózy, ve které zánětlivé infiltráty z velké části ustoupí. Specifická role autoimunity může být v iniciaci a/nebo přetrvávání nemoci, nebo může mít roli přihlížejícího děje. V tomto smyslu je zapotřebí další výzkum.

- Raná fáze patogeneze onemocnění je spojena se zvýšeným zastoupením reaktivních forem kyslíku. Stěžejní roli hraje zánět a vaskulární změny.

- Pozdější fáze je spojena s odezněním zánětu, převládá fibróza a jizvení.

Nemoc je řízena složitou, dosud ne zcela pochopenou souhrou mezi zánětlivými buňkami na jedné straně a endotelem a fibroblasty na straně druhé.

Různé cytokiny řídí změněné funkce uvedených typů buněk a jsou považovány za důležité mediátory patogeneze SSc (Abraham 2008), zejména transformující růstový faktor β (TGF β), růstový destičkový faktor (PDGF) a růstový faktor pojivové tkáně (CTGF).

Aktivované fibroblasty na myofibroblasty jsou považovány za klíčové buňky vzhledem ke schopnosti rozsáhlé syntézy složek extracelulární matrix (ECM), což vede k fibróze kůže a orgánů (**obr. 3.1**).

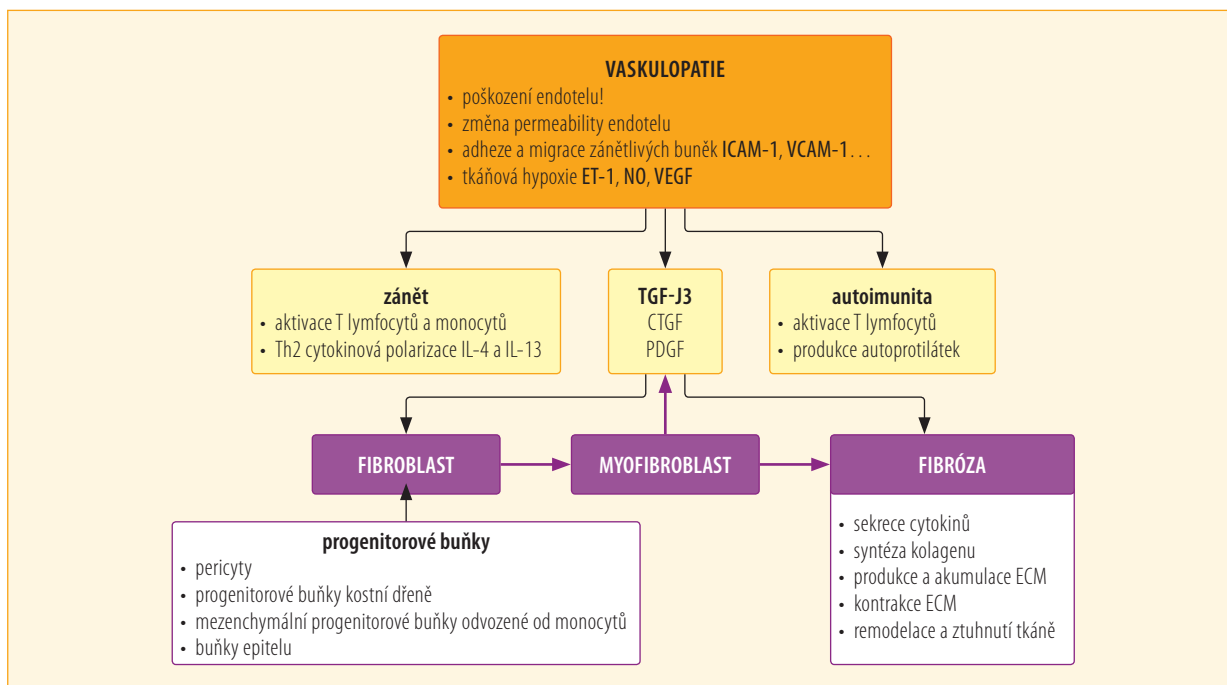
3.2 GENETICKÉ VLIVY

Obecně se předpokládá, že autoimunitní poruchy sdílejí predispozici na genetickém pozadí. Epidemiologické rozdíly mezi etnickými skupinami naznačují genetické predispozice (Allanore 2010). Současná obecná etiologická koncepce SSc předpokládá, že se geneticky predisponovaní jedinci setkávají s environmentálními spouštěči nebo jinými nezávislými (stochastickými) faktory, které vedou ke ztrátě imunitní tolerance.

