

Univerzita Pardubice
Fakulta Chemicko-technologická

Autoimunitní onemocnění – Systémový Lupus erythematosus

Romana Procházková

Bakalářská práce

2021

University of Pardubice
Faculty of Chemical-technology

Autoimmune diseases – Systemic lupus erythematosus

Romana Procházková

Bachelor thesis

2021

Prohlašuji:

Tuto práci s názvem Autoimunitní onemocnění – Systémový Lupus erythematosus jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne: 1. 7. 2021

.....

Romana Procházková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Romana Procházková**
Osobní číslo: **C18270**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Autoimunitní onemocnění – Systémový Lupus erythematosus**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se autoimunitních onemocnění se zaměřením na systémový lupus erythematosus (SLE).
2. V první části stručně popsat autoimunitní onemocnění obecně a nastínit stručné rozdělení.
3. Druhou část věnovat popisu SLE se zaměřením na historické hledisko a základní popis.
4. V poslední části se zaměřit na rozdělení a popis jednotlivých druhů SLE.
5. V závěru popsat léčbu jak farmakologickou tak i nefarmakologickou.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucí bakalářské práce Mgr. Kataríně Svrčkové, Ph.D. za její čas, trpělivost, ochotu a odbornou pomoc, kterou mi věnovala při psaní této práce.

ANOTACE

Bakalářská práce popisuje autoimunitní onemocnění se zaměřením na Systémový lupus erythematosus. Popisuje historické hledisko onemocnění, patofyziologii, diagnostiku, sledování remisí a světlic. V této práci je dále popsáno rozdělení onemocnění na jednotlivé typy. Poslední část se věnuje farmakologické, biologické a nefarmakologické léčbě.

KLÍČOVÁ SLOVA

Autoimunita; autoprotilátky; systémové onemocnění; erytém

ANNOTATION

The bachelor's thesis describes an autoimmune disease with a focus on Systemic lupus erythematosus. It describes the historical aspects of disease, pathophysiology, diagnostics and monitoring remissions and flares. The breakdown of the disease into different types is further described in this work. The final section deals with pharmacological, biological and non-pharmacological treatments.

KEY WORDS

Autoimmunity; autoantibodies; systemic disease; erythema

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obr. 1: Struktura imunitního systému	15
Obr. 2: Motýlí vyrážka	24
Obr. 3: Buňka lupus erythematosus	25
Obr. 4: Diskoidní lupus erythematosus	35
Obr. 5: Prstencový subakutní lupus erythematosus	38
Obr. 6: Papulosquamózní subakutní lupus erythematosus	38
Obr. 7: Akutní kožní lupus erythematosus	39
Obr. 8: Lupus erythematosus profundus	41
Obr. 9: Lupus erythematosus hypertrophicus	41
Obr. 10: Lupus erythematosus telangiectaticus	42
Obr. 11: Chilblain lupus	43
Obr. 12: Novorozenecký lupus erythematosus	44

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ACLE	akutní kožní lupus erythematosus (Acute Cutaneous Lupus Erythematosus)
ANA	antinukleární protilátky
Anti-Ro	anti-ribonukleoproteinová protilátky
Anti-RO/SSA	anti-Sjögrenův antigen A
AO	autoimunitní onemocnění
BILAG	skupina pro hodnocení lupus erythematosus na Britských ostrovech (British Isles Lupus Assessment Group)
BLISS	studie pro vývoj Belimumabu (B-lymphocyte Stimulator)
CCLE	chronický kožní lupus erythematosus (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus)
CD	povrchový znak buněk (Cluster of Differentiation)
CREST	kombinace onemocnění (Calcinóza, Raynaudův jev, Esofageální dysfunkce, Sclerodactyly, Telangiectasias)
DILE	lupus indukovaný lékem (Drug Induced Lupus Erythematosus)
DLE	diskoidní lupus erythematosus
dsDNA	dvouvláknová DNA
DNA	deoxyribonukleová kyselina
RNA	ribonukleová kyselina
Fc	fragment krystalizované oblasti (Fragment crystallizable region)
IFN	interferon
IS	imunitní systém
IVIG	intravenózní imunoglobuliny
LE	lupus erythematosus
NF	nukleární faktor
NLE	novorozenecký lupus erythematosus
SCLE	subakutní lupus erythematosus
SLE	systémový lupus erythematosus
SLEDAI	bezpečnost estrogenu v národní hodnotící studii lupus erythematosus (Safety of Estrogen in LE National Assessment Trial)
Sm	Smithův antigen

TLR

Toll-like receptor

Obsah

1. Úvod.....	14
1. Imunitní systém	15
2. Autoimunitní onemocnění.....	16
2.1 Druhy autoimunitních onemocnění	16
2.1.1 Autoimunitní onemocnění postihující kůži a pojivovou tkáň	17
2.1.2 Autoimunitní onemocnění postihující krev	18
2.1.3 Autoimunitní onemocnění ovlivňující trávicí systém	19
2.1.4 Autoimunitní onemocnění, která ovlivňují hormony	19
2.1.5 Autoimunitní onemocnění, která ovlivňují nervový systém	20
2.1.6 Autoimunitní onemocnění, která postihují klouby	20
3. Systémový Lupus Erythematosus.....	22
Obecné dělení lupus erythematosus (LE):	23
3.1 Historie onemocnění	23
3.1.1 Klasické období	23
3.1.2 Neoklasické období.....	24
3.1.3 Moderní období.....	24
4. Základní popis onemocnění	27
4.1 Etiologie onemocnění	27
4.2 Patofyziologie.....	27
4.3 Diagnostika a onemocnění	28
4.3.1 Krevní testy.....	29
4.3.2 Sérologie.....	29
4.3.3 Únava.....	30
4.3.4 Horečka.....	30
4.3.5 Vyrážka v obličeji	30

4.3.6	Bolest kloubů	31
4.3.7	Změny hmotnosti	31
4.4	Sledování onemocnění	32
4.4.1	Relaps onemocnění	32
4.4.2	Remise onemocnění	33
4.5	Sledování ko-morbidit.....	33
4.5.1	Kardiovaskulární onemocnění	33
4.5.2	Metabolický syndrom.....	33
4.5.3	Osteoporóza a vitamin D	34
4.5.4	Malignity	34
5.	Druhy systémového lupus erythematosus.....	35
5.1	Diskoidní lupus erythematosus.....	35
5.2	Subakutní kožní lupus erythematosus.....	37
5.3	Akutní kožní lupus erythematosus.....	39
5.4	Chronický kožní lupus erythematosus	40
5.5	Novorozenecký lupus.....	43
5.6	Lupus indukovaný lékem	45
6.	Farmakologická léčba	47
6.1	Nesteroidní protizánětlivé léky.....	47
6.2	Hydroxychlorochin	47
6.3	Kortikosteroidy	47
6.4	Imunosupresivní terapie	48
6.4.1	Azathioprin	48
6.4.2	Cyklofosfamid	49
6.5	Antiproliferativní léky.....	49
6.6	Biologická terapie	50

6.6.1 Belimumab.....	50
6.6.2 Rituximab	50
6.6.3 Anifrolumab.....	51
7. Nefarmakologická léčba	52
7.1 Adjuvantní léčba	52
7.2 UV terapie	52
8. Závěr	54
9. Použitá literatura.....	55

1. Úvod

Jednou z hlavních funkcí imunitního systému je schopnost zahájit zánětlivou reakci proti potenciálně škodlivým cizím materiálům a zároveň se vyhybat poškození vlastních tkání, zatímco autoimunita je stav, ve kterém imunitní systém reaguje proti tělu vlastním složkám, což způsobuje onemocnění, nebo funkční změny. [1-3]

Autoimunitní onemocnění způsobují poškození organismu v důsledku imunologické reakce proti vlastním tkáním. Různé mechanismy mohou měnit tělu vlastní složky tak, aby se zdály jako cizí pro imunitní systém. Tato onemocnění jsou obecně rozdělena do dvou skupin a to na lokalizovaná a systémová. U lokalizovaných autoimunitních onemocnění imunitní systém napadá antigeny jednotlivých orgánů. U systémových onemocnění imunitní systém napadá vlastní antigeny ve více orgánech najednou. [1-3]

Systémový lupus erythematosus je chronický, zánětlivý autoimunitní stav, který má potenciál ovlivnit více orgánových systémů. Onemocnění má tendenci postupovat k remisím, nebo zhoršujícím se stavům tzv. světlicím s množstvím imunologických abnormalit. Mezi tyto abnormality řadíme protilátky, které reagují se složkami buněčných jader, stejně jako protilátky zaměřené proti cirkulujícím bílkovinám, krevním buňkám a orgánům. Onemocnění se může vyvinout v jakémkoliv období, ale objevuje se nejčastěji během 20-40 roku života. Nejvíce ohroženými osobami jsou ženy v plodném věku. [4,5]

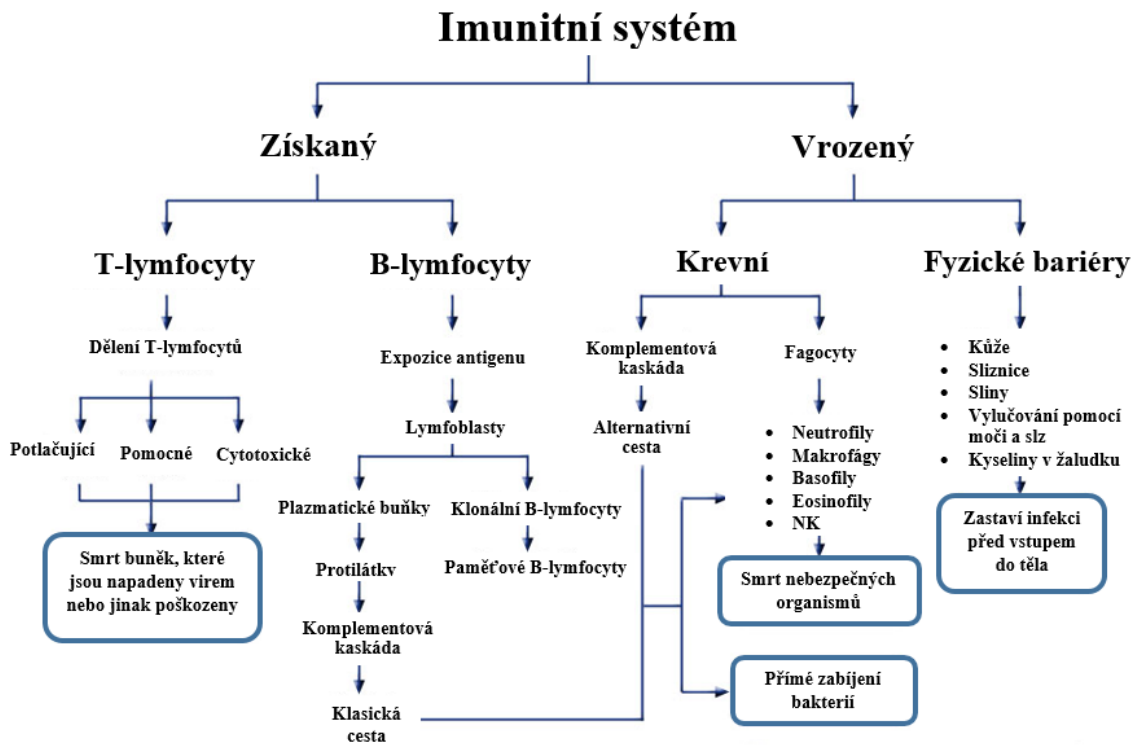
Termín lupus byl zpočátku používán k popisu vzhledu významných kožních změn, protože tyto změny se zdály podobné změnám zvířecího kousnutí. Buňky Lupus erythematosus byly objeveny v roce 1948 Hargravesem, hematologem z Mayo Clinic. Další objevy laboratorní vědy ve dvacátém století pomohly posunout diagnostické nástroje dostupné pro systémový lupus erythematosus. [5]

Základní příčina lupusu není známa, ale předpokládá se, že je multifaktoriální a zahrnuje genetické predispozice, vliv životního prostředí a behaviorálních faktorů. [5]

1. Imunitní systém

Hlavní funkcí imunitního systému (IS) je chránit hostitele před environmentálními činiteli, toxiny, bakteriemi, houbami a viry. Tito činitelé mohou způsobit poškození, nebo zničení části těla. Pokud by zůstali nekontrolování, lidské tělo by nebylo schopno fungovat. Účelem IS je působit jako obrana proti tomuto neustálému proudu možných infekcí a toxinů. [6]

Lidský IS je rozdělen do dvou širokých skupin nazývaných získaný a vrozený IS. Zatímco každý z nich hraje roli při obraně těla, existují mezi nimi velké rozdíly. Vrozený IS pracuje na obraně těla a nevyžaduje žádný speciální prostředek k zastavení infekce, zatímco získaný IS musí být připraven, než bude moci plně pracovat, a je skutečně účinný až po předchozí interakci s infekcí. Přehled a uspořádání IS je zobrazen na Obr. 1. [6]



Obr. 1: Struktura imunitního systému [6]

2. Autoimunitní onemocnění

Příčinou autoimunitního onemocnění (AO) je zvýšená citlivost IS a napadání vlastní tkáně. Stejně jako všechny adaptivní imunitní odpovědi je zaměřen na specifické antigeny T - buněčných receptorů a B - buněčných receptorů. Na rozdíl od infekce se antigeny, které tyto buňky rozpoznají, zpracovávají uvnitř proteinů cílového orgánu, což vede k chronickému zánětlivému procesu, který narušuje normální funkce tkáně. [7]

