

SYSTÉMOVÁ ONEMOCNĚNÍ POJIVA V DĚTSKÉM VĚKU

doc. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Systémová onemocnění pojiva jsou chronické zánětlivé choroby s rozmanitými klinickými projevy. I když jsou v dětském věku vzácná, jejich zdravotní dopad může být závažný. Včasná diagnóza a adekvátní léčba jsou významnými příznivými prognostickými faktory. Mezi hlavní představitele patří systémový lupus erythematosus (SLE) a zánětlivé myopatie, zejména dermatomyositida (JDM). SLE je prototypem autoimunního multisystémového onemocnění. Mezi jeho nejzávažnější projevy patří glomerulonefritida a neuropsychiatrický lupus. Úvodními příznaky bývají teploty, únava, fotosenzitivní vyrážka a artritida, vysoká sedimentace a cytopenie. Chronický zánět často s výraznou složkou vaskulopatie u JDM postihuje zejména kosterní svalovinu a kůži. Progrese proximální svalové slabosti může vést k respirační insuficienci. Principy terapie těchto chorob jsou diskutovány.

Klíčová slova: systémový lupus erythematosus, juvenilní dermatomyositida, klinické projevy, terapie.

SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES IN CHILDHOOD

Systemic connective tissue diseases are characterised by chronic inflammation and variable clinical manifestations. Despite their rarity in childhood their health impact may be serious. Timely diagnosis and early appropriate therapy are important favourable prognostic factors. Systemic lupus erythematosus (SLE) and inflammatory myopathies, namely juvenile dermatomyositis, are main representatives. SLE is a typical autoimmune multisystem disease where glomerulonephritis and neuropsychiatric lupus belong to the most serious manifestations. At disease onset fevers, fatigue, photosensitive rash and arthritis together with high sedimentation rate and cytopenia are most common. Proximal skeletal muscles and skin are the main target for chronic inflammation and often prominent vasculopathy in juvenile dermatomyositis. Progression of muscle weakness may cause respiratory insufficiency. Therapy principles are further discussed.

Key words: systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, clinical manifestations, therapy.

Pediatr. pro Praxi 2008; 9(4): 216–221

Úvod

Pojem systémová onemocnění pojiva (connective tissue diseases, CTD) označuje rozmanitou skupinu chronických zánětlivých chorob neznámé etiologie, které postihují v různé míře zejména pohybový aparát, ale i jiné systémy. Zánětlivý proces může v řadě orgánů způsobit akutní klinické manifestace, charakteristickým jevem CTD je ale rozvoj chronického zánětu, který, pokud není včas zastaven, vede dříve či později k nevratnému poškození tkání.

Mezi systémová onemocnění pojiva se řadí zejména systémový lupus erythematosus a zánětlivé myopatie, dále onemocnění ze skupiny sklerodermie.

Juvenilní systémový lupus erythematosus

Systémový lupus erythematosus (SLE, lupus) je označován jako juvenilní, pokud se klinicky projevuje do 18 let věku. Jedná se o multisystémové onemocnění, které pro nesmírnou variabilitu projevů zejména v začátku onemocnění může být u dětí obtížně diagnostikovatelné. SLE se vyskytuje nejčastěji u žen mezi 15 a 40 lety věku. Roční incidence u dětí a mladistvých je udávána v rozmezí 0,3–0,9 na 100 000 (4). Četnost výskytu je vyšší u osob asijského a afrokaribského původu. Klasifikační kritéria SLE jsou tvořena souborem jedenácti klinických a laboratorních projevů nemoci (tabulka 1). Ke stanovení diagnózy je třeba splnění čtyř z nich. Na širokosáhlé dysregulaci imunitního systému charakteristické pro

SLE se podílejí abnormality B i T buněk, ústící v nadprodukcii autoprotilátek s tvorbou imunokomplexů a následným tkáňovým poškozením. V současné době je známo více než 50 druhů autoprotilátek, namířených proti antigenním epitopům intracelulárním, membránovým i extracelulárním (např. dvouvláknová (ds)DNA, Sm, U1RNP, Ro, La, fosfolipidy, krevní elementy). Z faktorů zevního prostředí se uplatňuje zejména ultrafialové záření. Některé léky mohou indukovat onemocnění podobné idiopatickému SLE (tzv. léky indukovaný lupus).