3.2.1 Genome-Wide studie

Hlavní přínos měly experimenty celogenomového screeningu (genome-wide screening technology), které identifikovaly jednonukleotidové polymorfismy (SNP) v antigenech HLA DPB1 a/nebo DPB2 a v genech, které se podílejí na zánětu, regulaci funkce endoteliálních buněk, popř. složení extracelulární matrix, jako jsou:

- cytokiny, například interleukin (IL)-1 β
- růstové faktory – růstový faktor pojivové tkáně (CTGF)
- povrchové proteiny – CD247
- transkripční faktory – STAT4, IRF5 a TNIP1
- komponenty ECM – fibrillin



Obr. 3.1 Schematické znázornění patogenetického procesu při rozvoji systémové sklerodermie; uplatňuje se triáda vaskulopatie, zánětu a fibrózy, IL – interleukin, Th2 – pomocné lymfocyty typu 2, ICAM-1 – adhezivní molekula 1, ICAM-2 – adhezivní molekula 2, ET-1 – endotelin 1, NO – oxid dusnatý, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor, TGFβ – transformující růstový faktor β, PDGF – růstový destičkový faktor, CTGF – růstový faktor pojivové tkáně. Upraveno podle (Varga 2007)

3.2.2 Proteomové studie

Proteom je soubor proteinů, které jsou produkovány z genomu daného organismu. Analýza celého proteomu ukázala, že sérové hladiny chemokinu CXCL4, anti-angiogenní chemokinová signalizace závislá na integrinu (transmembránový proteiny ze skupiny adhezivních molekul zajišťující vazbu buňky na extracelulární matrix) a indukce exprese trombospondinu-1 jsou u pacientů se SSc zvýšené a korelují s přítomností a progresí plicní fibrózy a plicní arteriální hypertenze. Expozice myší kůže CXCL4 vede k infiltraci imunitních buněk, tím plní svou úlohu regulace migrace leukocytů (van-Bon 2014).

3.3 CÉVNÍ POŠKOZENÍ U SSC

Vaskulopatie u SSc je charakterizována poškozením endoteliálních buněk a zvýšeným vaskulárním tonusem. Cévní postižení je považováno za první děj v patogenezi SSc (Abraham 2009, Gabrielli 2009). Tuto hypotézu podporuje fakt, že Raynaudův fenomén předchází dalším

projevům (např. kožní fibróze) několik let. Tak je tomu zejména u pacientů s ISSc, ale Raynaudův fenomén je též nejčasnější symptom u pacientů s dSSc. Důkazem jsou kapilaroskopické nálezy s detekcí mikrovaskulárních změn (viz kap. 4 Kožní projevy systémové sklerodermie).

3.3.1 Změny kapilár

Dochází ke změnám kapilár v tomto pořadí:

- apoptóza endoteliálních buněk malých cév
- rozpad kapilár
- ischemizace tkání
- fibróza tkání

3.3.2 Změny větších (nekapilárních) cév

ZAČAROVANÝ KRUH DĚJŮ VASKULÁRNÍHO POSTIŽENÍ

- apoptóza endotelu – progresivní ztráta endoteliálních buněk
- zhoršené zásobení tkání kyslíkem a živinami
- výsledná hypoxie sama přispívá nezávisle k progresi fibrózy

- vede k trofickým změnám, jako jsou vředy na konečcích prstů
- kompenzační opravné mechanismy jsou neúčinné: přes aktivaci proangiogenních faktorů (např. vaskulární endoteliální růstový faktor – VEGF) a mobilizaci endoteliálních progenitorových buněk nedochází k dostatečné tvorbě nových cév
- vazokonstrikční, proliferativní a profibrotické účinky endotelinu 1 (ET-1) vedou k cévní remodelaci s hypertrofií intimálních a mediálních vrstev a fibróze adventicie
- to má za následek postupné lumenální zúžení až obliteraci postižených cév (Flavahan 2003)
- aktivace trombocytů pomocí subendoteliálních složek ECM v poškozených cévách vede k uvolnění profibrotických mediátorů: transformující růstový faktor (TGF), růstový destičkový faktor (PDGF) a zejména velké množství serotoninu
- serotonin silně stimuluje uvolňování kolagenu z fibroblastů, účinky jsou zprostředkovány výhradně receptorem 5-hydroxytryptaminu 2B (5-HT_{2B}), který je nadměrně exprimován v kůži u SSc

SEKUNDÁRNÍ ZÁNĚT CÉVNÍ STĚNY

- chronický zánět cévy dále poškozuje cévu, vytvoří se perivaskulární zánětlivé infiltráty, skládající se z T lymfocytů a makrofágů
- aktivace aberantní imunitní odpovědi vede v začarovaný kruh:
 - ~ zánětlivé buňky + endoteliální buňky + krevní destičky jsou aktivovány k sekreci prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů: IL-6, monocytární chemoatraktant protein-1/chemokin (C-C motiv), ligand-2 (MCP-1/CCL-2) a PDGF
 - ~ další akumulace zánětlivých buněk a proliferativní vaskulopatie
 - ~ zánět se sám udržuje, protože poškození cév pohání zánětlivou aktivitu a naopak

3.3.3 Vazokonstriktory u SSc

Aktivované endotelové buňky uvolňují ET-1, což je nejsilnější známý vazokonstriktor, který mimo jiné podporuje přilnavost leukocytů k endotelu a má také profibrotický efekt mediovaný proliferací buněk hladkého svalstva cév a aktivací fibroblastů (viz výše). ET-1 hraje iniciální roli v rozvoji procesů vedoucích k vzniku fibrózy. Hladiny ET-1 jsou zvýšené v krvi a v tekutině bronchoalveolární laváže pacientů s SSc (Vancheeswaran 1994).

