

# Rychle progredující onemocnění pojiva u ženy středního věku

MUDr. Petra Brodská, MUDr. Jan Čelakovský, doc. MUDr. Petra Cetková, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Systémová sklerodermie je chronické zánětlivé systémové onemocnění pojiva a drobných cév, které je charakterizováno vznikem tuhé sklerotické kůže s postižením vnitřních orgánů. Incidence se odhaduje na 5–10 případů/milion obyvatel za rok (1). Ženy jsou postiženy častěji než muži. Etiologie není známá, ale je patrný vliv hormonálních změn, okolního prostředí a genetické predispozice.

**Klíčová slova:** systémová sklerodermie, akroskleróza, difúzní systémová sklerodermie, CREST syndrom.

## Rapidly progressive connective tissue disorder in middle-aged women

Systemic sclerosis is a chronic inflammatory systemic disease of connective tissue and small blood vessels characterized by skin thickening with visceral organ involvement. The incidence is estimated at 5–10 cases/million per year. Women are far more often affected than men. Etiology is unknown, but influence of hormonal changes, environmental and genetic factors is evident.

**Key words:** systemic sclerosis, acrosclerosis, diffuse cutaneous systemic sclerosis, CREST syndrome.

Dermatol. praxi 2012; 5(4): 186–187

### Popis případu

Na Dermatovenerologickou kliniku v Plzni byla v listopadu 2010 přijata 48letá pacientka pro zpočátku nebolestivé ztuhnutí a edematózní prosáknutí kůže na hřbetech rukou, předloktích, pažích a stehnech. Kožní projevy trvaly přibližně 2 měsíce, kdy se nejprve objevilo začervénání na stehně a předloktí, kterému předcházelo požahání kopřivou na levém stehně.

Rodinná anamnéza byla bezvýznamná, pacientka má 3 zdravé děti. V osobní anamnéze uváděla appendektomii, hysterektomii a totální endoprotézu levého kyčelního kloubu pro vrozenou kyčelní dysplazii. Žádné léky trvale dosud neužívala, několik let kouřila do 5 cigaret denně, přibližně před rokem však kouřit přestala.

Při laboratorním vyšetření byl zjištěn pozitivní screeningový serologický test na syfilis (rychlá reaginová reakce), sérum bylo proto zasláno ke confirmaci do Národní referenční laboratoře. Výsledky confirmačních testů a následné kontrolní serologie syfilis byly uzavřeny jako falešně pozitivní reakce. Dále byl pozitivní antinukleární faktor, mírně zvýšena hodnota alaninaminotransferázy, ostatní jaterní testy byly fyziologické, sérové hladiny svalových enzymů byly v normě. Při pletyzmografickém vyšetření rukou se projevil počínající Raynaudův fenomén. Provedli jsme probatorní excizi z předloktí, histologický nález odpovídal sklerodermii ve fázi sklerotizace. Další vyšetření (rentgen plic, spirometrie, echokardiografie a rtg pasáž jícnu) byla bez patologického nálezu.

Za hospitalizace jsme empiricky zahájili 14 denní léčebnou kúru prokain penicilinem v dávce 1,5 milionu jednotek denně a lokální

ošetřování silně účinnými kortikosteroidy. Při této léčbě pacientka udávala subjektivní zlepšení. Další kúra penicilinem proběhla ambulantně v prosinci 2010.

V lednu 2011 byla pacientka však opět hospitalizována pro zhoršení kožního nálezu a již bolestivé ztuhnutí kůže s otokem na horních (obrázek 1) i dolních končetinách (obrázek 2) a na krku, kde byly patrné tvořící se podélné řasy při záklonu hlavy. Rty již byly ztenčelé s radiálně se sbíhajícími hlubšími vráskami (obrázek 3).

Laboratorní vyšetření prokázalo elevaci jaterních transamináz na dvojnásobek (AST 1,36, ALT 1,33) a zvýšení sérových hladin svalových enzymů (mírné u laktátdehydrogenázy, výrazné u myoglobinu a kreatinkinázy). Elektromyografie však zánětlivé změny svalů nezjistila. Při HRCT vyšetření plic nebyla nalezena intersticiální fibróza.

Po konzultaci s revmatologem jsme zahájili terapii metotrexátem v počáteční dávce 7,5 mg týdně a pacientka byla propuštěna do ambulantní péče. Při dimisi přetrvávalo poměrně výrazné ztuhnutí kůže hlavně rukou, předloktí a stehem a byla omezena úchopová funkce obou rukou.

V březnu 2011 bylo nutno pacientku znovu hospitalizovat pro neustálé zhoršování obtíží a bolestivé pnutí kůže zejména na končetinách a obličeji. Úlevu nemocná pocítovala až po podání kortikosteroidů (methylprednisolon v dávce 250 mg i. v. po dobu 3 dnů) s následnou kombinovanou terapií metotrexátem a kortikosteroidy.