Pokud člověk prodělává AO, nelze obvykle určit spouštěcí mechanismus tohoto procesu. Existují důkazy, že AO může vyvolat jedna nebo více infekcí najednou. Významné jsou také environmentální faktory. Došlo k velkému pokroku v chápání vlivu dědičnosti na AO. Klíčovým zjištěním je, že náchylnost k AO je ovlivněna velkým množstvím polymorfních genů. Ty mají samy o sobě malé účinky, ale dohromady určují náchylnost k autoimunitě. Mnohé z těchto genů jsou jednoznačně zapojeny do stanovení prahové hodnoty imunitní reakce. Vyjasnění detailů těchto procesů je trvalým problémem. [7]

Existuje více, než 70 druhů AO postihujících přibližně 5 % populace západních zemí. Onemocnění se projevují širokou variabilitou, pokud jde o cílové tkáně, věk nástupu a reakci na imunosupresivní léčbu. [8]

Ačkoli po dlouhou dobu v historii imunologie byla přítomnost autoprotilátek považována za synonymum pro AO, nyní víme, že tomu tak není vždy. Několik studií prokázalo, že pacienti mohou mít autoprotilátky mnoho let předtím, než se u nich projeví klinické příznaky. Navzdory rostoucím znalostem o imunologii v posledních desetiletích však zůstává otevřen nejen problém týkající se autoprotilátek a mechanismu jejich stanovení, ale také určení povahy autoimunitního poškození, které způsobují. [8]

2.1 Druhy autoimunitních onemocnění

Existuje celé spektrum AO. Obecně je můžeme rozdělit do dvou skupin. První skupinou jsou lokalizovaná AO, která jsou specifická pro jednotlivé orgány a druhou skupinou jsou systémová AO. [9]

2.1.1 Autoimunitní onemocnění postihující kůži a pojivovou tkáň

2.1.1.1 Lupénka (psoriáza)

Lupénka je chronické, imunitně zprostředkované zánětlivé kožní onemocnění. Nejčastěji je charakterizována dobře ohraničenými červenými plaky. Vliv lupénky však dalece přesahuje rámec pokožky pacienta a může mít za následek určitý stupeň postižení a zhoršenou kvalitu života. [10]

Kromě viditelného kožního onemocnění postihuje lupénka i další orgánové soustavy. Psoriatická artritida byla dlouho považována za přidružený stav. V poslední době se ukázalo, že lupénka je také spojena se zvýšeným rizikem zánětlivého onemocnění střev, kardiovaskulárního onemocnění a metabolického syndromu. [10]

Terapií prvního stupně pro většinu pacientů je lokální léčba - kortikosteroidy a analogy vitamínu D. U osob se závažnějším, nebo k léčbě rezistentním onemocněním zahrnuje léčba fototerapií, systémovou terapií, užívání léku methotrexátu, a v poslední době i biologickou léčbu - inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru. Tyto léčebné postupy se ukázaly jako vysoce účinné, je však třeba zvážit možnost dlouhodobé toxicity. [10]

2.1.1.2 Vitiligo

Vitiligo, získaná pigmentová porucha neznámého původu, je nejčastější příčinou depigmentace kůže na celém světě. Porucha může být psychologicky zničující a stigmatizující, zejména u jedinců tmavé pleti. Vitiligo je klinicky charakterizováno vývojem bílých skvrn v důsledku ztráty funkčních melanocytů v kůži nebo ve vlasech. Jsou dobře rozpoznány dvě formy onemocnění, jedná se o segmentální a non-segmentální vitiligo. Rozlišovat mezi těmito dvěma formami má prvořadý význam, protože terapeutické možnosti a prognózy jsou zcela odlišné. [11]

K lokální léčbě vitiliga patří steroidy, inhibitory kalcineurinu, analogy vitamínu D, pseudokataláza, depigmentující látky a fototerapie. [12]

2.1.1.3 Sklerodermie

Sklerodermie je multisystémová porucha charakterizovaná zahušťováním kůže a cévními abnormalitami. Příčiny sklerodermie nejsou doposud známé. Imunologické abnormality jsou naznačeny přítomností charakteristických autoprotilátek, jako jsou antinukleární protilátky (ANA), anti-topoisomerázové protilátky typu protijaderných

autoprotilátek (Anti-Scl-70). Kromě kůže jsou nejčastěji postiženými orgány plíce a ledviny. [13]

Sklerodermii lze rozdělit do tří skupin, podle rozsahu kožního onemocnění, a to na:

- lokalizovanou
- systémovou
- CREST syndrom. [13]

Zkratka CREST (Calcinóza, Raynaudův jev, Esofageální dysfunkce, Sclerodactyly, Telangiectasias) byla vytvořena v roce 1964 Winterbauerem v USA. Tento syndrom byl popsán jako forma progresivní systémové sklerózy, ve které je relativně omezené zapojení kůže, význačnost kalcinózy, Raynaudův jev, jícnová dysfunkce a telangiektázie. [14]

K léčbě sklerodermie se používají silné kortikosteroidy, fototerapie, balneoterapie a klimatická léčba. [15]

2.1.2 Autoimunitní onemocnění postihující krev

2.1.2.1 Hemolytická anémie

Hemolytická anémie je definována předčasnou destrukcí červených krvinek a může být chronická nebo život ohrožující. Hemolýza se může objevit intravaskulárně, extravaskulárně v retikuloendoteliálním systému nebo obojí. Mechanismy hemolýzy zahrnují deformovatelnost vedoucí k zachycení a fagocytóze, protilátkami zprostředkovanou destrukci prostřednictvím fagocytózy nebo přímou aktivací komplementu, fragmentaci v důsledku mechanického traumatu, oxidaci nebo buněčnou destrukci. [16]

U pacientů se může vyskytnout akutní anémie, žloutenka, hematurie, dušnost, únava, tachykardie a možná hypotenze. [16]

Výsledky laboratorních testů, které potvrzují hemolýzu, zahrnují retikulocytózu, zvýšenou laktátdehydrogenázu, zvýšený nekonjugovaný bilirubin a snížené hladiny haptoglobinu. Přímý antiglobulinový test odliší imunitní příčiny od neimunitních. Pokud je přítomna hemolýza, je třeba provést nátěr z periferní krve k identifikaci abnormálních morfologií červených krvinek. [16]

2.1.3 Autoimunitní onemocnění ovlivňující trávicí systém

2.1.3.1 Celiakie

Celiakie se vyvíjí u geneticky citlivých jedinců, u kterých se v reakci na nejasné spouštěče vyvine imunitní odpověď vyvolaná požitím lepku. Nyní je uznávána jako celosvětová nemoc postihující asi 0,7 % světové populace. [17]

Diagnóza vyžaduje prokázání malé střevní vilózní atrofie v přítomnosti cirkulujících autoprotilátek anebo jednoznačnou odpověď na bezlepkovou dietu. [17]

K dnešnímu dni je bezlepková dieta jedinou známou léčbou celiakie. Pokud má být tato dieta účinná, tak musí být přísně dodržována po celý život. Hlavní příčinou nedostatečné odpovědi na léčbu je právě špatné stravování a nedodržování této diety. [18]

2.1.3.2 Zánětlivé střevní onemocnění

Zánětlivé střevní onemocnění, včetně Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, je charakterizováno chronickým střevním zánětem. Jedná se o celosvětový problém zdravotní péče s neustále rostoucím výskytem. Předpokládá se, že tato onemocnění jsou výsledkem aberantní a pokračující imunitní reakce na mikroby ve střevech, katalyzované genetickou citlivostí jedince. [19]

Ačkoliv příčina těchto onemocnění zůstává neznámá, imunologické abnormality vyvolané genetickými a environmentálními faktory jsou považovány za důležité pro jejich patogenezi. [20]

Existují dvě hypotézy vysvětlující vztah mezi střevní mikroflórou a patogenezí střevních onemocnění. První, že tato onemocnění jsou způsobena abnormálními imunologickými reakcemi na střevní mikroflóru a tím způsobují slizniční zánět střeva. Druhá, týkající se abnormální změny střevní mikroflóry. V tomto případě změny ve složení střevní mikroflóry vedou k patogenním reakcím a způsobují zánět. [20]

2.1.4 Autoimunitní onemocnění, která ovlivňují hormony

2.1.4.1 Diabetes 1. typu

Diabetes 1. typu, také známý jako autoimunitní diabetes, je chronické onemocnění charakterizované nedostatkem inzulínu v důsledku ztráty β -buněk slinivky břišní. Tento stav pacienta vede k hyperglykémii. Ačkoliv věk symptomatického nástupu je obvykle už v dětství nebo dospívání, příznaky se mohou někdy vyvinout mnohem později. [21]

Jelikož není zcela objasněna etiologie tohoto onemocnění, předpokládá se, že patogenese zahrnuje T-buněčnou destrukci β -buněk. Typ autoprotilátky, která se objeví jako první, závisí na spouštěči prostředí a na genetických faktorech. [21]

Léčba není k dispozici a pacienti jsou závislí na celoživotních injekcích inzulínu. Modernější způsob léčby zahrnuje inzulínové pumpy. Ve vývoji stále zůstává kontinuální monitorování glukózy. [21]

2.1.5 Autoimunitní onemocnění, která ovlivňují nervový systém

2.1.5.1 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza je nejčastější chronické zánětlivé, demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému u mladých lidí. Tato porucha je heterogenní, multifaktoriální, imunitou zprostředkované onemocnění, které je ovlivněno genetickými i environmentálními faktory. [22]

Postupem času se vyvíjí nevratné klinické a kognitivní deficity. Menší část pacientů má od počátku progresivní průběh onemocnění. Patologickým znakem roztroušené sklerózy je tvorba demyelinizačních lézí v mozku a míše, které mohou být spojeny s neuroaxonálním poškozením. [22]

Jsou identifikovány vlivy, při kterých se oligodendrocyty a myelin přetvářejí na nervové buňky, aby zachovaly svoji funkci a životaschopnost. Zatímco imunitní terapie mohou snížit frekvenci světlic a vývoj nových lézí, tak mají pouze malý vliv na remyelinizaci a obnovu nervových buněk. [23]

2.1.6 Autoimunitní onemocnění, která postihují klouby

2.1.6.1 Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je multisystémové zánětlivé onemocnění postihující klouby a další tkáň. Onemocnění postihuje asi 1 % populace a má podobnou prevalenci po celém světě. Nástup a průběh onemocnění je proměnlivý. Mezi faktory, které mohou ovlivnit výskyt a expresi revmatoidní artritidy patří životní styl, hormonální stav, těhotenství a užívání perorální antikoncepce. [24]

Jakmile spouštěcí faktor aktivuje IS, působí řada protínajících se imunologických cest, což nakonec vede k destrukci kloubů. Deformita kloubů je způsobena rozrušováním

chrupavky a poté kosti proliferační synoviální tkání. Tento proces vede ke zvýšené laxnosti vazů kolem kloubů, subluxaci šlach a zánětu mnoha dalších tkání v těle. [24]

Včasná diagnóza a léčba může až u 90 % pacientů odvrátit nebo podstatně zpomalit progresi poškození kloubů, a tím předcházet nevratnému postižení. Výsledky byly zlepšeny včasnou diagnózou a terapií chorobu modifikujícími antirevmatickými léky. Cílem léčby je remise nebo stav alespoň nízké aktivity onemocnění, kterého by mělo být dosaženo do 6 měsíců. Methotrexát má být předepisován v optimální dávce 25 mg týdně v kombinaci s glukokortikoidy, přičemž se dosáhne remise nebo alespoň nízké aktivity onemocnění u 40-50 % pacientů. [25]

3. Systémový Lupus Erythematosus

Systémový lupus erythematosus (SLE), běžně nazývaný lupus, je chronická autoimunitní porucha, která může postihnout prakticky jakýkoliv orgán těla. U SLE se IS organismu, který normálně funguje jako ochrana před cizími mikroorganismy, stává hyperaktivním a vytváří protilátky, které napadají vlastní tkáně a orgány, včetně kůže, kloubů, ledvin, mozku, srdce, plic a krve. Lupus se vyznačuje obdobím nemoci, tzv. světlice, a obdobím klidu neboli remise. [26]

Příznaky tohoto onemocnění se nepravidelně objevují a mizí, navíc imitují projevy jiných onemocnění, proto je lupus obtížné diagnostikovat. Neexistuje jediný laboratorní test, který by s konečnou platností prokázal, že člověk trpí touto složitou nemocí. [26]

Do dnešního dne nemá SLE žádnou známou příčinu vzniku onemocnění. Včasné zjištění a vhodná léčba jsou klíčem ke zlepšení zdravotního stavu a obvykle mohou snížit progresi a závažnost onemocnění. K léčbě SLE se často používají protizánětlivé léky, antimalarika, steroidy a cytotoxické chemoterapie, podobné těm, které se používají k potlačení IS. [26]

Onemocnění SLE je definováno jako onemocnění s multisystémovým zapojením a je spojeno s výraznou úmrtností a širokým spektrem příznaků. Onemocnění má několik fenotypů s různými klinickými příznaky. U pacientů se mohou projevit mírné obtíže až multiorgánová a závažná poškození centrálního nervového systému. Při vývoji SLE hraje roli několik imunopatogenních cest. Toto onemocnění popsal Hargraves v roce 1948. Od té doby bylo identifikováno několik patogenních autoprotilátek. Diagnóza SLE může být náročná, i když bylo zavedeno několik klasifikačních kritérií. Jejich účinnost v klinickém prostředí je stále otázkou diskuse. [26]