OXID DUSNATÝ (NO)

Balancuje vazokonstrikční působení ET-1 v normálních cévách. Relativní změna množství těchto dvou složek

hraje patogenetickou úlohu s SSc. U zdravých jedinců stoupá hladina NO po expozici chladem, tato reakce není patrna u pacientů s SSc. Plasmatické hladiny NO jsou u pacientů s SSc zvýšené.

V důsledku oxidace hemoglobinem NO z těla rychle mizí a musí být vyráběn v reálném čase. K tomu slouží tři různé NO syntázy (NOS). NO syntázu NOS3 hojně používají například buňky endotelu. NO syntázu NOS3 obsahují i buňky plicních sklípků, sliznic dýchacích cest, ledvin atd.

SUPEROXIDOVÉ ANIONTY

Jsou uvolněné z endotelia a mohou poškodit samotné endotelium neutralizací NO a oxidací cirkulujících low-density lipoproteinů (LDL). LDL může působit cytotoxicky, jak bylo ukázáno in vitro na séru pacientů s SSc. Poškození oxidativními volnými radikály má u SSc určitý patogenetický význam. Vedle toho má také patrně význam nitrosylace proteinů, která je též patrná u nemocných s primárním RAF (Ogawa 2006).

Tyto výše uvedené vazokonstrikční mediátory jsou současným nebo potenciálním terčem léčby u SSc.

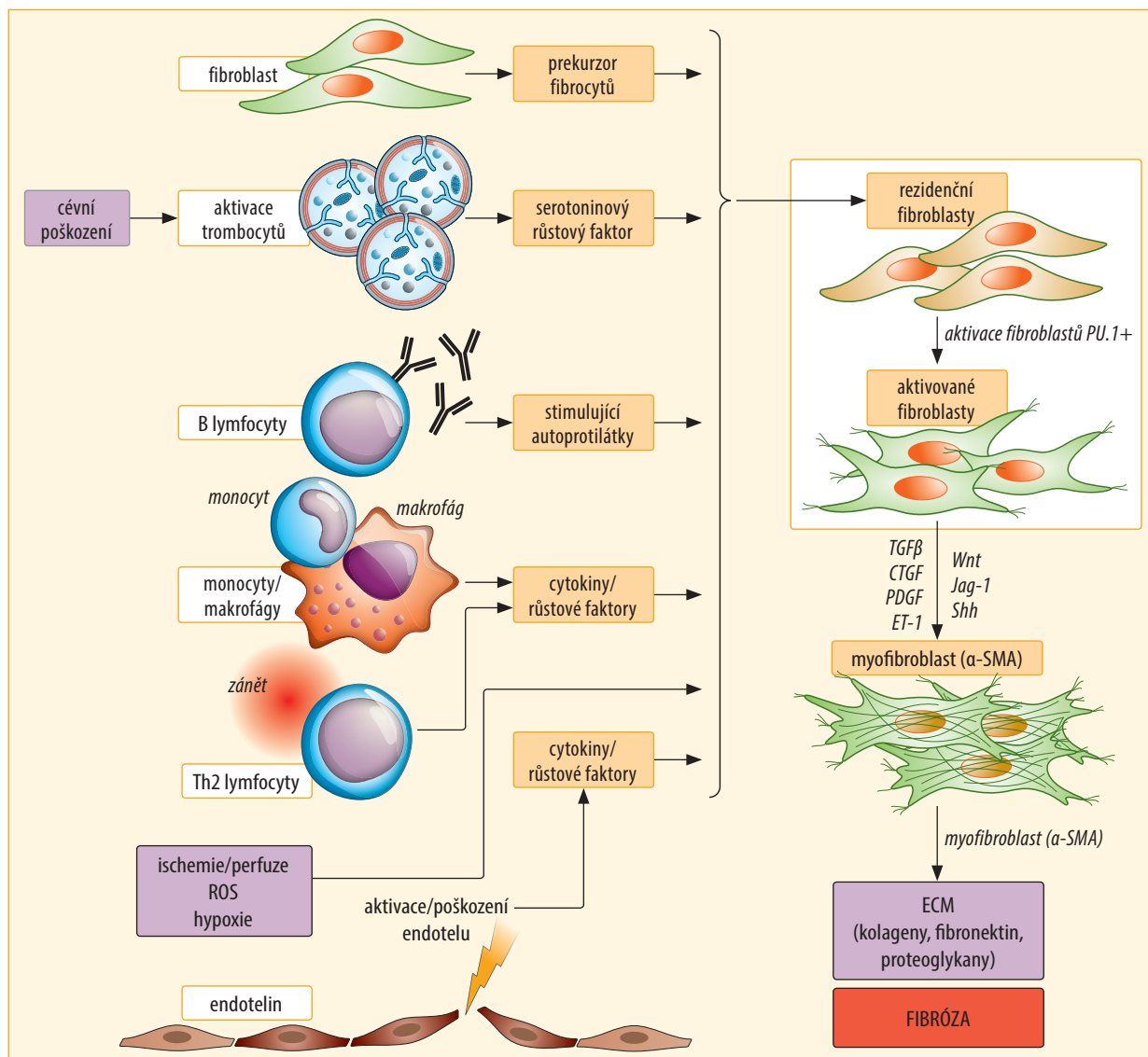
Mezi další vazokonstrikční faktory patří endotelium-derived constricting factors (EDCF), neurální, humorální a zánětlivé mediátory, hypoxie, kouření cigaret a fyzikální stres.