V současnosti pacientka dále dochází na kontroly na dermatologii a revmatologii. Užívá metotrexát (t. č. v dávce 20 mg týdně)

**Obrázek 1.** Prosáknutí a indurace prstů



**Obrázek 2.** Bolestivé ztuhnutí kůže s otokem



**Obrázek 3.** Ztenčelé rty s radiálně sbíhajícími se vráskami



v kombinaci s methylprednisolonem (28 mg denně). Klinický nález je zlepšen, kůže je pohmatově měkkší, nebolestivá, ale přetrvává omezená flexe prstů. Pacientka má cushingoidní obličej, polyká bez obtíží, ale stěžuje si na častější pyrózu. V laboratorním vyšetření došlo k normalizaci jaterních transamináz, kreatinkinázy a téměř úplné normalizaci sérových hladin myoglobinu.

## Diskuze

Podle rozsahu kožního postižení se systémová sklerodermie rozděluje na dvě základní klinické formy (1) – limitovaná systémová sklerodermie (= acrosclerosis) a difúzní systémová sklerodermie. Jednou z variant systémové sklerodermie je i CREST syndrom (akronym z Calcinosis, Raynaud, Esofageální dysmotilita, Sklerodaktylie, Teleangiektazie) (4). Za minimální symptomatologii systémové sklerodermie je považována přítomnost Raynaudova fenoménu s kapilaroskopickými změnami na nehtových valech a/nebo pozitivitou specifických antinukleárních protilátek (1).

Akroskleróza je nejčastější kožní formou systémové sklerodermie. Výrazně častěji postihuje ženy nad 50 let věku. Začíná vznikem tuhého otoku a erytému na prstech rukou. S postupnou progresí onemocnění se kůže stává tužší, je omezená hybnost kloubů. Prsty jsou fixovány v pozici připomínající dráp. Na konečcích prstů se tvoří nekrotické ulcerace. Nalézáme ektazie a úbytek kapilárních kliček na proximálních nehtových valech. Na bříškách prstů jsou patrné jamkovité jizvy (4). Je přítomna hypomimie, tuhost a napnutí kůže obličeje. Vzniká zobákovitý nos a mizí vrásky z čela. Změny na rtech mohou vyústit až v mikrostomie, ústa lze obtížně otevřít. Pacienti vypadají jako by chtěli pískat, ale nemohou (3). Často jsou postiženy i slinné žlázy, což vede ke snížené produkci slin. Projevy mohou postupovat i na proximální partie končetin, krk a trup. Na krku při záklonu hlavy promínuje podélná tuhá kožní řasa, anglicky označovaná jako neck sign (4).

Difúzní systémová sklerodermie, která typicky postihuje ženy mladšího nebo středního věku, začíná otoky s postupným zatuhnutím kůže, je přítomen Raynaudův fenomén, únava, subfebrilie. Velmi časně se objevuje postižení svalů, kloubů a vnitřních orgánů, s čímž souvisí i horší prognóza. Nejčastěji je postižen gastrointestinální trakt, kde vzniká ezofageální reflux, také dochází ke zpomalení peristaltiky. Postižení plic intersticiální fibrózou může vést až k respiračnímu selhání (5). Intersticiální fibróza může postihnout i ledviny a/nebo myokard. Vzácněji

mohou být zasaženy oči. Pacienti se systémovou sklerodermií nejčastěji umírají na infekční komplikace (5).

V histologickém obraze je v časně fázi nemoci patrný perivaskulární lymfocytární infiltrát, dále proliferace endoteliálních buněk a obliterace drobných cév. Později dochází k novotvorbě vaziva a ke vzniku fibrózy. Při nemoci se uvolňuje velké množství cytokinů, především TGF- $\beta$ , PDGF, endotelin-1 (3). Další mediátory IL-1, MCP-1 indukují proliferaci fibroblastů, která vede ke vzniku fibrózy (3).

V laboratoři u pacientů se systémovou sklerodermií nacházíme známky anémie, renální insuficience, elevaci zánětlivých parametrů a/nebo svalových enzymů. Z imunologických parametrů jsou přítomny antinukleární protilátky: anti-Scl-70, anti-RNA polymeráza I–III, anti-U3 RNP, u překryvných syndromů anti-PM-Scl a U1RNP (4). U akrosklerózy jsou velmi časté anticentromerové protilátky. Revmatoidní faktor bývá pozitivní ve 25–30 %, kryoglobuliny v 25 %, dále v 5 % se může vyskytnout falešná pozitivita serologie syfilis (3).

Systémová sklerodermie patří do skupiny systémových onemocnění pojiva, označovaných též jako „kolagenózy“, kam dále spadá polymyositida, dermatomyositida, systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom, primární vaskulitidy a překryvné syndromy (6). V časných fázích onemocnění je však obtížné tyto choroby navzájem od sebe odlišit, jelikož se často vyskytují společně příznaky představované Raynaudovým fenoménem, artralgiemi, myalgiemi, subfebriliemi a lehkou dysfagií (6). Onemocnění s nevyhraněnou symptomatologií, které nesplňuje kritéria jednotlivých systémových onemocnění pojiva, bývá klasifikováno jako nediferencované systémové onemocnění (6). V dalším průběhu se však u většiny těchto nemocných vyvine obraz pro určité systémové onemocnění typický, přičemž není vyloučen ani přechod jednoho onemocnění v druhé (6). V diferenciální diagnostice systémové sklerodermie je dále nutno odlišit generalizovanou morfeu, eozinofilní fasciitidu a pseudosklerodermické stavy (scleromyxoedema, lichen sclerosus et atrophicus, acrodermatitis chronica atrophicans atd.).