Klinický obraz

Projevy SLE u dětí mohou být zpočátku nenápadné, intermitentní postižení různých systémů se může projevit v průběhu řady měsíců i let. Vzácněji se jedná o akutní, rychle progredující a někdy i život ohrožující stavy. Nespecifické, konstituční projevy charakteru teplot a únavy jsou časté v začátku nemoci a při exacerbacích. V laboratorním nálezu je typicky vysoká nespecifická zánětlivá aktivita s vysokou sedimentací (obvykle při nízkých hodnotách C-reaktivního proteinu, CRP). Přehled postižení jednotlivých systémů při zachytu nemoci a během dalšího průběhu je uveden v tabulce 2. **Kožní změny** jsou častým projevem SLE, bývají fotosenzitivní. Patří k nim klasický symetrický tvářový exantém motýlovité distribuce (obrázek 1), generalizovaný erytém a bulózní léze jsou vzácnější. Subakutní kožní lupus (SCLE) se obvykle objevuje na slunci exponované kůži. Diskoidní léze jsou chronickým kožním proje-

vem SLE. K nespecifickým projevům patří panikulitida, difúzní alopecie a kožní vaskulitické projevy. Nejčastější je tečkovitý či skvrnitý erytém na špičkách prstů rukou a nohou, někdy s trofickými změnami.

Tabulka 1. Kritéria pro klasifikaci SLE (ACR 1997)

1. motýlovitý tvářový exantém
2. diskoidní lupus
3. fotosenzitivita
4. orální/nazální mukokutánní ulcerace
5. neerozivní artritida
6. serositida: a) pleuritida nebo b) perikarditida
7. Postižení ledvin: a) proteinurie > 0,5 g/24 h nebo 3+ trvale, nebo b) buněčné válce
8. Neurologické postižení: a) křeče nebo b) psychóza (po vyloučení jiných příčin)
9. Hematologické změny:
a) hemolytická anémie nebo
b) leukopenie < 4,0 × 10 ⁹ /l alespoň 2× nebo
c) lymfopenie < 1,5 × 10 ⁹ /l alespoň 2× nebo
d) trombocytopenie < 100 × 10 ⁹ /l
10. Imunologické změny:
a) pozitivní protilátky proti dvouvláknové DNA (anti ds-DNA) nebo
b) protilátky proti Sm jadernému antigenu nebo
c) pozitivita antifosfolipidových protilátek založená na:
1. přítomnosti antikardiolipinových protilátek IgG nebo IgM
2. přítomnosti lupusového antikoagulantu nebo
3. falešné pozitivitě serologie syfilis alespoň 6 měsíců
11. Antinukleární protilátky

Obrázek 1. SLE – kožní a slizniční projevy v obličeji u 13leté dívky: motýlový exantém, cheilitida



Obrázek 2. SLE – kožní projevy: erytém distálních článků prstů



znamně pravděpodobnost vývoje nevratné renální insuficience. Močový nálezu nemusí vždy korelovat se závažností renálního postižení. Hypertenze zachycená před zahájením kortikoterapie svědčí pro pravděpodobnou přítomnost DPGN nebo vzácněji renovaskulárního onemocnění.

Anémie, trombocytopenie a leukopenie se vyskytují u dětí podobně jako u dospělých velmi často. Anémie je normo nebo mikrocytární, přes častou pozitivitu Coombsova testu jsou známky hemolýzy vzácností. Leukopenie ($< 4 \times 10^9/l$), lymfopenie i granulocytopenie bývá přítomna u 20–40 % dětí (11). Trombocytopenie může být v řadě případů úvodním, často různě dlouhou dobu jediným klinickým projevem SLE. Manifestní krvácení se obvykle objeví až při poklesu počtu pod $10 \times 10^9/l$, u dívek může být významným problémem hypermenorea. **Koagulopatie** se zvýšeným sklonem ke srážlivosti krve způsobená přítomností antifosfolipidových protilátek je u SLE poměrně častá, může se však vyskytnout i izolovaně jako tzv. primární antifosfolipidový syndrom. V koagulačním vyšetření bývá zachyceno prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) a pozitivita tzv. lupusového antikoagulans a antikardiolipinových protilátek. Hyperkoagulační stav je provázen rizikem trombotických příhod. Jsou to zejména hluboké žilní trombózy (s rizikem plicní embolizace). Na kůži bývá přítomné mramorování charakteru liveda. Klinické spektrum **kardiovaskulárních** manifestací SLE u dětí má podobně jako u dospělých 4 hlavní podoby: perikarditidu, myokarditidu, postižení chlopní a koronárních tepen na podkladě arteritidy nebo akcelerované aterosklerózy (1). **Pleuropulmonální** projevy SLE zahrnují hlavně pleuritidu, akutní a chronickou pneumonitidu, akutní plicní hemoragii a plicní hypertenzi. Klinické projevy mohou být dramatické. Akutní lupusová pneumonitida se podobně jako plicní hemoragie manifestuje horečkou, kašlem, dušností, hypoxemií a bolestí na hrudníku, na rtg mohou být přítomny plicní infiltráty. Plicní hemoragie je život ohrožujícím stavem (7). Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit zejména plicní edém při srdečním selhání či metabolickém rozvratu a plicní infekci. Na té se mohou kromě běžných patogenů podílet oportunní infekce včetně my-