3.3.4 Adhezivní molekuly

Adhezivní molekuly intercelulární adhezivní molekula-1 (ICAM-1), adhezivní molekula vaskulárních buněk-1 (VCAM-1) a adhezivní molekula endoteliálních leukocytů-1 mají u SSc roli:

1. jsou up-regulovány v odpovědi na cytokiny a jiné faktory následujícími záněť a postižení endotelu.
2. vážou specifické integriny na T a B lymfocytech, neutrofilech, monocytech, „natural killers“ (NK) buněk a trombocytů.
3. tato interakce rezultuje v adhezi a následnou migraci těchto buněk skrz propustné endotelium do ECM.

Pacienti s SSc mají na svém endoteliálním povrchu zvýšenou expresi adhezivních molekul a zvýšené sérové hladiny jejich cirkulujících forem. Sérové hladiny adhezivních molekul jsou potenciální biomarkery aktivity choroby, zatím však jejich vztah k aktivitě SSc není jednoznačně uzavřen. Nadějným diagnostickým testem pro SSc se zdá být zvýšená exprese messenger ribonukleové kyseliny (mRNA) pro některé adhezivní molekuly v buňkách periferní krve pacientů s SSc.



Obr. 3.4 Aktivace fibroblastů a jejich přerod na kontraktlní a sekreční myofibroblasty u SSC je spuštěn růstovými faktory a cytokiny produkovanými různými typy buněk, včetně aktivovaných endoteliálních buněk, zánětlivých buněk, imunitních buněk a krevních destiček. Reaktivní formy kyslíku (ROS), superoxidová anionty jsou generované chronickým ischemickým/reperfuzním poškozením a hypoxií mohou také přispívat k aktivaci fibroblastů a fibróze. Transkripční faktor PU.1 řídí polarizaci fibroblastů do fibrotického stavu. CTGF – růstový faktor pojivové tkáně, ECM – extracelulární matrix, ET-1 – endotelin-1, PDGF – destičkový růstový faktor, α -SMA, α -aktin hladkého svalstva, TGF β – transformující růstový faktor β . Upraveno podle (Soare 2020)

4 KOŽNÍ PROJEVY SYSTÉMOVÉ SKLERODERMIE

Tomáš Soukup, Michal Tomčík

KLÍČOVÉ BODY

- bývá jedním z prvních klinických zevně patrných známek SSc
- významně přispívá ke stanovení diagnózy SSc podle klasifikačních kritérií
- změny na kůži jsou významným arbitrem aktivity nemoci neboli odrážejí aktivitu nemoci
- rychlost progresu kožní fibrózy predikuje časnou mortalitu a rozvoj sklerodermické renální krize
- přes 90 % pacientů se SSc má Raynaudův fenomén (RAF)
- podílí se na snížení kvality života, psychických a pohybových potížích.

4.1 ÚVOD

4.1.1 Klinický význam kožních manifestací u systémové sklerodermie

Kožní manifestace jsou na první pohled zřejmé a patří k nejfrekventnějším projevům SSc. Kůže je zásadním orgánem pro rozpoznání časných manifestací v rukou praktického lékaře, dermatologa, angiologa či dalších specialistů. Nález těchto změn vede k potvrzení diagnózy, určení klinického podtypu, prognózy, frekvence skríníngu orgánových manifestací či stanovení adekvátní terapie revmatologem a multidisciplinárním týmem. Důležitost kožních projevů v diagnostice SSc a hodnocení aktivity nemoci dokládá i váha jednotlivých kožních manifestací v aktuálních klasifikačních kritériích či skóre aktivity této nemoci.

1. Kožní manifestace mají výsadní postavení v Klasifikačních kritériích American College of Rheumatology (ACR) a European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) pro SSc z roku 2013 určených pro stanovení diagnózy SSc (**tab. 4.1**) (Van den Hoogen 2013). V rámci klasifikačních kritérií EULAR/ACR 2013 jsou kožním změnám přiděleny:

- při přítomnosti Raynaudova fenoménu (RAF) (3 body)
- při nálezů abnormálních kapilár při kapilaroskopii nehtového valu (2 body)
- při zjištění ztlustění kůže prstů obou rukou přesahující proximálně přes metakarpofalangeální klouby (9 bodů) – 9 bodů je postačující skóre pro splnění diagnózy SSc

2. Skóre aktivity SSc European Scleroderma Study Group (ESSG) (**tab. 4.2**) (Valentini 2003).

V rámci skórovacího systému aktivity SSc se pracuje s prvotní manifestací ve smyslu otoku prstů, celkovým hodnocením postižení kůže (modifikované Rodnanovo skóre, viz níže), se zhoršením kožního postižení v posledním měsíci a nálezem digitálních ulcerací ve vrcholku prstů.