Jedná se o chronickou zánětlivou autoimunitní poruchu spojenou se širokou škálou příznaků a fyzických nálezů. Vyznačuje se ztrátou tolerance k autoantigenům, tvorbou imunitních komplexů a aktivovaným interferonovým systémem typu I. [27]

Genetický příspěvek k rozvoji SLE je značně vysoký, odhaduje se na 66 % heritability. Jde o onemocnění bez jasného mendelovského vzorce dědičnosti. [27]

Obecné dělení lupus erythematosus (LE):

- systémový lupus erythematosus (SLE)
- diskoidní lupus erythematosus (DLE)
- chronický kožní lupus erythematosus (CCLE)
- akutní kožní lupus erythematosus (ACLE)
- subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE)
- novorozenecký lupus (NLE)
- lupus indukovaný lékem (DILE) [28]

3.1 Historie onemocnění

3.1.1 Klasické období

Poprvé byl termín lupus použit v anglické literatuře v 10. století, kde Hebernus z Tours ve svém díle popsal uzdravení Eraclia, biskupa z Lutychu, který trpěl lupusem. Tento termín byl ovšem chápán jako vředové onemocnění dolních končetin. [29]

O dvě století později Robert Willan (1790) představil svou klasifikaci kožních onemocnění, kde se *herpes* řadil mezi vezikulární choroby a lupus mezi destruktivní, vředová kožní onemocnění obličeje a nosu. [29]

V devatenáctém století najdeme první popisy toho, co dnes definujeme jako kožní lupus. Pierre Cazenave a Henry Schedel popsali, že toto onemocnění by mělo být dále děleno na lupus, který ničí pouze povrchové vrstvy kůže, lupus, který ničí hlubší vrstvy a lupus s hypertrofií. Kromě toho popsali erytém *centrifugum* (1833), což je první popis lupus erythematosus, jako vzácné onemocnění, které se vyskytuje častěji u mladých žen. Léze se objevily v obličeji ve formě zvýšených červených kulatých skvrn, které se v některých případech týkaly celého obličeje. [29]

Ferdinand von Hebra v roce 1846 definoval pod názvem *seborrhea congestiva* dva typy lézí. Jeden jako kulatý disk a druhý jako soutok menších lézí. Dále poprvé popsal motýlí rozšíření obličejové vyrážky Obr. 2, která se týká tváří a nosu. [29]



Obr. 2: Motýlí vyrážka [30]

3.1.2 Neoklasické období

Systémová povaha lupusu byla poprvé popsána Kaposim v roce 1872, kdy uvedl, že se lupus nemusí šířit pouze lokálně, ale může být také spojen s dalšími příznaky, jako jsou horečka, úbytek hmotnosti, artritida, zvětšené uzliny. Kromě toho odlišil diskoidní formu lupusu. [29]

V letech 1895 až 1904 sir William Osler popsal 29 pacientů s nesourodými systémovými onemocněními s erytémem. Uvědomil si však, že tyto nemoci mají recidivující povahu a že se i u kožních onemocnění mohou objevit systémové projevy. [29]

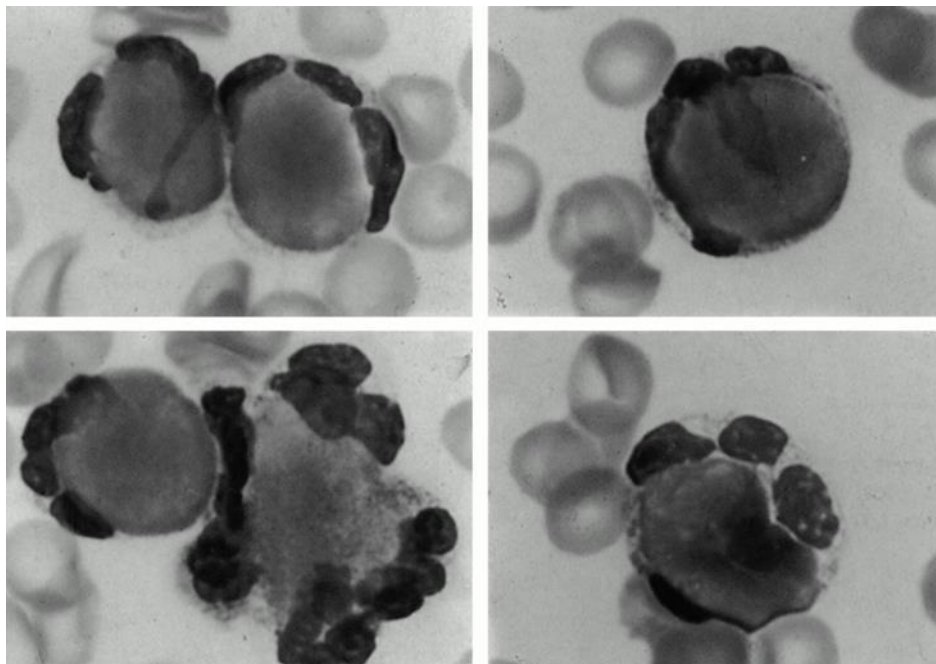
Jadassohn v roce 1904 diskutoval o diskoidních i systémových formách lupusu, včetně jejich klinických projevů, patologie, diagnóze, prognóze a léčbě. [29]

3.1.3 Moderní období

Rok 1948 měl být přelomovým rokem v historii LE. Američtí kliničtí hematologové Malcolm Hargraves a Robert Morton ve spolupráci s laboratorní technikou Helen Richmondovou jako první popsali LE buňku. Své pozorování provedli během intenzivního hodnocení diagnostických vyšetření kostní dřeně na klinice Mayo v Rochesteru v Minnesotě. [31]

Pozorovali dva neobvyklé jevy v několika vzorcích kostní dřeně, kterým říkali koláčová buňka a LE buňka. Koláčová buňka byla pozorována ve většině vzorků kostní dřeně, které zkoumali, s převahou u pacientů s lymfoblastem a metastazujícím karcinomem. Zdánlivé sekundární jádro bylo pozorováno v histiocytech a příležitostně u eozinofilů a polymorfů. Vzhled části této struktury mimo buňku naznačoval, že to mohlo být přerušované jádro v procesu extruze a později tento jev pojmenovali jako nukleofagocytóza. [31]

V LE buňce, zobrazené na Obr. 3, jsou jádra fagocytována zralými polymorfonukleárními leukocyty a trávena.



Obr. 3: Buňka lupus erythematosus [31]

Hargraves a jeho kolegové měli dvě hypotézy o vzhledu, který pozorovali:

- za první, došlo k fagocytóze volného jaderného materiálu, což vedlo k vývoji homogenních kulatých vakuol obsahujících lyzovaný materiál
- za druhé, došlo k autolýze jednoho nebo více laloků polymorfního jádra.

[31]

Zajímavé bylo, že jakmile byl jaderný materiál fagocytován, okolní polymorfy se rychle přesunuly pryč, což naznačuje, že chemotaktická přitažlivost materiálu byla ztracena. [31]

Tyto buňky se obvykle nevyskytují v periferní krvi. LE buňky byly od té doby nalezeny v synoviální tekutině, mozkomíšním moku, perikardiálních a pleurálních výpotcích od pacientů se SLE. [31]

Objev LE buněk zůstává základním znakem pozorování patogeneze SLE. Test VDRL – test laboratoře pro výzkum pohlavních chorob (The Venereal Disease Research Laboratory) a výskyt LE buněk jsou hlavními kritérii pro stanovení onemocnění. Tato kritéria sestavila Americká revmatologická fakulta pro klasifikaci SLE. [31]

4. Základní popis onemocnění

4.1 Etiologie onemocnění

Systémový lupus erythematosus je multifaktoriální onemocnění s neznámou etiologií, nicméně v etiopatogenezi SLE hraje roli několik genetických, imunologických, endokrinních a environmentálních faktorů. [32]

Ženské pohlaví a vliv hormonů je významným rizikovým faktorem pro SLE. Estrogeny a prolaktin podporují autoimunitu a zvyšují produkci aktivačního faktoru B - buněk, modulují lymfocyty a aktivují dendritické buňky. Užívání antikoncepčních přípravků obsahujících estrogen a postmenopauzální hormonální substituční terapie může způsobit vzplanutí onemocnění u pacientek se SLE. Androgeny naopak toto onemocnění potlačují. [32]

Bylo identifikováno několik environmentálních spouštěčů SLE. Množství léků se podílelo na vyvolání tohoto onemocnění tím, že způsobovaly demethylaci DNA a změnu vlastních antigenů. Mezi tyto léky patří prokainamid, hydrazin a sulfonamidy. Ultrafialové paprsky a vystavení slunci vedou ke zvýšené apoptóze buněk a jsou jedním ze známých spouštěčů SLE. Za další potenciálně rizikové faktory je považováno kouření, expozice křemičitanů, další virové infekce, nedostatek vitamínu D, klíčky vojtěšky a potraviny obsahující kanavanin. [32]

4.2 Patofyziologie

Patogeneze SLE je složitá a její chápání se neustále vyvíjí. Poškození buněk způsobené infekčními a dalšími faktory prostředí vystavuje IS autoantigenům, což vede k aktivaci T a B - buněk, které spustí chronickou imunitní odpověď proti vlastním tkáním. Uvolňování cytokinů, aktivace komplementu a tvorba autoprotilátek vedou k poškození orgánů. [32]

Vrozená a získaná imunita hrají roli v patogenezi SLE. Vrozená aktivace IS je buď nezávislá nebo závislá na Toll-like receptoru (TLR). TLR vázané na buněčnou membránu (TLR 2, 4, 6) se aktivují při expozici extracelulární DNA a RNA z odumírajících buněk, což vede k následné aktivaci regulační skupiny IFN-3, NF-κB a MAP-kináz (specifický typ proteinkinázy pro aminokyseliny serin a threonin - Mitogen Activated Protein), které slouží jako transkripční faktory pro výrobu prozánětlivých

mediátorů, jako je IFN - β . Endozomální TLR (TLR 7, 9) jsou aktivovány jednovláknovou RNA a demetylovanou DNA, což vede k tvorbě autoprotilátek IFN- α . Cesta nezávislá na TLR je aktivována intracytoplazmatickými senzory RNA a DNA, vede k aktivaci INF-3 a NF- κ B. K této aktivaci může vést jak vlastní DNA/RNA, tak cizorodá, například virů. Aktivované neutrofilů, krevní destičky a cévní endoteliální buňky systematicky uvolňují své nukleární agregáty v extracelulárním prostředí. Tyto nukleární agregáty pak mohou podporovat produkci INF- α dendritickými buňkami, zvyšovat riziko vzniku trombóz, poškození cév a sloužit jako autoantigeny pro T-lymfocyty. [32]

T-lymfocyty a B-lymfocyty hrají významnou roli v patogenezi SLE. Apoptické a poškozené buněčné antigeny jsou T-buňkám předkládány antigen prezentujícími buňkami. T-buňky v SLE vykazují zkreslenou genovou expresi vedoucí k produkci několika cytokinů. Tyto buňky produkují méně interleukinu-2 (IL-2), což vede k pozmeněné regulační produkci T-buněk. T-lymfocyty vedou k aktivaci autoreaktivních B-buněk pomocí CD40L a produkci cytokinů vedoucích ke vzniku autoprotilátek, které jsou charakteristickým znakem SLE. Tyto autoprotilátky jsou patogenní a způsobují poškození orgánů depozicí imunokomplexu, komplementu, aktivací neutrofilů a změnou buněčné funkce vedoucí k apoptóze a tvorbě cytokinů. [32]

Dále autoreaktivní B-buňky v SLE nejsou snadno eliminovány kvůli nedostatku procesu podílejícího se na funkční neutralizaci těchto B-buněk. Tyto B-buňky mohou také sloužit jako buňky prezentující antigen a aktivovat T-buňky. Vzniká tak smyčka, kde se B a T-buňky navzájem aktivují, což vede ke zvyšování autoimunitní reakce. [32]

4.3 Diagnostika a onemocnění

Lupus je náročný stav, který představuje nezvyklé problémy v diagnostice. Pacienti se SLE se prezentují mnoha různými způsoby, a proto se mohou v průběhu diagnostiky dostat na mnoho odlišných oddělení včetně dermatologie, nefrologie, neurologie, hematologie nebo revmatologie. [33]

Onemocnění se nejčastěji projevuje jako směs konstitučních příznaků s kožním, muskuloskeletárním a mírným hematologickým postižením. Nicméně někteří pacienti vykazují převážně renální, hematologické a neuropsychické projevy. [33]

Těžké formy SLE mohou být smrtelné, ale mírnější formy lze dobře kontrolovat pomocí léků. I tyto mírnější případy však mohou ovlivnit kvalitu života člověka. SLE je

poměrně neobvyklé onemocnění. Objevuje se obvykle kolem 20 až 30 roku života, ale nástup může být v rozmezí 15 až 50 let. Téměř 9 z 10 lidí, trpících SLE jsou ženy. Asijské a africké ženy jsou vystaveny výrazně vyššímu riziku rozvoje SLE. [34]

Projevy SLE se můžou u jednotlivých osob velmi lišit. Ve většině případů je tento stav mírný a příznaky mohou v mnoha případech chybět. Existují však akutní formy nebo záchvaty, které trvají krátkodobě a mají velmi intenzivní příznaky. K potvrzení SLE je nutné provést diagnostická vyšetření. Jedná se o autoimunitní stav, kdy IS napadá tkáň a orgány těla. Je vhodné testy zaměřit na abnormální aktivitu IS, nebo na běžné komplikace lupusu. [34]