nami kůže (obrázek 2), v oblasti nehtů mohou být přítomny třískovité hemoragie. Mezi charakteristické slizniční léze patří erytém až nebolestivé plošné ulcerace tvrdého patra (obrázek 3). Projevy orofaryngeální a vaginální kandidózy bývají častou komplikací imunosupresivní terapie. **Artritida a artralgie** patří k nejčastějším projevům SLE u dětí. Většinou se jedná o symetrickou polyartritidu postihující drobné i velké klouby, která je obvykle epizodická, může být přítomno postižení šlachových pochev. Většinou nedochází k rozvoji destruktivních kloubních změn. Myalgie či proximální svalová slabost mohou být projevem myositidy. **Neuropsychiatrický lupus** se vyskytuje u 20–50 % dětských pacientů. Může provázet aktivní multisystémové onemocnění, nebo se vyskytuje izolovaně. Spolu s nefritidou a infekcemi komplikacemi patří k hlavním příčinám úmrtí pacientů s SLE. K nejčastějším manifestacím patří deprese, poruchy koncentrace a kognitivních funkcí, emoční labilita. Bolesti hlavy jsou u lupusu velmi časté. Výrazná, neustupující bolest může být jediným projevem trombózy mozkových žil či mozkového pseudotumoru. Křeče fokální či generalizované se vyskytnou přibližně u 10–20 % pacientů. Cerebrovaskulární příhody mohou kromě vlastní vaskulitidy souviset s hypertenzí, koagulopatií či s intrakraniálním krvácením při trombocytopenii. Vzácnou komplikací SLE může být i u dětí transverzální myelitida. U 5–10 % pacientů se vyskytne některá z hybných poruch, nejčastěji charakteru chorey, často v přítomnosti antifosfolipidových protilátek (11). V průběhu onemocnění se renální postižení rozvine u 60–70 % pacientů. Ve většině případů se glomerulonefritida objeví v prvním roce nemoci. Přítomnost difúzně proliferativní glomerulonefritidy (DPGN) zvyšuje vý-

Tabulka 2. Klinické projevy SLE – procentuální podíl v publikovaných souborech

	Při záchytu nemoci %	V průběhu nemoci %
horečka	60–90	80–100
artritida	60–88	60–90
jakákoli kožní vyrážka	60–78	60–90
motýlovitý tvářový exantém	22–60	30–80
renální	20–80	48–100
kardiovaskulární	5–30	25–60
plicní	18–40	18–81
CNS	5–30	26–44
GIT	14–30	24–40
hepatosplenomegalie	16–42	19–43
lymfadenopatie	13–45	13–45

(podle 11)

kotické, parazitární a protozoární. **Gastrointestinální potíže** se objevují asi u třetiny dětských pacientů (11). Nejčastější jsou bolesti břicha, které mohou být projevem peritonitidy, vaskulitidy, pankreatitidy nebo enteritidy jako takové. Akutní pankreatitida je vzácnou, ale život ohrožující komplikací SLE i v dětském věku. Vzácně se může vyskytnout enteropatie se ztrátami proteinů. Mírná hepatopatie s elevací jaterních testů je poměrně častá, obvykle je však pouze přechodným nálezem. Mezi **oční manifestace** patří subretinální edém či krvácení, uzávěr centrální retinální vény, episkleritida a retinální vaskulitida, při níž jsou na očním pozadí patrna tzv. cytoidní tělíska. Nejčastější **endokrinní** provázející SLE je autoimunní tyreoiditida, která může předcházet vlastní manifestaci SLE. Vzácně se může vyskytnout hypoparatyreóza. Steroidní diabetes, opoždění pohlavního vývoje a poruchy menstruačního cyklu mohou být komplikacemi aktivního onemocnění a jeho léčby.

Neonatální lupus

Novorozenecký lupus erythematosus (NLE) je nemocí plodu a novorozence s charakteristickými klinickými projevy za přítomnosti mateřských auto-protilátek. Nejčastějšími projevy je postižení srdce, kůže a jater. Riziko narození dítěte s NLE matce trpící lupusem nebo jiným onemocněním spojeným s přítomností těchto autoprotilátek (např. Sjögrenův syndrom) se pohybuje v rozmezí 2–20 %. Nejzávažnější projev NLE, kongenitální atrioventrikulární blok, se vyskytne přibližně u 1 ze 14 000 živě narozených dětí (3, 12).

