

Sine syndróm pri systémovom lupus erythematosus (klinický a laboratórny)

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP^{1,2}, doc. MUDr. Martina Vašáková, PhD.²,
doc. Ing. Stanislava Blažičková, PhD.^{1,4}, MUDr. Alena Tuchyňová, PhD.¹

¹ Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

² Ústav fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, Univerzita Cyrila a Metoda, Piešťany

³ Pneumologická klinika Thomayerovej nemocnice FN, Praha

⁴ FZaS, Trnavská univerzita, Trnava

Systémový lupus erythematosus (SLE) je chronické zápalové ochorenie charakterizované pestrým klinickým obrazom a prítomnosťou autoprotílátok. U časti pacientov sa však môžeme stretnúť so situáciami, keď sú prítomné typické autoprotílátky pre SLE a chýbajú klinické prejavy ochorenia alebo naopak, keď má pacient typické klinické prejavy SLE a chýba prítomnosť antinukleárných protílátok. Iba pravidelné sledovanie jednotlivých klinických a imunologických prejavov ochorenia umožňuje včasné stanovenie diagnózy a následné začatie liečby.

Kľúčové slová: sine syndróm pri systémovom lupus erythematosus, klinický obraz, imunologické parametre.

Sine syndrome in systemic lupus erythematosus (clinical and immunological)

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease characterized by varied clinical picture and the presence of autoantibodies. In some patients, however, we encounter situations when there are present autoantibodies typical of SLE and no clinical signs of disease or vice versa, when the patient has a typical clinical course of disease and there is an absence of presence of antinuclear antibodies. Only the regular monitoring of clinical and immunological manifestations of the disease allows early diagnosis and subsequent initiation of treatment.

Key words: sine syndrome in systemic lupus erythematosus, clinical and immunological parameters.

Via pract., 2011, 8 (3): 136–138

Úvod

Systémový lupus erythematosus (SLE) je chronické zápalové ochorenie charakterizované pestrým klinickým obrazom a prítomnosťou autoprotílátok. Diagnostika ochorenia vyžaduje prítomnosť najmenej štyroch z jedenástich diagnostických kritérií (1). Napriek tomu sa aj pri tomto ochorení môžu vyskytnúť tzv. „sine syndrómy“, ktoré môžu byť klinické a laboratórne.

Klinické sine syndrómy pri SLE

V prvom prípade sa pri laboratórnom vyšetrení zistí **pozitivita antinukleárných protílátok (ANA) alebo protílátok proti ds-DNA**, ale **klinické prejavy SLE nemusia byť tak plne vyznačené, aby spĺňali diagnostické kritériá pre SLE**. V takom prípade je dôležité rozhodnutie, či pacienta len dlhodobo sledovať alebo ihneď začať imunosupresívnu liečbu.

Ako príklad uvádzame **prípád 20-ročnej pacientky**, u ktorej sa v úvode ochorenia zistil len minimálny močový nález so zvýšenou aktivitou močových enzýmov a prítomnosťou ANA protílátok v sére. Iné klinické prejavy poukazujúce na SLE neboli prítomné. Doplnili sme biopsiu obličiek a histologickým vyšetrením sa zistila

prítomnosť deponovaných imunokomplexov v glomeruloch. U pacientky sa stav hodnotil ako SLE a začala sa imunosupresívna liečba, pri ktorej vymizol močový nález. Ani pri dlhodobom sledovaní pacientky nedošlo v ďalšom priebehu ochorenia k objaveniu iných klinických prejavov SLE, ani k reaktivácii glomerulonefritídy. V laboratórnom obraze pretrváva len nízka pozitívita ANA protílátok (2).