Typické příznaky SLE jsou bolesti kloubů, vyrážka a horečky neznámého původu u žen v reprodukčních letech. Podle American College of Rheumatology (ACR) – americké revmatologické fakulty, by měla být přítomna 4 z 11 kritérií pro potvrzení diagnózy SLE. [34]

Předběžná kritéria pro klasifikaci SLE z roku 1971 byla revidována a aktualizována tak, aby zahrnovala nové imunologické poznatky a zlepšila klasifikaci onemocnění. Revidovaná kritéria z roku 1982 zahrnují fluorescenční antinukleární protilátky (FANA), protilátky proti nativní DNA a protilátky proti Smithovu antigenu (Sm). Nová kritéria prokázala nárůst citlivosti a specifčnosti u alopecie a Raynaudova jevu a proto mohla být do seznamu kritérií také zařazena. [35]

4.3.1 Krevní testy

Nespecifické krevní testy jako například kompletní krevní obraz mohou ukazovat na chudokrevnost nebo nízký počet bílých krvinek. Rychlost sedimentace erytrocytů je zvýšená a může poukazovat na zánětlivý stav. Tyto hodnoty jsou však společné i pro další nemoci. Test na ANA je dalším důležitým vyšetřením, které může prokázat SLE. Pokud je tento test pozitivní, znamená to, že IS je abnormálně aktivní. S výsledky těchto testů je třeba pracovat komplexně a zohlednit ostatní příznaky, osobní a rodinnou anamnézu. [34]

4.3.2 Sérologie

Antinukleární protilátky jsou pozitivní u více než 95 % pacientů s lupusem. Dvouvláknové DNA (dsDNA) protilátky jsou pozitivní u asi 60 % těchto pacientů a mohou být detekovány imunofluorescenčním crithidia testem, metodou ELISA- imunologickým testem s vázaným enzymem (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

nebo metodou RIA - imunologickým testem, s radioaktivně značenými molekulami (Radio-Immuno Assay). Protilátky proti dsDNA mohou kolísat s aktivitou onemocnění. [36]

Zvýšení titru ANA na 1:40 nebo vyšší je nejcitlivější z diagnostických kritérií. Více než 99 % pacientů se SLE má v určitém stupni onemocnění zvýšený titr ANA, i když část pacientů může mít negativní titr ANA v časném stádiu onemocnění. [33]

Při absenci SLE je nejčastějším důvodem pozitivního ANA testu přítomnost jiného onemocnění pojivové tkáně. Mezi tyto nemoci patří například, sklerodermie, revmatoidní artritida a juvenilní revmatoidní artritida. U pacientů s jinými onemocněními je obvykle ANA titr nižší a imunofluorescenční schéma odlišné. [33]

4.3.3 Únava

Únava je jedním z prvních příznaků lupusu. Člověk se cítí nezvykle unavený a musí odpočívat častěji a déle než obvykle. Odpočinek nemusí nutně únavu zmírnit. I mírné fyzické aktivity, které dříve nebyly problémem, mají za následek extrémní únavu. Úroveň únavy obvykle nekoreluje s úrovní aktivity nebo fyzickou zdatností osoby. Tento příznak však k diagnóze lupusu nestačí. [34]

4.3.4 Horečka

Horečka je obvykle spojena s infekcí. V případě lupusu to není infekce, která je zodpovědná za přetrvávající nebo občasné horečky. Obvykle se jedná o horečku nízkého stupně neznámého původu, která se vyskytuje hlavně u případů akutních vzplanutí SLE. Zvýšená teplota s nevysvětlitelnou únavou, vyrážkou v obličeji, bolestí kloubů a změnami hmotnosti jsou hlavními příznaky SLE. [34]

4.3.5 Vyrážka v obličeji

Jedním z charakteristických znaků SLE je vyrážka. Objevuje se v obličeji, na obou tvářích pod očima a zasahuje přes kořen nosu. Často se popisuje jako vyrážka ve tvaru motýla, která má červenou až hnědou barvu. Může být bolestivá, svědivá a vystavení slunečnímu záření ji může učinit výraznější a citlivější. Někdy se zaměňuje s melasma, ale tyto dvě kožní vyrážky mají zcela odlišné příčiny. [34]

4.3.6 Bolest kloubů

Bolest kloubů (artralgie) je dalším častým příznakem SLE. Může být doprovázena ztuhlostí a otokem kloubů. Tyto příznaky jsou často zaměňovány za kloubní onemocnění, jako je revmatoidní artritida, zejména pokud se vyskytují u mladších pacientů a nejsou přítomny žádné další charakteristické příznaky. Test na ANA může být také pozitivní u revmatoidní artritidy a diagnóza SLE může být zpočátku vynechána. Rozdíl je v tom, že artritida SLE je obvykle asymetrická v porovnání se symetrickým kloubním postižením u revmatoidní artritidy. [34]

4.3.7 Změny hmotnosti

Změny tělesné hmotnosti jsou běžným příznakem u SLE. Obvykle dochází k nevysvětlitelnému úbytku hmotnosti, zejména pokud je onemocnění aktivní. Pacienti mohou mít potíže s přibíráním na váze i v období remise. Někdy však k nárůstu tělesné hmotnosti dochází, ale často je spojen s ledvinnými a srdečními komplikacemi vedoucími k hromadění tekutin v těle. Další častou příčinou přibývání na váze u pacientů se SLE je chronické užívání kortikosteroidů ke zvládnutí onemocnění. [34]

Lupus je systémový autoimunitní stav, což znamená, že IS se může zaměřit na kteroukoliv část v těle. Znamky a příznaky mohou být pozorovány na několika místech současně, i když se mohou zdát nesouvisející. Následující znaky se mohou vyskytovat u SLE pacientů a jsou s větší pravděpodobností znatelné v těžkých případech a během akutního období:

- kůže – na které se mohou objevovat orální a genitální vředy, namodralé konečky prstů na ruce a nohy, vypadávání vlasů
- muskuloskeletární – bolest svalů, zánět šlach a artritida, deformity rukou
- moč - zvýšené hladiny kreatininu, proteinurie, otoky
- dýchání – dušnost, pleuritida, nízká hladina kyslíku v krvi, bolest na hrudi
- srdce – arytmie, šelesty, perikarditida, myokarditida, plicní hypertenze, srdeční selhání
- nervové a duševní poruchy – zmatenost, špatná paměť, bolesti hlavy, poruchy vidění
- gastrointestinální – bolest břicha, peritonitida, pankreatitida, mezenterická vaskulitida [34]

4.4 Sledování onemocnění

Aktivita onemocnění je monitorována kombinací anamnézy, cíleného fyzikálního vyšetření a laboratorních testů z oblasti hematologie, biochemie, analýzy moči, reaktantů akutní fáze a titrů proti dsDNA. [37]

Tři hlavní indexy aktivity onemocnění, které se v současné době používají v klinických studiích, jsou Safety of Estrogen in LE National Assessment Trial-SLEDAI (SELENA-SLEDAI) - bezpečnost estrogenu v národní hodnotící studii lupus erythematosus, SLEDAI-2K a index British Isles Lupus Assessment Group (BILAG-2004) - skupina pro hodnocení lupus erythematosus na Britských ostrovech. U SLEDAI a jejích derivátů jsou položky bodovány číselně a číselný nárůst nejméně o tři ve srovnání s předchozím hodnocením představuje světlici. Pro index BILAG-2004 představuje světlici přítomnost položky, která zvýší svoji koncentraci nebo se vyskytne jako nová. Bylo zjištěno, že všechna celosvětová měřítka aktivity onemocnění jsou spolehlivá a platná pro použití u dětí a dospívajících se SLE. [37]

U většiny pacientů je onemocnění charakterizováno nepředvídatelnými relapsy (světlicemi) a remisemi. Světlice nemoci, infekce a poškození nadále přispívají k nadměrné nemocnosti a úmrtnosti pacientů. [38]

4.4.1 Relaps onemocnění

Během léčby může dojít k vzplanutí onemocnění při postupném vysazování léků nebo v důsledku nedodržení léčby pacientem. Mezi spouštěče vzplanutí onemocnění patří infekce, ultrafialové ozařování, těhotenství, léky jako chinidin, hydralazin a prokainamid. [37]

Relaps neboli světlice je mezinárodně definována jako měřitelný nárůst aktivity onemocnění v jednom nebo více orgánových systémech zahrnujících nové nebo horší klinické a laboratorní příznaky. Posuzovatel ji musí považovat za klinicky významnou a měl by uvažovat o změně nebo zvýšení intenzity léčby. Relapsy jsou hodnoceny pomocí různých validovaných postupů, ale neexistuje standardizovaná definice měřitelného nárůstu aktivity onemocnění. [38]

Relaps lze kvalifikovat pomocí indexu vzplanutí SELENA-SLEDAI a BILAG-2004. [37]

Světlice jsou spojeny s více hospitalizacemi a s větším systémovým poškozením orgánů, což může vést k horší prognóze a zvýšené úmrtnosti. [38]

4.4.2 Remise onemocnění

Klíčem k úspěchu léčby je dostupnost validovaných léčebných prostředků. Stav nízké aktivity lupusu je dosažitelnější než remise, ale oba tyto pojmy jsou spojeny se snížením vzplanutím onemocnění, snížením rizika aktuálního ireverzibilního poškození orgánů a zlepšením výsledků pacienta. [39]

4.5 Sledování ko-morbidit

4.5.1 Kardiovaskulární onemocnění

Srdce je jedním z nejčastěji postižených orgánů u SLE. Postižena může být jakákoli část srdce, včetně osrdečníku, myokardu, koronárních tepen, chlopní a vodícího systému. Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou mortality, zejména u starších pacientů a pacientů s dlouholetým SLE. [40]

V současné době není možné předvídat, kteří pacienti jsou nejvíce ohroženi srdečním postižením. Lepší pochopení genetických faktorů může nakonec klinickým lékařům umožnit kategorizaci a přístup k pacientům, kteří jsou ohroženi specifickými srdečními projevy SLE. [40]

Předčasná ateroskleróza je častou příčinou nemoci a mortality u SLE. Mezi tradiční rizikové faktory, u kterých bylo zjištěno, že jsou nezávislými prediktory ischemické choroby srdeční, patří věk, mužské pohlaví, arteriální hypertenze a kouření. Faktory související s onemocněním zahrnují aktivitu a dobu trvání onemocnění, kumulativní poškození, vysoce citlivé CRP (C-reaktivní protein) a onemocnění ledvin. Karotidní ultrasonografie může predikovat kardiovaskulární příhody u vysoce rizikových pacientů. [38]

4.5.2 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je chápán jako shlukování kardiovaskulárních rizikových faktorů spojených s inzulínovou rezistencí a zvýšeným rizikem budoucího diabetu mellitu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění. Tento syndrom má relativně vysokou prevalenci u dospělých se SLE. Mladé ženy se SLE vykazují čtyřikrát vyšší frekvenci metabolického syndromu. Pacienti se SLE s metabolickým syndromem mají vyšší skóre

SLEDAI, než pacienti bez tohoto syndromu. Obezita u dětského SLE může časem přispívat k rozvoji tohoto syndromu. [38]

4.5.3 Osteoporóza a vitamin D

Dospělí pacienti se SLE jsou ohroženi osteoporózou vyvolanou glukokortikoidy, ženy po menopauze jsou dále ohroženy osteoporózou postmenopauzální. Současné pokyny pro monitorování minerální hustoty kostí závisí kromě dávky glukokortikoidů také na rizikových faktorech. Indikace pro zahájení léčby osteoporózy se vztahují na pacienty se SLE stejně jako na ostatní pacienty s osteoporózou vyvolanou glukokortikoidy. Riziko nežádoucích účinků vyvolaných bisfosfátem při dlouhodobém užívání, musí být zváženo proti přínosům probíhající léčby. [38]

Pacienti se SLE, kteří potřebují neustále používat ochranu před sluncem, jsou ohroženi nedostatkem vitaminu D, zvýšeným kardiovaskulárním onemocněním, únavou a zhoršeným stavem kostí, rutinní vyšetření hladiny 25 - hydroxyvitaminu D se nedoporučuje, ale nejsou k dispozici žádná další univerzální vyšetření nedostatku vitaminu D u pacientů se SLE. [38]

4.5.4 Malignity

Celkové riziko rakoviny u pacientů se SLE je vyšší než u běžné populace. Nedávné studie potvrdily údaje prokazující zvýšené riziko non-Hodkingova lymfomu, rakoviny plic, jater, štítné žlázy a snížené riziko rakoviny prsu a prostaty. Při monitorování rizika vzniku rakoviny u pacientů se SLE byla také prostudována úloha protilátek proti DNA pronikajících buňkami. Doporučení pro monitorování rakoviny u SLE se obecně řídí pravidelnými programy prevence rakoviny, které již byly ve většině zemí zavedeny. [38]

5. Druhy systémového lupus erythematosus

Kožní LE se může projevit v různých klinických formách a to jako diskoidní, akutní, subakutní a chronický LE. Další vyskytující se formy LE jsou novorozenecký a lékem indukovaný lupus. [41]

5.1 Diskoidní lupus erythematosus

Diskoidní lupus erythematosus je nejčastější formou kožního lupusu. Jedná se o chronickou, jizvotvornou, fotosenzitivní autoimunitní dermatózu, která se projevuje erytematózními a šupinatými lézemi na pokožce hlavy, v obličeji, na hrudníku a horních končetinách. Existují dvě formy DLE, lokalizovaná (80 %) s lézemi v obličeji, uších, na pokožce hlavy a diseminovaná (20 %) s lézemi nad a pod krkem, která je spojena se zvýšeným rizikem progresu do SLE. Příležitostně se diskoidní léze vyvíjejí na slizničních površích, včetně rtů, nosní sliznice, spojivky a genitální sliznice. Někteří pacienti s diskoidními lézemi vykazují fotodistribuci, tito pacienti však mohou mít léze i na pokožce chráněné před sluncem, tudíž neexistuje jasná souvislost mezi expozicí slunce a vývojem lézí. [42,43]

Prvním morfologickým příznakem DLE je dobře definovaná, prstencová erytematózní skvrna zobrazená na Obr. 4 nebo plak různé velikosti, pokračující folikulární hyperkeratózou, která přiléhá ke kůži.