Principy léčby SLE

Léčebná opatření u SLE nelze redukovat pouze na farmakoterapii. Pacient a jeho rodina jsou dlouhodobě nuceni vyrovnávat se s přítomností nepředvídatelného onemocnění, jehož aktivita kolísá a léčebná opatření nemusejí být vždy úspěšná. Léčba sama je zatížena řadou nepříjemných vedlejších účinků, které zejména v období dospívání mohou přispívat

Obrázek 3. SLE – slizniční projevy: ulcerace tvrdého patra



k narušení compliance. Přesto by pacienti neměli být nepřiměřeně omezováni jak v běžné školní docházce, tak v mimoškolních činnostech. Udržení co nejlepší psychické pohody je u SLE snad ještě důležitějším faktorem než u jiných revmatických onemocnění. Vlastní terapeutický přístup profesionálního týmu by měl být vždy multidisciplinární za účasti zkušeného dětského revmatologa, sociálního pracovníka a psychologa. Podle přítomnosti orgánového postižení je nutná spolupráce s dalšími specialisty. Jedním z nejdůležitějších **režimových opatření** je důsledná **ochrana před slunečním zářením**. Je vhodná pestrá **strava** s dostatkem vápníku a vitaminů (včetně vit. D), případně s omezením volných cukrů, živočišných tuků a soli, a to zejména při dlouhodobé kortikoterapii. Správná **osobní hygiena** a vyhýbání se veřejným koupalištím jsou důležitými momenty v prevenci úporných kvasinkových infekcí. U sexuálně aktivních adolescentů je třeba opakovane připomínat nutnost adekvátní **antikoncepce**, nejlépe bariérového typu (kondom). Volba léků je vysoce individuální a závisí na závažnosti klinických projevů a rychlosti jejich rozvoje. K indukci remise jsou používány glukokortikoidy obvykle v účinném dávkování, které je pak upravováno vysoce individuálně. Podle spektra a závažnosti projevů nemoci jsou ke kortikoidům přidávány **protizánětlivé/immunosupresivní preparáty**. Při život či orgán ohrožujících projevech je to obvykle cyklofosamid, alternativami jsou azathioprin, případně cyklosporin A a nověji mykofenolát mofetil, při dominujícím

Obrázek 4. JDM – kožní projevy v obličeji u 8leté dívky: tvářový erytém



kloubním postižením pak metotrexát. U rezistentního onemocnění lze ve výjimečných případech indikovat podání B-buňky depletujícího preparátu rituximabu. Antimalarika (Plaquenil) jsou přidávána většině pacientů pro jejich příznivý efekt na kožní projevy i na stabilizaci cévního endotelu. Po dosažení klinické remise následuje dlouhodobá udržovací léčba s co nejnížší tolerovanou dávkou kortikoidů a individuálně zvoleného immunosupresiva. Významnou skupinu tvoří léky používané při **koagulopatii** (antikoagulant – warfarin, heparin) a **antihypertenziva**, v neposlední řadě pak doplňková terapie v prevenci či léčbě existující osteoporózy.

Juvenilní dermatomyositida a polymyositida

Termín idiopatické zánětlivé myopatie je používán pro označení skupiny chorob, charakterizovaných chronickým zánětem kosterní svaloviny, jehož příčina je neznámá (10). Hlavními jednotkami jsou juvenilní dermatomyositida (JDM) a u dětí méně častá juvenilní polymyositida (JPM). Pro obě tato onemocnění je charakteristická chronická, progredující proximální svalová slabost, v případě JDM provázená typickými kožními projevy. Roční incidence JDM/JPM se pohybuje v rozmezí 2–5 nových onemocnění na 1 milion jedinců ve věkové kategorii do 16–18 let. Asociace JDM s malignitami, která není vzácností u dospělých, je u dětí zcela výjimečná. Klasická diagnostická kritéria (tabulka 3) jsou trvale uznávaným základem pro stanovení diagnózy (2). Za přítomnosti charakteristických kožních projevů je diagnóza JDM považována za jistou, jsou-li splněna jakákoli další

Obrázek 5. JDM – kožní projevy: Gottronovy papuly



3 kritéria, za pravděpodobnou v případě 2 a možnou za přítomnosti pouze jednoho dalšího kritéria.

Mezi nově navrhovaná kritéria patří nález zánětlivého edému ve vyšetření magnetickou rezonancí nebo některých vzácnějších specifických autoprotilátek (13).

Za ústřední patogenetický moment rozvoje JDM je považována **vaskulopatie**. Poškození kapilár, venul a malých arterií vede k redukcí kapilární sítě, která je patrná ve vzorcích svalové biopsie, ale i např. na nehtových lůžcích. Nedostatečné krevní zásobení zejména na periférii svalových fascikulů vede k typickému histopatologickému obrazu **perifascikulární atrofie**.