Druhým príkladom je **pacient s 5-ročnou anamnézou opakovane zachytenej erytrocytúrie a proteinúrie**. Vo **veku 22 rokov** bol prijatý na internú kliniku pre rozvinutý nefrotický syndróm s neselektívnou proteinúriou a hematúriou. Iné klinické prejavy poukazujúce na SLE neboli prítomné. Histologickým vyšetrením sa zistila lupusová glomerulonefritída IV. typu s aktívnymi léziami. Vyšetrením autoprotílátok sa našla len izolovaná pozitívita antinukleárných protílátok. Na základe týchto nálezov bol stav hodnotený ako SLE s nefritídou. U pacienta sa začala pulzná liečba metylprednizolónom a cyklofosfamidom, neskôr s prechodom na azatioprin. Pri uvedenej liečbe došlo k navodeniu remisie základného ochorenia. Pacient je sledovaný 6 rokov, pričom počas tohto obdobia sa nezistila reaktivácia glomerulonefritídy ani

prítomnosť iných klinických či imunologických prejavov SLE.

Laboratórne sine syndrómy pri SLE

Druhú skupinu sine syndrómov **predstavujú pacienti s typickými klinickými príznakmi SLE**, u ktorých však **vyšetrenia ANA protílátok boli opakovane negatívne**. Uvádza sa, že približne 5% pacientov s diagnostikovaným SLE má laboratórne vyšetrenie ANA protílátok negatívne, ale pritom spĺňajú diagnostické kritériá pre SLE. ANA-negatívny SLE má častejšie kožné prejavy, fotosenzitivitu, vyššiu prevalenciu anti-Ro protílátok a anticytoplazmatických protílátok a nízky výskyt orgánových komplikácií ako postihnutie CNS alebo obličiek. Dokladom toho sú výsledky najväčšej publikovanej štúdie pacientov s ANA-negatívnym SLE (3), ktorá potvrdila častejší výskyt kožných prejavov a relatívne nižší výskyt artritídy, serozitídy, hematologických abnormalít a obličkového postihnutia (tabuľka 1).

Kaur (4) opísal **prípád 13-ročnej pacientky** so 4-mesačnou anamnézou erytému tváre a pálenia kože, ktoré sa zvyrazňovali po expozícii slnečnému žiareniu, ďalej artralgií, orálnych ulcerácií, padania vlasov a Raynaudovým fenoménom. U pacientky sa doplnila biopsia kože

Tabuľka 1. Výskyt klinických prejavov pri ANA negatívnych SLE (3).

Klinické prejavy	ANA negatívne N=66 (%)	ANA pozitívne N=107 (%)
„Motýľový“ exantém	60 (91)	65 (61)
Diskoidný LE	12 (18)	11 (10)
Fotosenzitivita	52 (79)	21 (20)
Raynaudov fenomén	11 (17)	31 (29)
Polyartritída	22 (33)	87 (81)
Serozitída	12 (18)	53 (50)
Cytopénia	17 (26)	75 (70)
Neuropsychiatrické prejavy	6 (10)	16 (15)
Proteinúria	8 (12)	45 (42)

a na základe histologického obrazu bol kožný nález verifikovaný ako lupusový. Vyšetrením laboratórných parametrov sa zistila prítomnosť reumatoidného faktora a anti-Ro protilátok. ANA a anti-dsDNA protilátky boli negatívne.

Výskyt orgánových komplikácií pri „seronegativnom“ SLE sa považuje za menej častý. Xie (5) opísal **prípád 30-ročnej tehotnej ženy**, u ktorej sa v druhom mesiaci tehotenstva objavil erytém na tvári, bolesti kĺbov, opuchy dolných končatín, močový nález, teploty a alopecia. Postupne sa manifestovali záchvaty kŕčov. Vyšetrené autoprotilátky (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-La, reumatoidný faktor, aCL, LA a anti-CCP) boli negatívne. Zložky komplementu C3 a C4 boli mierne znížené, v moči bola prítomná proteinúria 2,12 g/24 hod., pozitívny bol Coombsov test, prítomný bol malý perikardiálny a pleurálny výpotok, MRI vyšetrením mozgu sa zistili hyperintenzívne ložiská bielej hmoty. Stav bol hodnotený ako SLE s artritídou, erytémom na tvári, serozitídou, proteinúriou, encefalopatiou, lymfopéniou a hemolytickou anémiou. Pacientka sa liečila metylprednizolónom a cyklofosfamidom.