4.1.2 Přehled kožních manifestací

Mezi kožní manifestace SSc patří (podrobněji níže):

- RAF – funkční vazoreaktivita periferních částí těla postupem času progreduje do postižení kapilár a posléze větších cév.
- Teleangiektázie – rozšíření kapilár kůže zejména obličej, prstů, dekoltu a jinde. Souvisí s cévními změnami při všude přítomné vaskulopatii u SSc.
- Digitální ulcerace – vředy vrcholku prstů vznikají ischemizací v důsledku postižení arterií ruky, arteriál a kapilár.
- Puffy fingers neboli otok prstů – první fáze postižení kůže prstů vznikající na podkladě ischemizace a zánětu.
- Kožní fibróza, tedy postupná sklerotizace kůže. Na končetinách postupující od prstů, tedy distálních částí proximálně. Bývá patrna na kůži obličej. Trup a proximální části končetin bývají postiženy u kliniky vymezeného podtypu pacientů, u tzv. difúzní formy SSc.
- Kalcinóza, kalcifikace měkkých tkání podkoží a hlubších struktur, vyskytující se zejména v okolí kloubů. Příčinou je zánět a patrně ischemizace tkání.

■ **Tabulka 4.1** Klasifikační kritéria ACR/EULAR 2013 pro systémovou sklerodermii. Změny kůže jsou vyznačeny červeně (Van den Hoogen 2013)

Kritérium	Manifestace	Skóre
ztluštění kůže prstů obou rukou přesahující proximálně přes metakarpofalangeální klouby (postačující kritérium)		9
ztluštění kůže prstů (pokud jsou přítomny obě manifestace, počítá se jen jedno – vyšší – skóre)	difuzní otok prstů	2
	sklerodaktylie (distálně od MCP, ale proximálně od PIP)	4
léze na špičkách prstů (pokud jsou přítomny obě manifestace, počítá se jen jedno – vyšší – skóre)	ulcerace na špičkách prstů	2
	jamkovité jizvičky na špičkách prstů	3
teleangiektázie		2
abnormální nálezy na kapilárách kůže nehtových valů		2
plicní arteriální hypertenze a/nebo intersticiální plicní proces (maximální skóre = 2)		2
Raynaudův fenomén		3
autoprotilátky typické pro SSc (maximální skóre = 3)		3
<ul style="list-style-type: none"> • *anticentromérové (ACA) • *proti DNA topoizomérase I (anti-Scl70) • *proti RNA polymeráze III (RNA3P) 		

Pozn.: Tato klasifikační kritéria nelze použít pro ztlustění kůže, které nepostihuje prsty, a pro syndromy podobné systémové sklerodermii.

DNA – deoxyribonukleová kyselina, MCP – metakarpofalangeální skloubení, PIP – proximální interfalangeální skloubení, SSc – systémová sklerodermie, RNA – ribonukleová kyselina

■ **Tabulka 4.2** Hodnocení aktivity nemoci podle European Scleroderma Study Group. Upraveno podle (Namas 2018). Změny kůže jsou vyznačeny červeně (Valentini 2003)

Parametr	Skóre
modifikované Rodnanovo kožní skóre > 14	1,0
difuzní otok prstů	0,5
zhoršení kožního postižení v posledním měsíci	2,0
digitální ulcerace	0,5
zhoršení cévního postižení v posledním měsíci	0,5
artritida	0,5
difuzní kapacita pro oxid uhelnatý < 80 % náležitých hodnot	0,5
zhoršení kardiopulmonálního postižení v posledním měsíci	2,0
rychlost sedimentace erytrocytů > 30 mm/h	1,5
hypokomplementemie	1,0

4.2 KOŽNÍ FIBRÓZA

Fibróza kůže je téměř univerzální a dominantní manifestací v 95 % případů SSc. Termín „scleroderma“ vznikl složením řeckých slov sklērós (tuhá) a derma (kůže), byl poprvé použit Éliem Gintracem v roce 1847 a znamená tuhou kůži.

Fibrotická kůže je typicky tlustší, tuhá, napjatá, hůře zřasitelná či posunlivá proti spodině (fascii), lesklá, dochází k atrofii až ke ztrátě adnex a atrofii podkožní tukové tkáně, kůže se stává suchou. Často dochází k difuznímu ztmavnutí kůže, ale pro SSc je typická jak hyperpigmentace, tak hypopigmentace, jejichž současný výskyt připomíná sůl a pepř (**obr. 4.1**).