Klinický obraz

JDM nejčastěji začíná kombinací projevů únavy a snížené tělesné výkonnosti s postupně progredující svalovou slabostí spolu s typickými kožními projevy. U některých dětí může být hlavním subjektivním steskem spontánní i palpační bolestivost svalů. Svalová slabost se častěji rozvíjí pomalu a nenápadně, ale až u 1/3 dětí může dojít k dramatictějšímu obrazu rychle progredující proximální myopatie spolu s postižením polykacího a dýchacího svalstva. Mohou být přítomny celkové příznaky onemocnění, jako je horečka, nechutenství a hubnutí, u menších dětí pak

Tabulka 4. Klinické projevy JDM v začátku onemocnění (podle 8)

Klinický projev	Frekvence v %
snadná unavitelnost	80–100
progresivní proximální svalová slabost	16–96
typické kožní projevy	32–84
horečka	50–80
bolest nebo citlivost svalů	30–80
lymfadenopatie	50–75
artritida	7–38
hepatomegalie	10–20
splenomegalie	10–15
nespecifický exantém	10–15
dušnost	5–15
dysfágie	5–9

Tabulka 3. Diagnostická kritéria pro juvenilní dermatomyositidu a polymyositidu (podle 2)

	Juvenilní dermatomyositida	Juvenilní polymyositida
charakteristické kožní projevy	+	-
symetrická proximální svalová slabost*	+	+
zvýšení svalových enzymů	+	+
elektromyografické změny	+	+
histopatologický nález ze svalové biopsie**	+	+

* Za vyloučení přítomnosti jiných revmatických onemocnění

** Histologický nález u JDM je odlišný od JPM

Obrázek 6. JDM – kožní projevy: vaskulitické ulcerace



změny chování ve smyslu zvýšené dráždivosti, eventuálně poruchy hrubé motoriky. V tabulce 4 jsou shrnuty nejčastější projevy počínajícího onemocnění.

U JDM může postižení kůže předcházet i následovat rozvoj svalové slabosti. Charakteristické kožní projevy jsou přítomny asi u 3/4 dětí. Jedná se o **periorbitální erytém** s lividním či namodralým zbarvením na očních víčkách, eventuálně provázeným **teleangiektáziemi**, bývá pozorován **edém kůže** a podkoží, nejvíce na obličeji, méně často i na končetinách či trupu. Tvářový erytém motýlovité distribuce (**malární raš**) překračuje kořen nosu, je podobný jako u systémového lupusu erythematoses, bývá ale méně ohraničen (obrázek 1). I u JDM může být vyvolán expozicí slunečnímu záření, která může způsobit exacerbaci kožních projevů i aktivaci myositidy. Jako **Gotttronovy papuly** je označována chronická dermatitida symetricky se objevující nad extenzorovými plochami kloubů (obrázek 2). Kůže v těchto lokalitách je erytematózní, šupící se, může se vyvíjet v atrofická, depigmentovaná ložiska. V průběhu chronického onemocnění se může rozvinout parciální **lipomatofie**, provázená často poruchou metabolismu lipidů, hyperinzulinizmem a tukovou degenerací jaterního parenchymu. Rozvoj dystrofických kalcifikací (**kalcinóza**) v podkoží a svalu patří mezi obávané důsledky aktivního, dlouhodobě nedostatečně kontrolovaného onemocnění. Kalcifikace se mohou spontánně vyprazdňovat, vzniklé kožní defekty jsou vystaveny riziku bakteriální infekce. Mezi kožní projevy vaskulopatie patří **ulcerace**, často přítomné v místech vystavených mechanickému dráždění, např. v kožních záhybech (obrázek 3). Morfologickým korelátorem generalizované mikroangiopatie jsou

Tabulka 6. Nepříznivé prognostické faktory JDM

• délka intervalu mezi začátkem nemoci a zahájením terapie
• rychlý rozvoj těžké svalové slabosti, vysoká míra elevace CK
• postižení dýchacího a polykacího svalstva
• přítomnost vaskulitidy (ulcerace kůže a GIT, infarkt svalu)
• nedostatečná (dávka či trvání) úvodní terapie, špatná odpověď na kortikosteroidy

Obrázek 7a, b. Mikroangiopatie kapilár nehtového lůžka: a – normální nález, b – mikroaneuryzmata a avaskulární zóny na nehtovém lůžku dítěte s aktivní JDM (x20)



charakteristické **změny kapilár nehtových lůžek**, pozorované přímou kapilaroskopií (obrázek 4, 5, 6). Podobné změny lze pozorovat i v oblasti sliznice okrajů alveolárních výběžků a na konjunktiválních spojivkách.

Svalová slabost postihuje symetricky především proximální svalové skupiny, tj. pletencové svalstvo, ale také flexory šije, zádové a břišní svaly. Dítě může mít problémy se zvedáním se ze dřepu či sedu na židli, zvedáním se z lůžka, chůzí po schodech, česáním, v nejzávažnějších případech není vůbec schopno pohybu. V takové situaci může být svalové postižení generalizované včetně distálních svalových skupin, mluvidel, polykacích a dýchacích svalů. I při takto závažném svalovém postižení zůstávají výbavné šlachové reflexy, svědčící pro intaktní nervosvalový přenos. Porucha motility jícnu může působit **polykací potíže**, které spolu s dyskoordinací postiženého faryngeálního svalstva mohou vést k aspiraci. Projevy **dysfonie** či nosní regurgitace tekutin mohou být prvními varovnými signály. **Hypoventilace** při postižení mezižebřího svalstva se spolu s aspirační pneumonií může podílet na rozvoji obtížně zvládnutelného plicního onemocnění, které je jednou z příčin mortality JDM.