Podobne u **25-ročného pacienta** (6) s lupusovým exantémom, celkovými príznakmi („*flu-like sy*“), myalgiami, slabosťou svalov, cefaleou, poruchami zraku, zmenami na očnom pozadí a orálnymi ulceráciami sa histologicky verifikovala mierna mezangiálna glomerulonefritída (WHO IIA). Následne vyšetrené ANA, dsDNA, reumatoidný faktor a ENA protilátky v sére boli negatívne. Aj u tohto pacienta sa zaznamenal dobrý efekt kortikoterapie a imunosupresívnej liečby.

Sugisaki (7) publikoval **prípád 28-ročnej ženy** s febrilitami, erytémom na tvári, krčnou lymfadenopatiou, polyartritídou, progredujúcou proteinúriou, miernou leukopéniou, hypokomplementémiou, hraničnou pozitivitou anti-dsDNA protilátok, pozitivitou LA a vysokou pozitivitou anti-P protilátok. ANA protilátky vy-

šetrené imunofluorescenčne na Hep2 bunkách boli opakovane negatívne.

V ďalšej práci sa u **28-ročnej pacientky** krátko po štvrtom pôrode objavila hypertenzia, opuchy dolných končatín a na RTG hrudníka príznaky pľúcnej kongescie. V laboratórnem obraze bola prítomná anémia, vzostup urey a kreatinínu, v moči leukocyty, erytrocyty a proteínúria 3000 mg/dl, s postupnou progresiou na 12 g/24 hod. Vyšetrené autoprotilátky (ANA, dsDNA, ANCA) boli negatívne. Doplnilo sa bioptické vyšetrenie obličiek, na základe ktorého sa histologickým vyšetrením zistila difúzna proliferatívna glomerulonefritída. Následne podávaná parenterálna pulzná liečba metylprednizolónom a cyklofosfamidom, ktorá pokračovala perorálne podávaným prednizónom viedla k zlepšeniu stavu. V ďalšom priebehu ochorenia klesala proteinúria a objavila sa pozitívna ANA protilátok (8). Dá sa predpokladať, že negativita ANA protilátok bola spôsobená nízkou hladinou sérových imunoglobulínov v dôsledku masívnej proteinúrie. Obličková biopsia je diagnosticky dôležitá najmä v tých prípadoch, pri ktorých chýbajú iné klinické, biochemické a serologické prejavy poukazujúce na SLE.

Aj u **16-ročnej pacientky** (9) s ochrnutím tváre, rašom, alopeciou, orálnymi ulceráciami, proteinúriou 744 mg/24 hod. a histologicky verifikovanou mezangiálnou glomerulonefritídou a nešpecifikovanou leukocytoklastickou vaskulitídou bolo vyšetrenie na ANA protilátky opakovane negatívne. Prítomná bola pozitívna anti-Ro protilátok a hypokomplementémia. Až v ďalšom priebehu ochorenia sa objavila artritída, psychóza, pleuritída/perikarditída, lymfopénia a pozitívna ANA a dsDNA protilátok.

Caltic (10) opísal **prípád 13-ročného pacienta**, ktorý bol prijatý do nemocnice pre bolesti brucha, zvracanie a hematemézu. Pri prijatí sa zistili pretibiálny opuch dolných končatín s artritídou a petechiami okolo členkov, postihnutím obličiek,