Obr. 4: Diskoidní Lupus Erythematosus [44]

Léze se pomalu rozšiřují s aktivním zánětem a hyperpigmentací na periferii zanechávající depresivní centrální atrofii a jizvy, telangiekrázii a hypopigmentaci. DLE může postoupit k nevratné zjizvené alopecii na pokožce hlavy. Při dlouhodobé diskoidní lézi se může vyvinout skvamózní buněčný karcinom. Pacienti s diskoidními lézemi

mohou mít přidružené artralgie, ale v průběhu času pouze přibližně 10-20 % pacientů nakonec splňuje klasifikační kritéria pro SLE. [43]

Při hodnocení DLE by měl dermatolog provést řízenou anamnézu, kožní vyšetření a hledat známky možného systémového onemocnění. Diagnóza DLE je stanovena na základě klinických rysů, ale k potvrzení diagnózy může být nutná histologie. Neexistují žádné specifické autoprotilátky, které by odlišily podtypy kožního lupusu, a však v nedávné studii byla u pacientů s DLE nalezena výrazně vyšší hladina proti annexinu I., což naznačuje, že anti-annexin I. protilátka by mohla být novým diagnostickým markerem pro DLE. [43]

Opakované výskyty zánětlivých lézí, které obvykle postihují fotoexponovaná místa a pokožku hlavy, vedou k výraznému zjizvení, které může mít velký vliv na kvalitu života pacientů. Včasná léčba je proto povinná, aby se tyto nežádoucí důsledky minimalizovaly. Většina pacientů s DLE reaguje na přísnou fotoprotekci, odvykání kouření, lokální léčbu kortikosteroidy a inhibitory kalcineurinu, ale antimalarika jsou považována za systémovou léčbu první linie. [45]

5.1.1 Lokální léčba:

- a) Lokální kortikosteroidy jsou často prvním krokem k léčbě DLE, ale samotné nemají dostatečné účinky. Působí na B i T - buňky a snižují produkci imunoglobulinů.
- b) Lokální inhibitory kalcineurinu, které se často používají na citlivé kožní oblasti, jako je obličej nebo kůže poškozená chronickou léčbou lokálními kortikosteroidy. Snižují nebo blokuji produkci cytokinů aktivovaných T lymfocyty.
- c) Lokální retinoidy, jejichž mechanismus je založen na zvýšení syntézy kolagenu a epidermálního obratu, stejně jako na inhibici melanogeneze a zánětu. Existují klinické případy, které prokázaly účinnost tretinoinu a tazarotenu při léčbě DLE a hypertrofického LE.
- d) Tocoretinate nebo tretinoin tokoferol je alfa-tokoferolový ester kyseliny trans retinové. Touto kombinací dosahujeme terapeutických účinků retinoidů s menším podrážděním kůže.
- e) *R*-salbutamol je antagonist beta-2-adrenergických receptorů, které jsou přítomny ve vnější membráně několika typů buněk. Vazba *R*-salbutamolu na receptory vytváří inhibici zánětlivé odpovědi. [45]

5.2 Subakutní kožní lupus erythematosus

Subakutní kožní lupus erythematosus je odlišná podmnožina kožního LE, která je definována klinickými a imunologickými charakteristikami. Pokud jde o klinickou expresi a prognózu, SCLE zaujímá mezilehlou pozici ve spektru LE mezi čistě kožním DLE a SLE. Stejně jako u SLE se SCLE vyskytuje především u mladých žen, nebo žen středního věku. SCLE je vysoce fotosenzitivní a pacienti s tímto onemocněním mívají muskuloskeletární potíže. Hlavními klinickými charakteristikami SCLE jsou rozsáhlé papuloskvamózní nebo prstencové léze. Onemocnění je často spojováno se systémovými příznaky, zejména artralgií. Bylo zjištěno, že pacienti se SCLE mají další charakteristické rysy, včetně časté přítomnosti protilátek zaměřených proti ribonukleoproteinu (anti-Ro), které představují hlavní charakteristický autoimunitní jev SCLE. Fotoaktivní léky mohou vyvolat léze SCLE. Imunogenetická dispozice k rozvoji SCLE je doložena detekcí lidského antigenu leukocytů (HLA-B8, DR3) fenotypu u velké části pacientů. Mezi oblasti kontroverze týkající se SCLE patří protichůdné studie týkající se histopatologie SCLE ve srovnání s DLE, jakož i četnost detekce anti-Ro protilátek u pacientů s SCLE. [46-48]

Léze SCLE se vyskytují v oblastech vystavených slunci, včetně horní části hrudníku, zad a extenzorových povrchů paží a předloktí. Obličej, pokožka hlavy a oblast pod pasem obvykle nejsou zasaženy. Kožní léze nejsou indukovány a hojí se bez zjizvení, i když může dojít k hypopigmentaci podobné vitiligu. Diferenciální diagnóza zahrnuje dermatomyositidu, kožní T-buněčný lymfom, *tinea corporis*, *erythema annulare* a erupci fotolichenoidního léku. Mnoho z těchto lézí má podobný vzhled a histologické vyšetření je často nezbytné pro diferenciaci. [48]

Existují dvě morfologické varianty SCLE a to prstencová a papuloskvamózní:

- **Prstencový typ** se vyznačuje šupinatými prstencovými erytematózními plakami, které mají tendenci se slučovat a vytvářet polycyklické pole zobrazené na Obr. 5.



Obr. 5: Prstencový subakutní lupus erythematosus [48]

- **Papuloskvamózní varianta** může připomínat ekzém nebo psoriázu, v některých případech pityriasis. Tento typ je zobrazen na Obr. 6. [48]



Obr. 6: Papulosquamózní subakutní lupus erythematosus [48]

Pacienti se SCLE mají obvykle pouze mírné systémové příznaky, nejčastěji artritidu a myalgie, zatímco závažné systémové příznaky, jako je lupus vaskulitida, CNS lupus a lupus nefritida se vyskytují u méně než 10 % případu. Z imunologického hlediska má 70 % pacientů pozitivní anti-Ro protilátky, 70-80 % bylo ANA pozitivních a pouze u 5 % se vyskytli anti-dsDNA (protilátky proti dvoušroubovici deoxyribonukleové kyseliny). Léky indukovaný SCLE je častější než u jiných podtypů, přičemž nejčastěji hlášenými léky vyvolávajícími toto onemocnění jsou terbinafin, inhibitory tumor

nekrotizujícího faktoru alfa a protonové pumpy, a dále antiepileptika. Patologické vyšetření SCLE lézí prokázalo hydropickou degeneraci bazálních keratinocytů, dermální edém, hyperkeratózu, folikulární ucpaní a řídký povrchový zánětlivý infiltrát. [48]

Onemocnění SCLE bylo původně popsáno a odlišeno od DLE na základě klinického vyšetření kůže. Klinické znaky, které byly pro SCLE charakteristické spíše než pro DLE, byly povrchové, neindukované, nezjizvené léze a fotosenzitivita, přičemž jediným nejužitečnějším zjištěním byla absence zatvrdnutí tkáně následkem zmnožení vaziva. Histologické vyšetření kůže z lézí ukázalo poměrně řídkou povrchovou infiltraci u SCLE a hustší, hlubší infiltraci u DLE. Klinické definování SCLE jako povrchové zánětlivé formy kožního lupusu vede ke smysluplnému oddělení skupin pacientů se SCLE a DLE. Epidermální ložiska IgG, která jsou jedinečná pro SCLE, poskytují nezávislé důkazy, že klinické nálezy, které byly použity k identifikaci skupin pacientů, skutečně určují charakteristické kožní podskupiny lupusu. Zjištění, že protilátky jsou v SCLE přítomny na jiném místě v kůži než v DLE naznačuje, že SCLE a DLE mají odlišné patogeneze. [49]

5.3 Akutní kožní lupus erythematosus

Akutní kožní lupus erythematosus se obvykle vyskytuje kolem třicátého roku života a je spojován s aktivním SLE. Existují lokalizované a generalizované formy ACLE. Lokalizovaná forma je často popisována jako motýlí vyrážka, erytém vyskytující se na obou tvářích, sahá přes nosní můstek a nevyskytuje se na nasolabiálních záhybech, což je zobrazeno na Obr. 7.



Obr. 7: Akutní kožní lupus erythematosus [52]

Léze jsou klasicky přechodné, nezjizvené, vyvolané sluncem a bez jizev. Pacienti si mohou tuto vyrážku zpočátku splést se spálením sluncem a vyhledat lékařskou pomoc pouze tehdy, když přetrvává několik dní. Tato vyrážka může být spojena s *acne rosacea* a seboroheickou dermatitidou. *Acne rosacea* je však spojena s tvorbou papulí a puchýřků, které zasahují i nasolabiální záhyby. Vzácnější generalizovaná forma se vyskytuje nad a pod krkem a je označována jako makulopapulární vyrážka lupusu nebo fotosenzitivní lupus dermatitida. Erytematózní rozšíření symetricky zahrnuje končetiny, zejména exponované UV záření, kromě kloubů. Tyto léze se hojí bez zjizvení nebo dyspigmentace. Generalizovaná forma představuje často svědivou, rozšířenou erupci makulí a papulí, které jsou fotosenzitivní a mohou připomínat polékovou vyrážku. Pacienti mohou mít také přidružené vředy sliznice v ústní dutině, na rtech a difúzní řídnutí vlasů podél vlasové linie. [50,51]

Kritéria běžně používaná pro stanovení diagnózy zahrnují diagnózu SLE, váčky a puchýřky vznikající mimo jiné na kůži vystavené slunci. Rutinní histopatologické nálezy odpovídající dermatitidě herpetiformní a přímou fluorescencí odhalující IgG, IgM a často IgA v epidermální spojce. Séra těchto pacientů často obsahují autoprotilátky, které reagují s antigenem epidermolýzy *bullosa acquisita* (EBA), kolagenem typu VII. [53]

5.4 Chronický kožní lupus erythematosus

Typickým klinickým projevem chronického kožního lupusu erythematosus je chronický diskoidní lupus erythematosus, který se obvykle projevuje v podobě charakteristických erytematózních skvrn s šupinami a infiltrovanými plaky ve tvaru mince. Tato forma je charakterizována zánětlivými, zjizvenými lézemi, které se týkají hlavně hlavy nebo krku, většinou na fotoexponovaných oblastech. Existují však některé atypické klinické varianty, které mohou napodobit jiné dermatologické stavy. [54,55]

Existuje mnoho neobvyklých variant, jejichž počet a popis se výrazně liší od typické klinické formy kvůli histologickým a imunologickým nálezům. Mezi tyto typy se řadí například:

- *Lupus erythematosus profundus*

Tento podtyp LE může být klinickým projevem CCLE, ale také SLE. LE profundus je charakterizován hlubokými zánětlivými uzlíky připomínajícími pannikulitidu, nacházejí se v nižších vrstvách kůže. LE profundus nejčastěji postihuje

tváře, ale také může ovlivnit zbytek obličeje, kůži paží, rukou, prsou a hýždí. Kůže je normální nebo červená a může se podobat změnám diskoidního LE, tento typ je zobrazen na Obr. 8. [55]



Obr. 8: Lupus erythematosus profundus [55]

- *Lupus erythematosus hypertrophicus*

Tento termín kombinuje několik dalších klinických podtypů, ve kterých převládají hypertrofické změny kůže. LE hypertrophicus vykazuje zvýšené šupinaté a hyperkeratotické léze podobné nádoru, které se běžně nacházejí na nose, spáncích, uších a vlasové pokožce zobrazené na Obr. 9.



Obr. 9: Lupus erythematosus hypertrophicus [55]

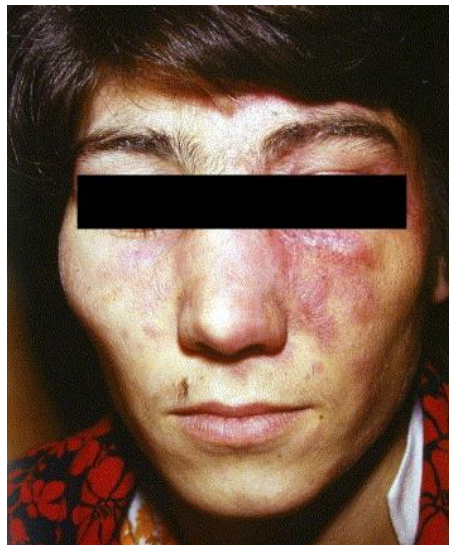
Zjizvení, které je typickým klinickým znakem diskoidní LE, obvykle není vidět. Léze LE hypertrophicus připomínají bradavice, keratoakantomy, psoriázu, aktinickou keratózu, fibromy, bazocelulární a dlaždicobuněčný karcinom. [55]

- *Lupus erythematosus edematosus*

Tento typ může vést k diagnostickým chybám, pokud nejsou spojeny s typickými diskoidními lézemi. Jedná se o erytematózní a edemoidní, ne dobře demarkované plaky bez charakteristického folikulárního ucpávání a zjizvení. Léze jsou někdy mnohočetné a regresní bez reziduálních změn. Diagnóza může být obtížná, protože histologické a imunologické nálezy nejsou vždy kompatibilní s CLE. [55]

- *Lupus erythematosus telangiectaticus*

Nejdůležitějším klinickým znakem této varianty CLE je erytém, který je způsoben telangiektazií. Léze se týkají celé tváře nebo končetiny. Vyskytují se vpředu na kolenou a vzadu na patách. Folikulární ucpání a zjizvení obvykle chybí a tento typ onemocnění je zobrazen na Obr. 10. [55]



Obr. 10: Lupus erythematosus telangiectaticus [55]

- *Chilblain lupus*

Tato vzácná forma LE je častější v severních zemích. Typické léze jsou akrocyanotické, podobají se pernionům a nacházejí se na nose a uších, ale také na prstech, kloubech, kolenou a loktech. Tyto léze jsou zobrazeny na Obr. 11.