Stupeň svalové slabosti odráží závažnost postižení svalů a jeho změny v průběhu onemocnění je třeba co nejobjektivněji monitorovat. Výsledek **svalových testů** ve standardizované podobě by měl být zaznamenáván v pravidelných intervalech a používán k monitorování vývoje nemoci a odpovědi na léčbu (6). Stupeň a často nehomogenní distribuce svalového postižení ve smyslu zánětlivého edému, atrofie svalstva a lipomatózy jsou typickým obrazem myositidy ve vyšetření **magnetickou rezonancí** (MR), zejména při použití T2 váženého obrazu a STIR (Short Tau Inversion Recovery) sekvence (9).

U dětí je vyšetření magnetickou rezonancí indikováno také tehdy, pokud je zvažováno provedení invazivnějších vyšetření ve smyslu **elektromyo-**

grafie (EMG) či **svalové biopsie**. V praxi k těmto vyšetřením přistupujeme v případech netypického klinického obrazu. EMG nález stejně jako histopatologické změny ve svalové biopsii patří sice do souboru klasických diagnostických kritérií, v necíleně podobě jsou však zatíženy poměrně vysokým stupněm falešně negativních nálezů (až ve 20 %), způsobených fokální distribucí postižených oblastí (8). V takovém případě je pomocí MR vyhledán nejlépe dostupný postižený sval, který je pak cíleně použit pro zvolené vyšetření. **Postižení kloubů** u JDM/JPM je nejčastěji charakteru kloubních kontraktur, způsobených zkrácením myositidou postižených svalů. Méně často jsou přítomny objektivní známky synovitidy. **Orofaryngeální ulcerace** jsou přítomny u 10–46 % dětí s JDM. **Viscerální vaskulitida**, projevující se difúzní vaskulitidou střevní sliznice či akutním mezenterálním infarktem a následnou perforací střeva, je vzácnou, ale prognosticky velmi závažnou komplikací onemocnění. Varujícími projevy jsou difúzní bolesti břicha, meléna a hemateméza, eventuálně přítomnost volné tekutiny či vzduchu v peritoneální dutině. Perforace mohou být vícečetné, obtížné se diagnostikují, zejména pokud jsou lokalizovány do oblasti duodena. Byla popsána i vaskulitida v oblasti žlučníku, močového měchýře, dělohy, pochvy a varlat. Poruchy motility GIT při těžké generalizované myopatii, popsané v předchozím oddílu, mohou vést k dysfagii, gastroezofageálnímu refluxu, eventuálně i obstrukci. **Abnormality EKG** jsou v začátku onemocnění zachyceny u více než poloviny dětí. Akutní **myokarditida** zejména v podobě dilatační kardiomyopatie je vzácnější. Myoglobinurie při vysokém stupni svalové nekrózy může ohrozit **renální funkci**, které je třeba monitorovat. Preventivním opatřením je zabezpečení dostatečné hydratace. **Okluze retinálních cév**, projevující se jako exsudáty charakteru „cotton-wool spots“ (cytoidin tělíska), může vést k intraretinálnímu edému s postižením nervových vláken a optické atrofii se ztrátou zraku. Během léčby kortikoidy je třeba monitorovat stav čočky a nitrooční tlak pro riziko rozvoje steroidní katarakty a sekundárního glaukomu. Generalizovaná vaskulitida může postihnout i **centrální a periferní nervový systém**. Přítomnost **Raynaudova fenoménu** není pro JDM/JPM typická, vyskytuje se spíše u myositidy v rámci překryvných syndromů.

Podle individuálního průběhu lze rozlišit 3 základní **typy průběhu** JDM (tabulka 5). JPM probíhá

Tabulka 5. Průběh JDM

Typ průběhu	Klinické charakteristiky	Odpověď na kortikosteroidy	%
monocyklický	limitovaná choroba	dobrá	27
chronický ulcerativní	kožní a GI ulcerace, aktivní choroba řadu let	špatná	33
chronický neulcerativní	progresivní slabost, omezení hybnosti	zpočátku dobrá, ale relapsy	40

častěji pod obrazem chronické, pomalu progredující svalové slabosti.

Mortalita JDM dosahuje 5–10%, k úmrtí obvykle dochází v průběhu prvních 2 let onemocnění (5). V samém začátku nemoci je velmi obtížné předpovědět její budoucí vývoj, lze však identifikovat určité **rizikové faktory**, přispívající k závažnější prognóze (tabulka 6).