stúpajúcim kreatinínom, hypoalbuminémiou, hypokomplementémiou, proteinúriou, hematúriou, serozitídou (pleurálny výpotok, ascites). Testy na vyšetrenie ANA, anti-dsDNA, ANCA a ACLA protilátok boli negatívne. Bioptickým vyšetrením sa diagnostikovala difúzna proliferatívna lupusová nefritída. Podľa klinického obrazu bola stanovená diagnóza SLE (artritída, serozitída, kožná vaskulitída, anémia s pozitívnym Coombsovým testom a hypokomplementémia). Napriek neprítomnosti autoprotilátok sa začala pulzná liečba metylprednizolónom, následne p.o. prednizónom. Po prechodnom zlepšení bol pacient rehospitalizovaný pre progredujúci ascites a pleurálny výpotok. Doplnila sa biopsia obličky s nálezom lupusovej nefritídy IV. typu. Pacientovi sa podávala pulzná liečba metylprednizolónom i.v. mesačne po dobu 6 mesiacov a p.o. cyklofosfamid, ktorý bol neskôr zmenený za azatioprin. Vyšetrované autoprotilátky boli negatívne.

Cobenas (11) publikoval **prípád 5-mesačného dievčatka** prijatého do nemocnice pre slabosť, bledosť, purpuru, trombocytopéniu a anémiu s diagnózou idiopatickej trombocytopenickej purpury a dobrým efektom prednizónu. Po prerušení liečby došlo k relapsu ochorenia, postupne s vývojom hepatosplenomegálie a pozitívneho Coombsovho testu. Pri reaktivácii ochorenia dostávala pulzy metylprednizolónu bez trvalej medikácie. Vo veku 22 mesiacov sa objavila hypokomplementémia, o mesiac sa objavila proteinúria 300 mg/dl, vo veku 26 mesiacov nefrotický syndróm s KVP 4,95 g/l. Bioptickým vyšetrením sa potvrdila membranózna glomerulonefritída. ANA i anti-dsDNA protilátky boli opakovane negatívne. Stav bol hodnotený ako ANA-negatívny SLE s nefritídou, hemolytickou anémiou a trombocytopéniou. V liečbe sa podávali pulzy metylprednizolónu a cyklofosfamidu, následne s prechodom na azatioprin.

Sharman (12) preferuje termín C1q nefropatie pred „seronegativna lupusová nefritída“. **V súbore 9 pacientov** s typickým histologickým obrazom lupusovej nefritídy a negatívnou serológiou sa v priebehu 6-ročného sledovania u žiadneho z nich neobjavili iné klinické ani serologické prejavy SLE.

Príčiny negatívnych laboratórných výsledkov laboratórných vyšetrení

Predpokladá sa viacero príčin „seronegativných“ SLE. Najčastejšou metódou na **vyšetrovanie ANA protilátok** je **nepriamy imunofluorescenčný test**. Dôležité pri tomto vyšetrení je **správne riedenie séra** (13). **Substráty** na detekciu ANA protilátok sa **líšia aj senzitivitou**. V skupine

76 pacientov so SLE s negatívnymi ANA protilátkami vyšetrenými na potkaních heparoch boli séra vyšetrené Elisa testom. Vo všetkých pôvodne ANA negatívnych sérach sa Elisa testom zistila zvýšená hladina anti-Ro/SSA protilátok a u takmer polovice pacientov aj anti-La/SSB protilátok. **Elisa test je 10 – 100-krát citlivejší než nepriama imunofluorescencia.** Pozitívna prítomnosť protilátok anti-Ro/SSA v gélovej difúzii sa pohybuje okolo 68% a testom Elisa sa zvyšuje na 92 – 100% (14). Imunologické testy na detekciu anti-dsDNA protilátok sa líšia medzi sebou špecifickosťou a senzitivitou. Z testov dnes najčastejšie používaných je nepriamy imunofluorescenčný test s použitím antigénu *Crithidia luciliae* a ELISA test s purifikovanou dsDNA (15).

Ďalšou možnou príčinou je **prítomnosť anti-ribosomálnych protilátok P (anti-P)**, ktoré **nie sú detegované bežnými testami.**

ANA môžu byť aj súčasťou imunokomplexov a preto **nie sú zachytené v sére.**

Aj **masívna proteinúria** môže byť **príčinou neprítomnosti ANA protilátok** v dôsledku strát močom (5). Asi 10% pôvodne ANA-negatívnych SLE sa v priebehu ochorenia približne do štyroch rokov stáva ANA pozitívnymi (16).