Obr. 11: Chilblain lupus [55]

Někdy jsou přítomny folikulární ucpaní a zjizvení. Nemoc se objevuje v zimě a v letních měsících ustupuje. Chilblainské léze se vyskytují po vývoji diskoidních lézí, které po léčbě zmizí, ale chilblain přetrvává. U poloviny pacientů s chilblain lupusem jsou perniotické léze jediným klinickým příznakem onemocnění, ale je možné, že u pacientů dojde později k systémovému poškození. [55]

Kožní lupus erythematosus zahrnuje širokou škálu dermatologických projevů, které mohou být spojeny s rozvojem systémového onemocnění. Diagnóza těchto onemocnění vyžaduje řádnou klasifikaci podtypu prostřednictvím kombinace fyzikálního vyšetření, laboratorních studií, histologie, sérologie protilátek a příležitostně imunofluorescence. Léčba kožního lupusu spočívá ve vzdělávání pacientů o správné ochraně před sluncem spolu s vhodnými lokálními a systémovými činidly, přičemž systémové látky jsou indikovány v případě rozšířeného zjizvení nebo refrakčního onemocnění. [48]

5.5 Novorozenecký lupus

Neonatální lupus je méně časté autoimunitní onemocnění, které se projevuje především kožními lézemi, srdečním blokem, hepatobiliárním onemocněním, hematologickou cytopenií nebo kardiomyopatií. Děti mají mateřské autoprotilátky proti anti-Ro/SSA, anti-La/SSB nebo ribonukleárního proteinu U1 (anti-U1RNP). Anti-Ro/SSA jsou převládající autoprotilátky, které byly nalezeny v 95 % případů a procházejí placentou z matky na dítě. Je běžné, že je postižen pouze jeden orgán, ale může dojít k jakékoli kombinaci poškození orgánů. Nejčastějším těžkým projevem neonatálního

lupusu je srdeční blokáda třetího stupně, která je obvykle trvalá a začíná během druhého trimestru těhotenství. Mnoho dětí vyžaduje kardiostimulátory a asi 10 % umírá na komplikace související se srdečním onemocněním. V některých případech bylo pozorováno přechodné onemocnění jater. U dětí, které měly neonatální lupus, existuje zvýšené riziko rozvoje autoimunitních onemocnění v dospělosti. Matky, které jsou v době porodu dítěte s neonatálním lupusem často asymptomatické, mají nakonec tendenci vyvíjet známky a příznaky autoimunitního onemocnění. [56-58]

U většiny dětí vystavených autoprotilátkám proti Ro/SSA během těhotenství se nevyvine NLE. Neexistuje žádný test, který by určil, které děti budou postiženy. Léčba během těhotenství je stále kontroverzní a v případě nasazení léčby musí jít o potenciálně život ohrožující stav pro plod. [58]

Diagnóza závisí na projevech onemocnění. Pokud se během těhotenství zjistí pomalý srdeční tep plodu, je nařízen echokardiogram. Echokardiografie je zkouška, která využívá odražené zvukové vlny k vytvoření obrazu srdce a je nutná k posouzení funkce srdce a k diagnóze srdečního bloku. Matka by měla být okamžitě vyšetřena na anti-Ro a La protilátky. Diagnóza kožní vyrážky je založena na důkladném klinickém vyšetření. [59]

Léčba NLE je zaměřena na specifické příznaky, které jsou u každého jedince zjevné. Kožní příznaky zobrazené na Obr. 12 obvykle vymizí spontánně bez léčby během prvních několika měsíců života.



Obr. 12: Novorozenecký lupus erythematosus [60]

Kojenci s diagnózou NLE by měli podstoupit důkladné vyšetření, aby se zjistilo, zda jsou přítomny také hematologické nebo jaterní komplikace. [59]

Pro kojence je zpočátku doporučena ochrana před slunečním zářením. K léčbě kožních příznaků mohou být použity mírné lokální steroidy, ale ve většině příznaků není nutná žádná léčba. Kojenci s vyrážkou by měli podstoupit EKG. Pokud se však během těhotenství nebo při porodu neobjevily žádné známky srdečních potíží, nevyžadují ostatní projevy NLE průběžné srdeční vyšetření. U pacientů s vrozenou srdeční blokádou je často nutné implantovat kardiostimulátor. U kojenců s méně závažným onemocněním je třeba provádět pravidelné monitorování srdečních funkcí. Jiná léčba je symptomatická a podpůrná. [59]

Fluorované steroidy, jako dexamethason byly použity během těhotenství k léčbě plodů identifikovaných se srdečním onemocněním před narozením, což v některých případech ukázalo určitou výhodu, pokud je přítomen neúplný srdeční blok. Intravenózní imunoglobulin prokázal určitou účinnost při léčbě kardiomyopatie potenciálně spojené s NLE, a to jak v děloze, tak po narození. Některé studie ukázaly, že antimalarika a hydroxychlorochin mohou snížit riziko nebo zabránit opakování srdečního onemocnění v rodinách, které měly dříve postižené dítě. [59]

5.6 Lupus indukovaný lékem

Léky indukovaný lupus se vyskytuje jako vedlejší účinek dlouhodobého užívání některých léků. Příznaky se často překrývají se SLE, což může zkomplikovat léčbu. S tímto onemocněním bylo spojeno více než 80 léků. První případ byl hlášen v roce 1945 a byl spojen se sulfadiazinem. Nejběžnějšími činiteli jsou prokainamid a hydrazin. Léky, které dále vyvolávají DILE, jsou chlorpromazin, isoniazid, methyldopa a quinidin. Byly do toho zapojeny i celé skupiny léků, jako jsou antikonvulziva, betablokátory, sulfonamidy a další látky. [61,62]

Tento syndrom je charakterizován artralgií, myalgií, pleurisií, vyrážkou a horečkou ve spojení s ANA protilátkami v séru. Závažnější projevy lupusu, jako je nefritida a cerebrální onemocnění jsou vzácné. Pokud je přítomna vyrážka, často se projevuje jako polycyklická, šupinatá, erytematózní v oblastech vystavených slunci. Přibližně 50 % pacientů má konstituční příznaky horečky, úbytku hmotnosti a únavy. Až 90 % pacientů s DILE trpí závažnou, ale obvykle nezávažnou bolestí kloubů a až 50 % pacientů pociťuje bolest svalů. Patogeneze není známá, ale v některých případech se

předpokládá, že je způsobena interakcemi mezi lékem a DNA nebo histony, což je činí imunogenními. [61,63]

Typický laboratorní profil DILE se skládá z pozitivních ANA protilátek a antihistonových protilátek, které jsou považovány za sérový marker této podskupiny. Lékaři mají často problém DILE diagnostikovat, protože příznaky jsou podobné nejen SLE, ale i mnoha dalším autoimunitním onemocněním a chronickým bolestivým stavům. Neexistuje jediný specifický test pro DILE. Při zvažování této diagnózy může lékař provést řadu testů včetně celkového krevního obrazu, rentgenu hrudníku, elektrokardiogramu. [63,64]

Pacienti se plně zotaví po vysazení léků, které onemocnění vyvolaly. Tento syndrom se liší od typických reakcí přecitlivělosti na léčiva v tom, že T-buňky nebo protilátky specifické pro léčivo nejsou zapojeny do indukce autoimunity, obvykle vyžadují mnoho měsíců až let expozice léku, jsou závislé na dávce léku a obecně nevedou k imunitní senzibilaci léku. [64]

6. Farmakologická léčba

6.1 Nesteroidní protizánětlivé léky

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID - Non-Steroidal anti-Inflammatory Drugs) jsou účinné při úlevě od příznaků u lupus-asociované artritidy a myalgií. Zvyšují však riziko alergické reakce a aseptické meningitidy. V přítomnosti lupus-nefritidy zvyšují riziko poranění ledvin a úmrtí při použití u pacientů s terminálním onemocněním ledvin. [66]

6.2 Hydroxychlorochin

Hydroxychlorochin by měl být používán u pacientů s lupusem, pokud není kontraindikován jiným onemocněním. Jedná se o antimalarikum, které inhibuje Toll-like receptory 7 a 9. Jedná se o silné akcelerátory výroby interferonu 1. typu. Hydroxychlorochin je užitečný jak na kožní, tak pro systémový lupus. Přibližně polovina pacientů nereaguje na standardní dávky 200 mg denně a musí užívat vyšší dávky, až 400 mg denně. Kromě zlepšení kožních příznaků snižuje také světlice SLE a zmírňuje lupus nefritidu. Snižuje také cholesterol a tromboembolická rizika u pacientů s antifosfolipidálními protilátkami. V důsledku toho trvalá léčba hydroxychlorochinem minimalizuje poškození orgánů a osteoporózu vyvolanou glukokortikoidy a zlepšuje celkové přežití. [66]

Hlavními komplikacemi hydroxychlorochinové terapie jsou oční problémy. Přechodná a reverzibilní ložiska rohovky se vyskytují asi u 10 % lidí. Nevratná retinopatie se může také vyvinout a obvykle se projevuje poruchami zraku, fotofobií nebo záblesky světla. Riziko toxicity sítnice je kumulativní a při doporučených dávkách se může po 20 letech projevit až u 20 % pacientů. Doporučuje se denní dávka hydroxychlorochinu nižší než 5 mg/kg spolu s pravidelným screeningem oftalmologem pro zjištění toxicity před tím, než se projeví vizuální změny. Méně časté nežádoucí účinky zahrnují srdeční, kožní a neuropsychiatrické projevy. Hydroxychlorochin je bezpečný i pro užívání v těhotenství. [66]

6.3 Kortikosteroidy

Téměř všichni pacienti se SLE budou léčení kortikosteroidy, ale jejich trvalé užívání je limitováno podstatnou toxicitou. Používají se přechodně ke kontrole světlic

systemových onemocnění nebo v případě, že aktivitu onemocnění nelze kontrolovat jinými léky. Vzhledem k toxicitě by neměly být používány dlouhodobě a samostatně jako jediný lék na SLE. [66]

Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a zahrnují zvýšené riziko infekce, rakoviny, osteoporózy, avaskulární nekrózy, diabetu vyvolaného steroidy, zrychlené aterosklerózy a poruch nálad. [66]

Toxicita kortikosteroidů musí být vyvážena hrozbou poranění orgánů, pokud by léky nebyly používány. U mírných projevů onemocnění často stačí nižší dávky, vysoké dávky jsou obvykle vyhrazeny pro vysilující nebo život ohrožující postižení, jako je lupusová nefritida nebo neuropsychiatrický lupus. Jakmile je dosaženo remise onemocnění, dávka by se měla snížit. [66]

U kožních lézí jsou základem léčby lokální kortikosteroidy. Zvyšují však riziko telangiektázie a atrofie kůže. Používají se přerušovaně v závislosti na závažnosti umístění lézí. Topické steroidy jsou užitečné pro vředy v ústech, ale zvyšují riziko kandidózy. [66]

6.4 Imunosupresivní terapie

Imunosupresiva jsou léky, které pomáhají potlačit IS. Mnoho z nich bylo původně používáno u pacientů, kteří podstoupili transplantaci orgánů, aby se zabránilo tomu, že jejich tělo odmítne transplantovaný orgán. Tyto léky se však nyní používají k léčbě některých autoimunitních onemocnění, jako je lupus a revmatoidní artritida. Imunosupresivní léky se používají ke kontrole závažnější aktivity lupusu, která postihuje hlavní orgány, včetně ledvin, mozku, kardiovaskulárního systému a plic. Před předepsáním imunosupresivního léku může lékař provést biopsii ledvin nebo postiženého orgánového systému, aby vyhodnotil nejúčinnější průběh léčby. Imunosupresivní léky nejčastěji předepisované lékaři k léčbě lupusu jsou azathioprin, cyklofosfamid, mykofenolát a cyklosporin. [67]

6.4.1 Azathioprin

Azathioprin je protizánětlivá imunosupresivní látka, která může snížit poškození kloubů a postižení lidí s lupusem, revmatoidní artritidou a dalšími stavy. Azathioprin je steroid-šetřící látka, což znamená, že lékař může snížit množství steroidů, které podává. [67]

Jde o lék s pomalým nástupem, což znamená, že může trvat 6-12 týdnů, než si pacient všimne jeho účinků. Obvykle je ve formě pilulek a má méně vedlejších účinků než jiné imunosupresivní léky. Mezi nejčastější vedlejší účinky patří nevolnost, zvracení, bolesti žaludku a průjemy. Užívání Azathioprinu může také snížit počet určitých buněk v krvi a z tohoto důvodu by měly být prováděny krevní testy, aby se určil počet bílých krvinek, krevních destiček a červených krvinek. [67]