Obr. 4.1 Pigmentové změny kůže u nemocné se systémovou sklerodermií, pigmentová vrstva je nerovnoměrná, dochází k hyperpigmentaci, nerovnoměrně k depigmentaci; a) pigmentové změny kůže pravého předloktí, b) pigmentové změny levého předloktí, c) pigmentové změny dekoltu

A

ACE inhibitory 160
ACR 2023 doporučení
– léčby CTD-ILD 86
– skríníngu CTD-ILD 83
ACR/EULAR 31
adenokarcinom jícnu 108
adhezivní molekuly 49
agonisté prostacyklinových receptorů 102
akroosteolýza 61, 144
aktivita onemocnění, poškození a závažnost 44
ambrisentan 101
analoga prostacyklinu 102
anemie 100
angina pectoris 164
antagonisté endotelinového receptoru 101
antifibrotická léčba 86
antinukleární protilátky (ANA) 127
anti-RNA polymerázy 38, 127
ARA kritéria 31
arteriální krevní plyny 94
artritida (synovitida) 135
arytmie 164
ateroskleróza 131
– kardiovaskulární postižení 167
– rizikové faktory 168
– subklinická 168
autoimunita 50
autoprotilátky 61
– proti endoteliálním buňkám 51
– související s revmatoidní artritidou 149
– související s SSc 51
– vyšetření 34
– ze spektra idiopatických zánětlivých myopatií 150
– ze spektra SSc 37, 150
azatioprin 85

B

balónková síňová septostomie 103
Barrettův jícen 108
beraprost 102
biologická léčba 86
biomarkery 37, 97
– cirkulující 82
– preeklampsie 157
biopsie
– kožní 59, 64, 77
– plicní 83
– renální 124, 125
– svalová 144
blokátory kalciových kanálů 101
Boerhaaveův syndrom 108
bosentan 71, 101
bronchoskopie 83

C

cévní poškození u SSc 48
Cochin Hand Function Scale (CHFS) 64, 179
cotrimoxazol 85
cyklofosamid 85
cytomegalovirus 25

D

dědičnost *viz též* genetika
– monogenní a matroklinní 23
– polygenní 23
definice SIBO 117
difuzní alveolární hemoragie 127
digitální ischemie 168
digitální ulcerace 57, 67, 157
– léčba 70
dipeptidylpeptidáza 4 52
diuretika 100
dotazník
– Cochin Hand Functional Scale 177

– Mouth Handicap in Systemic Sclerosis (MHSS) 178, 179
– SHAQ k hodnocení funkčního postižení u SSc 176
durometrie 64
dysfunkce
– buněk hladkého svalstva cév 92
– endoteliální 67, 91
– gastrická 113
– jícnu, peristaltická 106
– levého srdce 97
– neuronální 104
– pravé komory 93, 96
dysmotilita
– horní části gastrointestinálního traktu 109
– jícnu 71, 170, 174
– střeva 171, 173

E

edém papily 36
echokardiografie 96
elektrokardiografie 93, 166
emergence u systémové sklerodermie 163
endoskopie 113
endotelin 1 49
end stage selhání srdce při PAH 164
enviromentální rizikové faktory 24
eozinofilní fascitida 75
epidemiologie SSc 21
– vývoj 22
epoprostenol 102
EScSG 45
etiopatogeneze SSc 23