Principy léčby

Léčba JDM/JPM je komplexem medikamentózní terapie, podpůrných léčebných opatření a rehabilitace, která patří do rukou specializovaného pracoviště. Vzhledem k možným komplikacím ve smyslu ohrožení vitálních funkcí je nezbytným předpokladem kvalifikované péče zázemí jednotky intenzivní péče, personálně i materiálně schopné komplexně se postarat o kriticky nemocného dětského pacienta všech věkových kategorií. Základem léčby je kortikoterapie, která obvykle začíná intravenózním podáním pulzů metylprednisolonu a pokračuje denní perorální léčbou v postupně snižovaném dávkování. U většiny dětí je hned v úvodu onemocnění přidávána další protizánětlivá léčba (injekční methotrexat nebo cyklosporin A), která obvykle umožní rychlejší snižování dávek kortikoidů. Hydroxychlorochin může příznivě ovlivnit zejména kožní projevy JDM. Při výraznějších projevech vaskulopatie nebo u rychle progredujícího onemocnění je používán pulzní intravenózní cyklofosfamid či vysokodávkovaná imunoglobuliny, vzácně anticyklotokinová léčba v podobě infliximabu. V poslední době probíhá hodnocení účinku deplece B-buněk podáním rituximabu.

Zajištění dostatečného přívodu v potravě či **suplementace vápníku a vitamínu D** ve věku adekvátní dávce může zpomalit rozvoj osteopenie jako důsledku zánětlivého onemocnění, inaktivity a kortikoterapie. Při těžké generalizované svalové slabosti s postižením polykacího a dýchacího svalstva má velký význam pečlivá **prevence aspirací**. Progredující respirační insuficienci je někdy nezbytné překlenuvat za pomoci **umělé plicní ventilace**. Zajištění dostatečné **hydratace** je prevencí rozvoje renálního postižení při případné masivnější myoglobinurii. **Dechová rehabilitace** je nezbytnou součástí péče. Velký význam má správné **polohování**, které by mělo zamezit rozvoji později špatně zvládnutelných svalových kontraktur i vzniku dekubitů, na nichž se kromě mechanických příčin často podílí i kožní vaskulitida. Zpočátku velmi šetrná **rehabilitace** pomáhá zachovat rozsah pasivního pohybu, později přechází k izometrickým a izotonickým cvikům a posilování jednotlivých svalových skupin. Nezbytnou součástí léčby je **ochrana před slunečním zářením** včetně použití krémů s vysokým UVA/UVB filtrem (nad SPF 30, bez PABA).

Diferenciální diagnostika

V přítomnosti typického klinického obrazu dítěte s pomalu progredující symetrickou proximální svalovou slabostí, motýlovitým exantémem, namodralým zabarvením víček případně s otokem v obličejí a Gottronovými papulami lze diagnózu JDM prakticky stanovit s vysokou pravděpodobností na základě pouhého fyzikálního vyšetření. Diagnóza však může být velmi obtížně stanovitelná zejména v začátku onemocnění, kdy mohou být přítomny pouze kožní nebo naopak pouze svalové projevy onemocnění. Diagnóza JPM vzhledem k trvalé absenci kožních projevů bývá vždy složitá. Akutní **tranziční myositida** se může rozvinout po některých virových infekcích, zejména viry chřipky A i B. Typická je výrazná oboustranná bolestivost zejména v oblasti lýtek, u Bornholmské nemoci (epidemická pleurodynie, Coxackie B viróza) ve svazech hrudníku a břišní stěny se vzestupem svalových enzymů a spontánním ústupem potíží do 3–5 dnů. Poruchy centrálního motoneuronu se projevují těžkou hypotonií a generalizovanou svalovou slabostí s nevýbavnými šlachovými reflexy, fascikulacemi a poruchami čítí, často s postižením svalů obličeje a jazyka. U III. typu **spinální muskulární atrofie** může dítě při narození vypadat normálně, v průběhu dětství pak progreduje zejména proximální svalová slabost postihující hlavně pletence pažní, obvykle provázená různě výrazným vzestupem CK, která však může zůstat normální. Na EMG vyšetření je obraz normálního vedení periferním nervem a výrazné elektrofyziologické známky denervace, která je také hlavním histopatologickým nálezem ve svalové biopsii.

Postinfekční polyneuropatie (syndrom Guillain-Barré), způsobující demyelinizaci motorických, někdy i senzorických nervů, se projevuje poměrně rychle progredující proximální i distální svalovou slabostí začínající na dolních končetinách, zpočátku s palpační citlivostí svalů. Asi v polovině případů progreduje k postižení obličejového a polykacího svalstva. Šlachové reflexy zanikají, je patrné výrazné snížení rychlosti vedení periferním nervem a známky denervace svalu na EMG vyšetření. U **myasthenia gravis** bývají postiženy proximální i distální svalové skupiny, slabost charakteristicky progreduje se záteží. Po opakované stimulaci při EMG vyšetření je patrný pokles potenciálů až jejich úplné vymizení, často jsou prokázány protilátky proti acetylcholinu. Řada vrozeně podmíněných stavů vede k myopatickému syndromu, manifestujícímu se v různých věkových kategoriích. Mezi hlavní primární **metabolické myopatie**, které přicházejí v úvahu při diferenciální diagnóze JDM/JPM, patří např. deficit myoadenylát deaminázy, glykogenózy, poruchy lipidového metabolismu a některé poruchy mitochondriálních enzymů. **Svalové dystrofie** jsou heterogenní sku-