U naší pacientky se vzhledem k rychlé progresi onemocnění a postižení kůže zejména paží a stehen jedná nejspíše o difúzní systémovou sklerodermii, pro současné myalgie a elevaci sérových hladin svalových enzymů je nutné pomýšlet i na možnou skleromyositidu. Jde o sklerodermický překryvný syndrom, který

zahrnuje symptomatologii systémové sklerodermie a poly (dermato) myositis. Ve starší literatuře se používá označení sclerodermatomyositis. Hlavními klinickými rysy jsou myalgie či myositidy (někdy s normálním nálezem na EMG a svalových enzymů v séru), kožní změny jako u dermatomyositidy (heliotropní erytém, periorbitální edém, Gottronovy papuly), sklerodermické změny (prosáknutí a indurace prstů, maskovitý obličej), artralgie, mírný Raynaudův fenomén a, až na ojediněle se vyskytující plicní fibrózu, nebývá viscerální postižení (6). U skleromyositidy se vyskytují autoprotilátky anti-PM-Scl.

V léčbě systémové sklerodermie se používá celá řada preparátů, které mohou výrazně snížit mortalitu a morbiditu. Terapeuticky je možno ovlivnit vznik zánětlivých změn, snížit tvorbu kolagenu, zlepšit mikrocirkulaci a i zmírnit orgánové postižení. K potlačení zánětu jsou používána především imunosupresiva a nesteroidní antirevmatika. Celkové kortikosteroidy jsou indikovány především u pacientů s myositidou a v malých dávkách v časně edematózní fázi kožního postižení (6). Mezi další běžně používaná imunosupresiva u systémové sklerodermie patří azathioprin, cyklofosfamid, metotrexát nebo cyklosporin. K potlačení fibrotizace je možné zkusit penicilamin nebo penicilin, které je nutno aplikovat v časně prefibrotické fázi onemocnění (7). V současné době je ke snížení produkce kolagenu doporučována především extrakorporální fotoferéza, PUVA nebo fototerapie UVA1 (8–10). K terapii plicní arteriální hypertenze jsou nověji používány neselektivní antagonisté receptorů pro endotelin-1 (2), ze starších preparátů se běžně používají prostaglandiny a inhibitory angiotenzin konvertázy. Blokátory kalciových kanálů mohou zmírnit Raynaudův fenomén. Vhodná vazoaktivní terapie slouží i jako prevence vzniku nekróz a ulcerací na bříškách prstů (11). Zásadní roli v péči o pacienta se systémovou sklerodermií hraje rehabilitace, péče o kůži, vhodná výživa, odvyknutí kouření a v neposlední řadě i psychoterapie.

## Literatura

1. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. vydání. Praha: Galén 2008: 231–234.
2. Steen V. Targeted therapy for systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2006; 5(2): 122–124.
3. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. 3<sup>rd</sup> Edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009: 704–710.
4. Cetkovská P, Pizinger K, Štork J. Kožní změny u interních onemocnění. 1. vydání. Praha: Grada 2010: 117–120.
5. Shalev T, Haviv Y, Ehrenfeld M, Pauzner R, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Outcome of patients with scleroderma admi-

tted to intensive care unit. A report of nine cases. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(4): 380–386.

6. Štork J. Sklerodermie. 1.vydání. Praha: Galén 1996; 21: 45–48, 57, 62.

7. Anderegg U, Wilczek A, Hausteil UF. Penicillin G Does Not Alter Collagen Type I Metabolism of Dermal Fibroblasts in Culture. Dermatology 2000; 200(2): 111–114.

8. Van Iperen HP, Beijersbergen van Henegouwen GM. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. J Photochem Photobiol B, 1997; 39(2): 99–109.

9. Schwartz J, Gonzalez J, Palangio M, Klainer AS, Bisaccia E. Extracorporeal photochemotherapy in progressive syste-

mic sclerosis: a follow-up study. Int J Dermatol 1997; 36(5): 380–385.

10. Sakakibara N, Sugano S, Morita A. Ultrastructural changes induced in cutaneous collagen by ultraviolet-A1 and psoralen plus ultraviolet A therapy in systemic sclerosis. J Dermatol 2008; 35(2): 63–69.

11. Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, Moinsadeh P, Pfeiffer C, Gerss J, Hunzelmann N, Böhm M, Krieg T, Müller-Ladner U, Genth E, Schulze-Lohoff E, Meurer M, Melchers I, Riemekasten G. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. Br J Dermatol 2009; 160(4): 835–843.

Článek přijat redakcí: 29. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 19. 7. 2012

---

**MUDr. Petra Brodská**

*Dermatovenerologická klinika FN Plzeň*

*Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory*

*panznerovap@fnplzen.cz*

---