F

fibrillin 47
fibroblasty 54
fibrotické postižení kůže obličeje 62

fibróza 21

– kůže viz kožní fibróza

– tkáňová 75

flekční kontraktury 62

funkční vyšetření plic 81

fyzická kapacita 97

fyzioterapie 65

G

gastrická antrální vaskulární ektázie (GAVE) 112

gastrická dysfunkce, léčba 113

gastroezofageální reflux 106

gastrointestinální manifestace u SSc 105

gastrointestinální onemocnění 170

– a těhotenství 157

gastrointestinální vyšetření 34

gastroparéza 112

gastroskopie 108

genetická predispozice 23

genetika 23 viz též dědičnost

– genetické faktory

– a biomarkery 126

– genetické vlivy 47

genome-wide studie 47

geografická variabilita 22

glomerulonefritida 131

glukokortikoidy 85, 125

gravida viz těhotenství

groove sign (žilní rýhování) 75

H

H2 blokátory 159

hemoragie

– difuzní alveolární 127

– gastrointestinální 163

– mikrohemoragie 36

– nález při kapilaroskopii 35, 67

hepatální manifestace 115

historie systémové sklerodermie 11

hodnocení funkčního omezení pacientů se SSc 175

hodnocení závažnosti postižení plic 82

hrudní kompresní syndromy 93

humorální imunita u SSc 38

hypertenzní retinopatie 127

Ch

chlupňové abnormality 96

I

idiopatické zánětlivé myopatie 125

iloprost 102

imunopatologie 104

index aktivity SSc podle

EUSTAR 45

infekce 25, 87, 110

– interkurentní 173

– jako komplikace kalcinózy 73

– oportunní 85

– plicní 106

inhibitory

– enzymu konvertujícího

angiotenzin 129

– fosfodiesterázy 5 102

– protonové pumpy 159

inkontinence stolice 114, 179

interleukiny

– IL-4 48, 50

– IL-5 50

– IL-6 49, 51

– IL-10 51

– IL-13 48, 50

– IL-17 51

– IL-23 23

intersticiální plicní postižení 78

– akutní exacerbace 87, 169

intestinální pseudoobstrukce 170

ischemizace ledvinné tkáně 123

J

jaderné receptory 54

jícňová manometrie 108

K

kalcinóza 57, 71, 141

– farmakoterapie 73

– historie 15

– komplikace 73

– v souvislosti s klouby 139

kapilaroskopie 66

– nehtového valu 34

kapiláry, ramifikace 36

kardiopulmonální onemocnění 157

kardiovaskulární léky 100

kardiovaskulární postižení aterosklerózou u SSc 167

katetrizace, zátěžová 97

klasifikační kritéria ACR/EULAR 31, 58

klasifikační kritéria SSc 31

klinické formy SSc 25

klinické syndromy SSc

charakterizované

autoprotilátkami 39

klinický obraz SSc 42

kloubní eroze 137

kloubní postižení 134

kontraktury ruky 138

kožní biopsie 34, 77

kožní fibróza 52, 57, 58

– edematózní fáze 59

– fibrotická indurativní fáze 59

– léčba 65

– nad drobnými ručními klouby 62

kožní manifestace 57

krevní tlak 126

kůže 57, 157

L

laboratorní vyšetření u SSc 33

laminární postižení cévní stěny 123

léčba SIBO 119

léky s teratogenním

potenciálem 159

LeRoy, Medsger kritéria 31

Linx magnet 111

lymfocyty 51

M

macitentan 102

magnetická rezonance 64

– srdce 97, 166

major histocompatibility

complex 24

malé děti 155

malnutrice 116

– diagnostika 117

– etiopatogeneze 116

Malnutrition Universal Screening

Tool (MUST) 117

městnavé srdeční selhání 126

- mikroangiopatická hemolytická anemie 127
- mikrohemoragie 36
- motilita jícnu, endoskopická a chirurgická léčba 111
- Mouth Handicap in Systemic Sclerosis (MHSS) 64, 180
- muskuloskeletální postižení 134
- a těhotenství 157
 - sérologické nálezy 149
- myalgie 126
- mykofenolát mofetil 85
- myopatie 39, 126, 134
- fibrózní 144
 - idiopatická zánětlivá 60
 - rizikové faktory 143
 - v důsledku svalové nečinnosti 144
 - zánětlivá 144
- myozitida 61, 93, 125, 134
- chronická 144
 - při zobrazení MR 144
- N**
- nediferencované difuzní onemocnění pojiva 27
- nemoci napodobující systémovou sklerodermii 75
- nintedanib 86
- nutriční intervence 119
- O**
- očkování 101
- onemocnění
- kardiopulmonální 157, 163
 - ledvin 156
 - muskuloskeletální 157
- optická koherenční tomografie 64
- osteolýza 139
- osteomyelitida 147
- osteoporóza 147
- oxid dusnatý (NO) 49
- oxygenoterapie 100
- P**
- pankreatická manifestace 115
- patient-reported outcome measure 98
- patogeneze SSc 47
- periferní nervový systém 141
- perikardiální výpotek 167
- perikarditida, akutní 127
- perivaskulární zánětlivé infiltráty 50
- pitting scars 69
- placenta, patologie 156
- plazmaferéza 131
- pleuroparenchymatózní fibroelastóza plic 169
- plicní arteriální hypertenze 164
- a těhotenství 158
 - u systémové sklerodermie 90
- plicní fibróza 28
- akutní exacerbace 168
- plicní hypertenze (PH) 90
- antikoagulace 100
 - iniciační skrínig 99
 - klinické příznaky 94
 - léčba 99
 - léčba během těhotenství 161
 - rizikové faktory u SSc 98
 - skrínig u SSc 98
 - strategie léčby 102
- plicní postižení
- diagnostika 79
 - epidemiologie 78
 - iniciační terapie 85
 - léčba 85
 - léčba refrakterního onemocnění 86
- plicní tepna, denervace 103
- plicní vyšetření 34
- funkční testy 94
- plikometrie 64
- plodnost a SSc 154
- plod, zpomalení růstu 156
- pneumatosiis cystoides intestinalis 170
- počítačová tomografie 96
- s vysokým rozlišením 80
- podskupiny onemocnění a přirozený průběh onemocnění 42
- pohlaví 22
- polygenní dědičnost 23
- porod
- a anestezie 161
 - předčasný 154
- postižení
- CNS 168
 - intimy 122
 - jícnu 106
 - kostí 144
 - kůže krku 63
 - kůže v různých lokalizacích 62
 - ledvin 126
 - muskuloskeletální 149
 - – léčba 151
 - očí 127
 - orofaryngeální 105
 - plic a plicního oběhu 78
 - rekta 114
 - rukou 137
 - srdce 165, 168
 - – primární 165
 - svalů 143
 - šlach 139
 - tenkého střeva 113
 - tepen končetin 168
 - tlustého střeva a rekta 114
 - trávicí trubice 104
 - úst 62
 - žaludku 112
- potrat 154
- Pottsův zkrat 103
- pravostranná srdeční katetrizace 96
- profibrotické mediátory 52
- prognóza SSc 28
- progredující fibrotizující intersticiální proces (PF-IPP) 84
- prostacyklin 102
- prostanoidy 102
- proteom 48
- proteomové studie 48
- protilátky
- proti centromérám 51
 - proti fibroblastům 52
 - proti topoizomeráze 51
- pruritus 75
- překryvné syndromy myozitida-artritida 41
- převodní poruchy 167
- přirozený průběh SSc 42
- puffy fingers 25, 57
- R**
- radiografické nálezy 148
- rasa 22