pinou vrozených onemocnění, charakterizovaných progredující symetrickou svalovou slabostí s často velmi výraznou sérovou elevací sarkoplazmatických proteinů (CK, myoglobin). Nejčastějšími jednotkami jsou dystrofinopatie a pletencové myopatie. Cílené vyšetření řádně zpracovaného vzorku svalové biopsie je nezbytným základem pro stanovení diagnózy, jejíž přesná povaha může být v některých případech konfirmována genetickou analýzou.

Závěr

Na systémové onemocnění pojiva je třeba začít pomyšlet u všech nejasných, běžnými příčinami neobjasněných stavů obvykle s celkovými (konstitučními) potížemi, jako je nevěle, slabost, únava, teploty. Zejména u SLE bývají navíc přítomny projevy postižení různých orgánů. U JDM může být spektrum postižených systémů zúženo na pohybový aparát a kůži. Laboratorní nálezy nejsou samy o sobě diagnostické, u SLE bývá přítomna vysoká zánětlivá aktivita s diskrepancí mezi vysokou FW a nízkým CRP a různorodé hematologické a biochemické změny, u JDM mohou být výsledky krevních testů v normě, elevace svalových enzymů je zejména v začátku nemoci obvykle přítomna. Z imunologických testů má pro první orientaci význam zejména vyšetření antinukleárních protilátek, které jsou přítomny u většiny dětí s SLE.

Diagnostika a léčba těchto chorob u dětí a mladistvých patří do rukou zkušených odborníků v oboru dětské revmatologie na pracovišti, které má k dispozici kromě servisu specialistů v různých dalších pediatrických oborech i jednotku intenzivní péče s možností ventilační podpory starších dětí. Specializované vyšetření by mělo proběhnout co nejdříve, ještě před zahájením léčby, která může stanovení správné diagnózy ztížit.

Kontakty na dětské revmatology a pediatriy zabývající se dětskou revmatologií jsou uvedeny na webových stránkách: <http://www.vodrsport.cz/revma/>, případně na www.pediatric-rheumatology.printo.it, kde jsou k dispozici i informace o revmatických chorobách pro pacienty a rodiče.

doc. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 128 00 Praha 2
e-mail: dolezalova.pavla@vfn.cz

Literatura

1. Al-Abbad A, Cabral DA, Sanatani S et al. Echocardiography and pulmonary function testing in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 32–37.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344.
3. Buyon JP, Hieber R, Copel J et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1658–1666.
4. Cassidy J, Petty R. Systemic lupus erythematosus. In: *Textbook of pediatric rheumatology*, 4th Ed, WB Saunders 2001, pp 396–449.
5. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile dermatomyositis. In: *Textbook of pediatric rheumatology*, 3rd Ed, W.B.Saunders Company, 1995: 323–364.
6. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM et al in cooperation with the juvenile dermatomyositis disease activity collaborative study group: Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies II. The childhood myositis assessment scale (CMAS): A quantitative tool for the evaluation of muscle function. *Arthritis Rheum* 1999, Oct; 42(10): 2213–2219.
7. Nadorra RL, Landing BH. Pulmonary lesions in childhood onset systemic lupus erythematosus: analysis of 26 cases, and summary of literature. *Pediatric Pathology* 1987; 7: 1–18.
8. Pachman LM, Hayford JR et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: Clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998; 25: 1198–1204.
9. Reimers CD, Finkenstaedt MF. Muscle imaging in inflammatory myopathies. *Curr Op Rheumatol* 1997, 4: 475–485.
10. Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997, 23, 23: 619–653.
11. Silverman E. Systemic lupus erythematosus in children. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. *Oxford textbook of rheumatology*, 2nd Ed, Oxford University Press 1998.
12. Silverman ED. Neonatal lupus erythematosus. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Cassidy JT, Petty R (Ed), 2001: 450–458.
13. Targoff IN, Miller FW et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Op Rheumatol* 1997, 9: 527–535.

Neklidné dítě

J. Prekopová, Ch. Schweizerová

Některé děti svou zvýšenou dráždivostí, neposedností a rozjívěností dovádějí k zoufalství rodiče, učitele i svoje okolí. Neklid se u nich stává vývojovou poruchou, kterou je třeba brát vážně. Kniha vysvětluje příčiny hyperaktivity vrozené i získané, přináší poznatky z oblasti neurofyzologie i sociologie a seznamuje s možnostmi nápravy.

brož., 160 s., 225 Kč



Portál, s. r. o., Klapkova 2, 182 00 Praha 8, tel.: 283 028 111,
fax: 283 028 112, www.portal.cz, e-mail: naklad@portal.cz