I když je lék účinný při léčbě závažných příznaků lupusu, dlouhodobé užívání tohoto léku zvyšuje riziko vzniku rakoviny. [67]

6.4.2 Cyklofosfamid

Cyklofosfamid je alkylační látka, která způsobuje odumírání buněk v jakémkoli stádiu buněčného cyklu. Vyčerpává také B i T buňky, čímž snižuje produkci patogenních autoprotiátok. Může být podáván perorálně nebo intravenózně. [68]

Studie prováděné Národními zdravotními instituty (NIH - National Institute of Health) prokázaly větší přínos pro cyklofosfamid než vysoké dávky perorálních kortikosteroidů pro léčbu lupus nefritidy. [68]

Mezi nežádoucí účinky cyklofosfamidu patří nauzea, reverzibilní vypadávání vlasů, selhání vaječníků, které může postihnout až 38-52 % léčených žen, myelotoxicita a závažné infekce, jako jsou bakteriální a oportunní infekce, reaktivace latentního *herpes zoster*, mykobakteriální tuberkulóza a virus lidského papilomu. Riziko malignity je hlášeno vyšší u alkylačních činidel kvůli přímému chromozomálnímu poškození a zvýšenému imunitnímu dohledu. Rakovina, která byla spojena s užíváním cyklofosfamidů, se projevuje hematologickými malignitami, jmenovitě myelodysplastickými syndromy, akutní leukémií, rakovinou kůže a močového měchýře. Je teratogenní, a proto je třeba se mu vyhnout během těhotenství a nejméně 3 měsíce před plánovaným těhotenstvím. [68]

6.5 Antiproliferativní léky

Jedná se o methotrexát a mykofenolát, které se používají převážně u pacientů se SLE. U jiných než renálních projevů, jako je artritida a vyrážka, kde hydroxychlorochin nebo lokální kortikosteroidy nejsou dostatečné, je účinný methotrexát. Mykofenolát je účinný u nerenálního onemocnění, které je refrakterní na kortikosteroidy a je účinnější než azathioprin. V těhotenství je však kontraindikován. U pacientů se SLE s postižením

ledvin je mykofenolát účinnější než azathioprin, takže je udržovací léčbou první volby, pokud je tolerován. [66]

6.6 Biologická terapie

K biologické terapii indukované pro léčbu SLE jsou převážně používány monoklonální protilátky – belimumab, rituximab, anifrolumab, které jsou odvozeny z lidských imunoglobulinů izotypu IgG. IgG je hydrofilní molekula velkého proteinu, která se skládá ze dvou identických oblastí s vazbou na antigen Fab - fragment vazby antigenu (antigen-binding Fragment) a jedné krystalizované oblasti (Fc). Oblast Fc je důležitá pro stanovení farmakokinetického profilu monoklonální protilátky, protože se váže na neonatální Fc receptor, který chrání molekulu před intracelulárním katabolismem a prodlužuje její polčas v systémové cirkulaci. [68]

6.6.1 Belimumab

Belimumab je plně lidská protilátka IgG1 λ , která inhibuje vazbu rozpustného stimulatoru B lymfocytů a tím zabraňuje přežití a diferenciaci vybraných podmnožin B buněk. Je k dispozici v USA, EU a Kanadě pro léčbu dospělých pacientů s aktivním, autoprotiátkově pozitivním SLE s vysokým stupněm aktivity onemocnění, přestože pacient podstupuje standardní léčbu. Studie BLISS-52 a BLISS-76 fáze III úspěšně prokázaly, že belimumab (10 mg/kg) se standardní léčbou významně snížil aktivitu onemocnění u pacientů se SLE ve srovnání s placebem se standardní léčbou. Celkově bylo zjištěno, že belimumab je bezpečný a dobře snášen. Zatímco studie BLISS-52 a BLISS-76 jsou doposud největšími klinickými studiemi SLE, zaměřily se především na muskuloskeletární, mukokutánní, hematologické a obecné ústavní rysy onemocnění. Pacienti se závažnou lupusovou nefritidou a závažným onemocněním CNS byli z těchto studií vyloučeni. Probíhají studie belimumabu u lupus nefritidy, které mohou objasnit roli tohoto činidla v klinickém řízení SLE. [69]

6.6.2 Rituximab

Rituximab, chimérická monoklonální protilátka proti CD20, byla úspěšně používána při vzpurných projevech SLE. Randomizované kontrolované studie však neodhalily jeho přínos v renální a nerenální oblasti v kombinaci s konvenčními imunopresivními protokoly. Ačkoli heterogenita projevů SLE a omezení hodnotících nástrojů pro různé klinické koncové body mohly přispět k odrazujícím výsledkům,

zůstává rituximab možností u pacientů, kteří jsou refrakterní nebo netolerují konvenční terapie. V nedávné době byl u lupusové nefritidy hlášen účinek režimu sestávajícího z ribuximabu amykofenolát-mofetinu bez perorálních kortikosteroidů. V krátkodobých randomizovaných kontrolovaných studiích byl u pacientů s SLE léčených rituximabem pozorován nevýznamný nárůst závažných nežádoucích účinků. Dlouhodobé údaje o bezpečnosti rituximabu u SLE, zejména výskyt hypogamaglobulinemie a závažných oportunních infekcí, musí být průběžně zkoumány. [70]

6.6.3 Anifrolumab

Anifrolumab je nový vyšetřovací prostředek používaný při řízení a léčbě SLE. Jedná se o plně humanizovanou monoklonální protilátku IgG1k, která inhibuje buněčnou signalizaci přenášenou interferonovým receptorem typu 1 po aktivaci. Tato aktivita zvýrazní indikace, mechanismus účinku, farmakokinetiku, nežádoucí účinky a kontraindikace anifrolumabu. Před použitím anifrolumabu by poskytovatelé zdravotní péče měli provést důkladnou fyzickou anamnézu, aby posoudili výchozí klinický stav. Pacienti by měli být ostražiti při sledování příznaků infekcí, zejména *herpes zoster*. Anifrolumab může pomoci dosáhnout klinické remise nebo nízké aktivity onemocnění u pacientů se SLE. Vědci vyloučili pacienty s těžkou lupus nefritidou nebo neuropsychickou SLE v klinických studiích. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bronchitida a infekce močových cest. Anifrolumab prokázal, že opravuje vady vrozeného a adaptivního imunitního systému. [71]

7. Nefarmakologická léčba

Úspěšná léčba SLE závisí na léčbě jak syndromů, tak základního zánětu. Vždy jsou vyžadovány jak nefarmakologické, tak farmakologické terapie. Nefarmakologická terapie zahrnuje zamezení nadměrné expozici slunečnímu záření, vyhýbání se „živému“ očkování, pokud se týká imunosupresivních látek. Dále je potřeba dodržování určité stravy s nízkým obsahem nasycených tuků a vysokým obsahem rybího tuku, vyhýbání se stresu a odvykání kouření. [72]

7.1 Adjuvantní léčba

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG), které jsou čištěny z plazmy zdravých lidských dárců, představují platnou terapeutickou možnost pro pacienty se SLE se souběžnými infekcemi nebo pro pacienty, kteří mají kontraindikace nebo jsou refrakterní na konvenční léčbu. V některých případech, například při neurologických nebo hematologických potížích, lze IVIG podávat jak terapii první volby. IVIG terapie se používá od 80. let, ale je stále považována za experimentální bez jasných indikací. Opakované studie poukázaly na souvislost podávání IVIG s významným zlepšením skóre aktivity onemocnění a úrovně komplementu. [73]

Terapeutická výměna plazmy (TPE - Therapeutic Plasma Exchange) je technika čištění krve používaná k odstranění patologických látek, jako jsou monoklonální paraproteiny a autoprotilátky, stejně jako k nahrazení nedostatečných plazmatických složek. Jedná se o účinnou terapeutickou možnost zejména u pacientů s SLE s trombocytopenickou purpurou a antifosfolipidovým syndromem. [73]

7.2 UV terapie

Zdá se, že pacienti s SLE, kteří se chrání před slunečním zářením, mají výrazně snížené riziko postižení ledvin, trombocytopenií, hospitalizací a potřebu léčby cyklofosfamidem. Všechny tyto skutečnosti podporují význam fotoprotekce u pacientů se SLE a naznačují, že světelná terapie u pacientů s SLE může být více škodlivá než prospěšná. [74]

V roce 1987 však McGrath a spolupracovníci uvedli, že ultrafialové záření dlouhých vln mělo příznivý vliv na aktivitu onemocnění u modelových myší. Tyto poměrně neočekávané výsledky byly později potvrzeny u skupiny pacientů se SLE. Bylo

prokázáno, že opakovaná celotělová expozice dlouhovlnného UV záření může snížit aktivitu onemocnění. Biologické účinky světla na živé buňky jsou způsobeny absorpcí světelných fotonů různými molekulami. Absorbovaná světelná energie krátce zvyšuje vibrace absorbujících molekul, po čemž následuje její rychlá disperze v podobě tepla. Ačkoliv UV záření tvoří pouze asi 5 – 7 % slunečního spektra, tak právě toto záření je zodpovědné za většinu fotobiologických účinků slunečního světla. To lze vysvětlit skutečností, že UV záření je mnohem lépe absorbováno buňkami a tkáněmi, než jiné části slunečního spektra. [74]

8. Závěr

Tato bakalářská práce obsahuje popis a rozdělení autoimunitních onemocnění, na které volně navazuje hlavní téma a to systémový lupus erythematosus.

Systémový lupus erythematosus je velice závažné a nepředvídatelné onemocnění. Pro svoji nespecifičnost a možnost napadat téměř jakoukoli orgánovou soustavu člověka, je velice náročné onemocnění diagnostikovat. Pacienti mohou mít různé symptomy a trpět různorodými obtížemi a proto je možné lupus zaměnit i za jiná závažná onemocnění. V této práci je obsažen výčet nejčastějších příznaků a zdravotních problémů spojených se SLE.

Existuje několik typů onemocnění a jednotlivé typy odlišuje jak příčina vzniku onemocnění, tak tvar, velikost a struktura lézí. Pro každý typ onemocnění je pak určena specifická léčba ke zmírnění příznaků a relapsů. Lékaři se pomocí léčby jak farmakologické, tak nefarmakologické snaží dosáhnout remise onemocnění a co nejvíce eliminovat vážné léze u pacientů.

9. Použitá literatura

[1] Britannica, T. Editors of Encyclopaedia. "Autoimmunity." Encyclopedia Britannica, November 20, 2018.

Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/autoimmunity>

[2] Peter J. Delves, Autoimmunity, Editor(s): Peter J. Delves, Encyclopedia of Immunology (Second Edition), Elsevier, 1998, s. 292-296, ISBN 9780122267659, Dostupné z: <https://doi.org/10.1006/rwei.1999.0075>.

[3] Perdue, Samuel Scott a Humphrey, John H.. "Immune system disorder". Encyclopedia Britannica, 1 Jun. 2020, Accessed 23 May 2021.

Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/immune-system-disorder>.

[4] Benedek, Thomas G. a Rodnan, Gerald P.. "Connective tissue disease". Encyclopedia Britannica, 24 Sep. 2020, Accessed 23 May 2021.

Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/connective-tissue-disease>.

[5] SMITH, Benjamin J. Systemic Lupus Erythematosus. Physician Assistant Clinics [online]. 2021, 6(1), s. 61-73 [cit. 2021-5-23]. ISSN 24057991.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2020.08.005>.

[6] Innate immune system | HealthEngine Blog. Find a Doctor, GP, Dentist or Healthcare Specialist Near You [online]. Copyright © 2021 HealthEngine. [cit. 07. 02. 2021]. Dostupné z: <https://healthengine.com.au/info/innate-immune-system>

[7] Autoimmunity : Introduction | British Society for Immunology. British Society for Immunology | [online]. Copyright © The copyright for this work resides with the author [cit. 23. 02. 2021].

Dostupné z: https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/immune-dysfunction/autoimmunity-introduction?fbclid=IwAR1EmK9GexAsfDqQy3fKikGCG7pWCjCmFwbyEY_5HdnExEEyPsmQgJ3SHvA

[8] Lleo A, Invernizzi P, Gao B, Podda M, Gershwin ME. Definition of human autoimmunity--autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5): s. 259-266. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19963079.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.002>.

[9] Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015 Oct;278(4): s. 369-395. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26212387.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/joim.12395>.

[10] Burfield L, Burden AD. Psoriasis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013;43(4): s. 334-338; quiz 339. PMID: 24350319.

Dostupné z: <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2013.414>.

[11] Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet.* 2015 Jul 4;386(9988): s. 74-84. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25596811.

Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60763-7).

[12] Hossani-Madani AR, Halder RM. Topical treatment and combination approaches for vitiligo: new insights, new developments. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010 Feb;145(1): s. 57-78, PMID: 20197746.

Dostupné z: <https://www.minervamedica.it/en/journals/Ital-J-Dermatol-Venereol/article.php?cod=R23Y2010N01A0057>

[13] Adnan ZA. Diagnosis and treatment of scleroderma. *Acta Med Indones.* 2008 Apr;40(2): s. 109-112, PMID: 18560030.

Dostupné z: <http://www.inaactamedica.org/archives/2008/18560030.pdf>

[14] Meyer O. Syndrome CREST [CREST syndrome]. *Ann Med Interne (Paris).* 2002 May;153(3): s. 183-188. French, PMID: 12218901.