Raynaudův fenomén 57, 65, 157
 – léčba 67
 – sekundární 66
 refluxní ezofagitida 106
 renální histopatologie 122
 rentgenogram hrudníku 93
 revmatoidní artritida 138
 riociguat 102
 rizikové faktory úmrtí SSc 30
 Rodnanovo kožní skóre 63
 růstový faktor
 – destiček (PDGF) 52
 – pojivové tkáně (CTGF) 47, 52
 – TGF β 47, 49, 52
 – vaskulární endoteliální (VEGF) 49

S

Scleroderma Health Assessment Questionnaire 64, 175
 selexipag 102
 selhání pravé komory 164
 sérové hladiny folátů (SIBO) 117
 sexualita u žen se SSc 153
 sildenafil 102
 sklerodaktylie 62
 sklerodermická renální krize 28, 121, 173
 – a kardiopulmonální systém 126
 – a preeklampsie 160
 – a těhotenství 160
 – diagnostika 124
 – diferenciální diagnóza 128
 – klinická manifestace 126
 – léčba 129
 – léčba akutního poškození funkce ledvin 130
 – léčba během těhotenství 160
 – patogeneze 122
 – prediktivní a rizikové faktory 125
 – úloha biopsie ledvin 125
 sklerodermie viz systémová sklerodermie
 sklerotizující tenosynovitida 139
 skórování aktivity 45
 skríníng pacientů s postižením plic u SSc 83

skríníng při sledování nemocných s SSc 37
 smíšené onemocnění pojiva 27, 60, 61
 srdeční postižení u SSc 165
 srdeční selhání 167
 stadia dcSSc 42
 stadia lSSc 42
 stanovení závažnosti orgánového postižení 45
 stimulace solubilní guanylátcyklázy 102
 stratifikace závažnosti postižení plicního intersticia 82
 superinfekce 67, 72
 superoxidové anionty 49
 syndrom
 – anticentromerový 39
 – antifibrillarinový 41
 – anti-Ku 42
 – anti-PM-Scl 41
 – anti-RNA polymerázový 40
 – anti-Th/To 40
 – antitopoizomerázový 40
 – anti-U1RNP 41
 – bakteriálního přerůstání v tenkém střevě 117
 – karpálního tunelu 143
 – překryvný (overlap syndrom) 60, 138
 systémová sklerodermie
 – a gravidita 153
 – a vliv prostředí 24
 – celkový obraz nemoci 20
 – časná diagnóza 32
 – diagnóza 30
 – enviromentální rizikové faktory 24
 – hodnocení kůže 63
 – jako součást překryvného syndromu 27
 – klinické formy 60
 – klinické projevy 25
 – kožně difuzní forma (dSSc) 25, 60
 – kožně limitovaná forma (lSSc) 25, 60
 – kožní projevy 57
 – management těhotenství a porodu 159

– příčiny úmrtí 29
 – rozlišení kožně limitované a kožně difuzní formy 27
 – vliv na těhotenství 154

Š

šlachy 139

T

tadalafil 102
 těhotenství 153
 – léky a léčba SSc 159
 – nový výskyt sklerodermie 158
 – předchází renální krize 161
 – řízené 158
 – vliv na SSc 156
 teleangiektázie 57, 71
 tendinitida 125
 tenosynovitida 135
 Th1 imunitní odpověď 50
 Th2 imunitní odpověď 50
 tocilizumab 85
 tortuzity 36
 toxické látky 24
 transformující růstový faktor β 52
 transkripční faktor(y)
 – PU.1 47, 54
 – STAT4 47
 transplantace plic 88
 treprostinil 102
 trombocytopenie 127
 trombotické postižení 123
 třecí fenomény šlach 139

U

UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract 2.0 179
 ulcerace, digitální viz digitální ulcerace
 úmrtnost, novorozenecká 156

V

vaskulární reaktivita 97
 vaskulopatie 21, 32
 vazokonstriktory u SSc 49

VEDOSS kritéria pro časnou
SSc 32

věk 23

ventilační/perfuzní plicní sken 96

vizuální analogová škála hodnotící
bolest 175

vysokofrekvenční ultrazvuk 64

vyšetření

– jícnové pH-metrie
s impedancí 108

– jícnu 108

– před diagnózou SSc 33

– žaludku 112

význam stanovení autoprotilátek 37

W

Wnt signalizační kaskáda 53

Z

zánět cévní stěny 49

změny cév 48

ztráta motility 104

Ž

žaludeční antrální vaskulární
ektázie 170

železo, nedostatek 100

život ohrožující situace 163