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12218901/>

[15] Pogorzelska-Antkowiak A, Antkowiak R. Problemy diagnostyczne i terapeutyczne twardziny ograniczonej [Diagnostic and therapeutic problems of scleroderma]. *Wiad Lek.* 2006;59(5-6): s. 392-395, Polish, PMID: 17017489.

Dostępne z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17017489/>

[16] Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018 Sep 15;98(6): s. 354-361, PMID: 30215915.

Dostępne z: <https://www.aafp.org/afp/2018/0915/p354.html>

[17] Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health.* 2019 Feb;39(1): s. 23-31. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30099930.

Dostępne z: <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1504431>.

[18] Aranda EA, Araya M. Tratamiento de la enfermedad celíaca. ¿Cómo medir adherencia a la dieta libre de gluten? [Treating coeliac disease. How do we measure adherence to the gluten-free diet?]. *Rev Chil Pediatr.* 2016 Nov-Dec;87(6): s. 442-448. Spanish. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26925502.

Dostępne z: <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.01.007>.

[19] Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 7;20(1): s. 91-99. PMCID: PMC3886036, PMID: 24415861.

Dostępne z: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>.

[20] Endo K, Shiga H, Kinouchi Y, Shimosegawa T. [Inflammatory bowel disease: IBD]. *Rinsho Byori.* 2009 Jun;57(6): s. 527-532. Japanese, PMID: 19621784.

Dostępne z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621784/>

[21] Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark A. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.*[online] 2017, 3(1), ISSN 2056-676X. PMID: 28358037.

Dostępne z: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>.

[22] Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Nov 8;4(1):43. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Nov 22;4(1):49. PMID: 30410033.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>.

[23] Buzzard K, Chan WH, Kilpatrick T, Murray S. Multiple Sclerosis: Basic and Clinical. *Adv Neurobiol.* 2017;15: s. 211-252. PMID: 28674983.

Dostupné z: https://doi.org/10.1007/978-3-319-57193-5_8.

[24] Brooks, Peter M. Rheumatoid arthritis: aetiology and clinical features. *Medicine* [online]. 2006, 34(10), s. 379-382 [cit. 2021-03-25]. ISSN 13573039.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1053/j.mpmed.2006.07.003>.

[25] Systemic Lupus Erythematosus [online]. Elsevier, 2011 [cit. 2021-03-25]. ISBN 9780123749949.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/C2009-0-02062-5>.

[26] Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. 2020 Dec 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–, PMID: 30571026.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>

[27] Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Genetics: Practice Essentials, Clinical Implications, Post-GWAS SLE Genetics. *Diseases & Conditions - Medscape Reference* [online].

Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/1884084-overview#a1>

[28] Types of Lupus | Johns Hopkins Medicine. Johns Hopkins Medicine, based in Baltimore, Maryland [online]. Copyright © [cit. 05. 04. 2021].

Dostupné z: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/lupus/types-of-lupus>

[29] Ugarte-Gil, M., & Alarcón, G. (2016-04). History of systemic lupus erythematosus. In *Systemic Lupus Erythematosus (Oxford Rheumatology Library)*. Oxford, UK: Oxford University Press. Retrieved 11 Mar. 2021.

Dostupné z: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198739180.001.0001/med-9780198739180-chapter-1>.

[30] Systemic Lupus Erythematosus, Symptoms, Causes, Diagnosis, Stem Cell Treatment in Costa Rica. Stem Cell Treatments, Mesenchymal, Alzheimer, Parkinson, Multiple sclerosis, Lupus, Arthritis, Osteoarthritis, COPD, Diabetes, Costa Rica [online]. Copyright © 2021 Stem Cells Transplant Institute. All rights reserved. [cit. 05. 06. 2021].

Dostupné z: <https://stemcellstransplantinstitute.com/2020/01/25/systemic-lupus-erythematosus/>

[31] Hepburn, A. L. The LE cell. Rheumatology [online]. 2001, 40(7), s. 826-827 [cit. 2021-6-5]. ISSN 1462-0332.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.7.826>.

[32] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018 Oct 2;320(13): s. 1360-1372, PMID: 30285183.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.

[33] Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am Fam Physician. 2003 Dec 1;68(11): s. 2179-2186, PMID: 14677663

Dostupné z: <https://www.aafp.org/afp/2003/1201/p2179.html>

[34] How To Diagnose Lupus (SLE)? Symptoms and Tests. [online]. Copyright © 2016 cPanel, Inc. [cit. 15. 03. 2021].

Dostupné z: https://www.healthhype.com/how-to-diagnose-lupus-sle-symptoms-and-tests.html#google_vignette

[35] Fries JF. Methodology of validation of criteria for SLE. Scand J Rheumatol Suppl. 1987;65: s. 25-30, PMID: 3317805.

Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/03009748709102174>.

[36] Fernando, M M A. How to monitor SLE in routine clinical practice. Annals of the Rheumatic Diseases [online]. 2005, 64(4), s. 524-527 [cit. 2021-03-16]. ISSN 0003-4967.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.015248>.

[37] Kathleen McElhone, Janice Abbott, Margaret Hurley, Jane Burnell, Peter Lanyon, Anisur Rahman, Chee-Seng Yee, Mohammed Akil, Ian N Bruce, Yasmeen Ahmad,

Caroline Gordon, Lee-Suan Teh, Flares in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, 2020; keaa777.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa777>
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa777>

[38] Thong, Bernard a Nancy J. Olsen. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology* [online]. [cit. 2021-03-16]. ISSN 1462-0324.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew40>.

[39] Golder V, Tsang-A-Sjoe MWP. Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl5): s. 19-28, PMID: 33280016; PMCID: PMC7719036.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa420>.

[40] Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Feb;40(1): s. 51-60, PMID: 24268009.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.10.003>.

[41] Walling, Hobart W. a Richard D. Sontheimer. Cutaneous Lupus Erythematosus. *American Journal of Clinical Dermatology* [online]. 2009, 10(6), s. 365-381 [cit. 2021-04-05]. ISSN 1175-0561.

Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/11310780-000000000-00000>.

[42] Ashraf E, Ghouse AN, Siddiqui S, Siddiqui S, Khan Z. Discoid Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study From the Sindh Institute of Skin Diseases, Karachi, Pakistan. *Cureus*. 2020 Oct 27;12(10):e11201, PMID: 33269132; PMCID: PMC7704007.

Dostupné z: <https://doi.org/10.7759/cureus.11201>.

[43] McDaniel B, Sukumaran S, Tanner LS. Discoid Lupus Erythematosus. 2020 August 15. V: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 January-. PMID: 29630197

Dostupné z: <http://europepmc.org/article/MED/29630197>

[44] Study Medical Photos: Discoid lupus erythematosus - A Brief Discussion. Study Medical Photos [online].

Dostupné z: <http://studymedicalphotos.blogspot.com/2017/06/discoid-lupus-erythematosus-brief.html>

[45] Company-Quiroga, Jaime, Sergio Alique-Garcia a Alberto Romeo-Maté. Current Insights Into The Management Of Discoid Lupus Erythematosus. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* [online]. 2019, 12, s. 721-732 [cit. 2021-04-05]. ISSN 1178-7015.

Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/CCID.S184824>.

[46] David-Bajar, Kathleen M. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 1993, 100(1), s. 2-8 [cit. 2021-6-5]. ISSN 0022-202X.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12355164>.

[47] Rose T, Bieber T, Meurer M. Subakuter kutaner Lupus erythematosodes: Klinik, Immunologie und Therapie [Subacute cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects, immunology and therapy]. *Wien Klin Wochenschr.* 1987 December 4;99(23): s. 802-807. German, PMID: 3324494

Dostupné z: <http://europepmc.org/article/MED/3324494>

[48] Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Jun;27(3): s. 391-404, PMID: 24238695; PMCID: PMC3927537.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.008>.

[49] David-Bajar, Kathleen M, Scott D Bennion, John D Despain, Loren E Golitz a Lela A Lee. Clinical, Histologic, and Immunofluorescent Distinctions Between Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus and Discoid Lupus Erythematosus. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 1992, 99(3), s. 251-257 [cit. 2021-6-5]. ISSN 0022202X.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12616582>.

[50] Kuhn, Annegret, Aysche Landmann a Gisela Bonsmann. Cutaneous Lupus Erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus [online]. Elsevier, 2016, 2016, s. 333-339 [cit. 2021-04-07]. ISBN 9780128019177.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00039-5>.

[51] Hansen, Christopher B. a Jeffrey P. Callen. Lupus Erythematosus. Dermatological Signs of Internal Disease [online]. Elsevier, 2009, 2009, s. 1-10 [cit. 2021-04-07]. ISBN 9781416061113.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6111-3.00007-0>.

[52] Systemic lupus erythematosus | DermNet NZ. DermNet NZ – All about the skin | DermNet NZ [online]. Copyright © 2021 DermNet New Zealand Trust. [cit. 07. 04. 2021].

Dostupné z: <https://www.dermnetnz.org/topics/systemic-lupus-erythematosus/>

[53] Werth, Victoria P. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. Autoimmunity Reviews [online]. 2005, 4(5), s. 296-302 [cit. 2021-04-08]. ISSN 15689972.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.01.003>.

[54] Vieira, M L, E R M C Marques, Y L A Leda, L F Noriega, D L Bet a G A A M Pereira. Chronic cutaneous lupus erythematosus presenting as atypical acneiform and comedonal plaque: case report and literature review. Lupus [online]. 2017, 27(5), s. 853-857 [cit. 2021-6-5]. ISSN 0961-2033.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/0961203317726377>.

[55] Pramatarov, Kyrill D. Chronic cutaneous lupus erythematosus—clinical spectrum. Clinics in Dermatology [online]. 2004, 22(2), s. 113-120 [cit. 2021-6-5]. ISSN 0738081X.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2003.12.016>.

[56] Lee, Lela A. The clinical spectrum of neonatal lupus. Archives of Dermatological Research [online]. 2009, 301(1), s. 107-110 [cit. 2021-04-08]. ISSN 0340-3696.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0896-4>.

[57] Lee LA. Neonatal lupus: clinical features and management. *Paediatr Drugs*. 2004;6(2): s. 71-78, PMID: 15035648.

Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00148581-200406020-00001>.

[58] Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1993 Jan;100(1): s. 9-13. PMID: 8423406.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep1235517>.

[59] Neonatal Lupus - NORD (National Organization for Rare Disorders). Home - NORD (National Organization for Rare Disorders) [online]. Copyright ©2021 NORD [cit. 08.04.2021].

Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/neonatal-lupus/>

[60] ACD A-Z of Skin - Neonatal lupus erythematosus. The Australasian College of Dermatologists [online]. Copyright © Australasian College of Dermatologists [cit. 08.04.2021].

Dostupné z: <https://www.dermcoll.edu.au/atoz/neonatal-lupus-erythematosus/>

[61] Prince, Elizabeth J. a Patrick J. W. Venables. Drug-Induced Lupus. *Drug Safety* [online]. 1995, 12(4), s. 283-290 [cit. 2021-04-08]. ISSN 0114-5916.

Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00002018-199512040-00008>.

[62] Atzeni, F., M. G. Marrazza, P. Sarzi-Puttini a M. Carrabba. Drug-induced lupus erythematosus. *Reumatismo* [online]. 2011, 55(3), s. 147-154 [cit. 2021-6-5]. ISSN 2240-2683.

Dostupné z: <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2003.147>.

[63] Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus*. 2009 Oct;18(11): s. 935-940, PMID: 19762393.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/0961203309106176>.

[64] Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2): s. 135-147, PMID: 15767026.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.12.025>.

[65] Drug-Induced Lupus Erythematosus Clinical Presentation: History, Physical Examination, Complications. Diseases & Conditions - Medscape Reference [online].

Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/1065086-clinical>

[66] McKeon KP, Jiang SH. Treatment of systemic lupus erythematosus. Aust Prescr. 2020 Jun;43(3): s. 85-90, Epub 2020 Jun 2, PMID: 32675909; PMCID: PMC7358053.

Dostupné z: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.022>.

[67] Treating Lupus with Immunosuppressive Medications : Johns Hopkins Lupus Center. Johns Hopkins Lupus Center [online].

Dostupné z: <https://www.hopkinslupus.org/lupus-treatment/lupus-medications/immunosuppressive-medications/>

[68] YU, Tian, Elena Y. Enioutina, Hermine I. Brunner, Alexander A. Vinks a Catherine M. Sherwin. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biologic Therapeutics for Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Clinical Pharmacokinetics [online]. 2017, 56(2), s. 107-125 [cit. 2021-4-27]. ISSN 0312-5963.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0426-z>.

[69] Jordan N, D'Cruz DP. Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 2015 Feb;11(2): s. 195-204. Epub 2014 Dec 29, PMID: 25543845.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.996550>.

[70] Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. Int J Rheum Dis. 2015 Feb;18(2): s. 154-163. Epub 2014 Dec 19, PMID: 25522652.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12463>.

[71] Bui A, Sanghavi D. Anifrolumab. 2020 Jul 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555979/>

[72] Ioannou Y, Isenberg DA. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge. Postgrad Med J. 2002 Oct;78(924): s. 599-606, PMID: 12415083; PMCID: PMC1742538.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/pmj.78.924.599>.

[73] Basta, Fabio, Federica Fasola, Konstantinos Treantafyllias a Andreas Schwarting. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatology and Therapy* [online]. 2020, 7(3), s. 433-446 [cit. 2021-5-22]. ISSN 2198-6576.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00212-9>.

[74] S. Pavel, Light therapy (with UVA-1) for SLE patients: is it a good or bad idea?, *Rheumatology*, Volume 45, Issue 6, June 2006, s. 653–655.

Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1063>.