Záver

Diagnostika SLE pripomína skladačku puzzle. Vždy je potrebné postupné a dôsledné skladanie jednotlivých kúskov skladačky (klinických i labo-

ratórnych prejavov, ktoré sa postupne objavujú), pričom prítomnosť nefropatie môže byť jedným z dôležitých záchytných bodov pre diagnózu seronegatívneho SLE.

Pre všeobecného praktického lekára vplyva dôležitá úloha **monitorovať pacienta** s týmto systémovým ochorením, obzvlášť vtedy, ak je pacient už dlhodobo v plnej remisii a nechodí pravidelne k reumatológovi. Ďalej by sa mal v ambulanciách všeobecných praktických lekárov **vyšetrovať moč u zatiaľ diagnosticky nediferencovaných stavov**, čo by mohlo prispieť k včasnejšiemu zachyteniu pacientov s lupusovou nefritídou, ktorí nemajú typický klinický obraz SLE.

Literatúra

1. Tan EM, Cohne ES, Fries SF et al. The 1982 revised criteria for the classification systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
2. Žitňan D, Cebecauer L. Systémový lupus erythematosus. *Osveta Martin* 1973: 215.
3. Maddison PJ, Proust TT, Reichlin M. Serological findings in patients with „ANA negative“ systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1981; 87–94.
4. Kaur S, Thami GP. Antinuclear antibody-seronegative lupus erythematosus: revisited. *Indian J Pediatr* 2003; 70 (2): 185–186.
5. Xie Q, Liu Y, Yang N et al. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus in a case with pregnancy. *Rheumatol Int.* Published online: 13 April 2010.
6. Creamer P, Kirwan J. Seronegative systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1992; 21: 619–622.
7. Sugisaki K, Takeda I, Kanno T et al. An anti-nuclear antibody-negative patient with systemic lupus erythematosus

(SLE) accompanied with anti-ribosomal P antibody (anti-P). *Internal Medicine.* 2002; 41: 1047–1051.

8. Ozdemir FN, Eلسurer R, Akcay A et al. Seronegative systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 629–631.

9. Blaustein DA, Blaustein SA. Antinuclear antibody negative systemic lupus erythematosus presenting as bilateral facial paralysis. *J Rheumatol* 1998; 25: 798–800.

10. Caltic A, Demircin G, Bülbül M et al. An unusual of ANA negative systemic lupus erythematosus presented with vasculitis, long-standing serositis and full-house nephropathy. *Rheumatol Int.* Published online. 8 June 2010.

11. Cobenas CJ, Spizzirri FD. Membranous nephropathy and seronegative systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 202–203.

12. Sharman A, Furness P, Feehally J. Distinguishing C1q nephropathy from lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1420–1426.

13. Lukáč J, Cebecauer L. Autoprotilátky pri systémových autoimunitných chorobách. In: Systémové choroby spojivového tkaniva (systémové autoimunitné choroby). Eds. Jozef Lukáč a spol. PN print s.r.o. Piešťany 2010: 72–82.

14. Reichlin M. ANA negative systemic lupus erythematosus sera revisited serologically. *Lupus* 2000; 9: 116–119.

15. Atta AM, Pereira MM, Santiago M et al. Anti-dsDNA antibodies in Brazilian patients of mainly African descent with systemic lupus erythematosus: lack of association with lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 693–697.

16. Ahmed AR, Workman S. ANA-negative lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatology* 1983; 8: 369–377.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc. FRCP

Národný ústav reumatických chorôb
Nábrežie Ivana Krasku 4
921 12 Piešťany
rovensky,jozef@nurch.sk



Bulíková a kolektív: Medicína katastrof

Medicína katastrof je prvá slovenská edukačná publikácia, ktorá jediná svojho druhu na Slovensku rozoberá tematiku hromadných nešťastí a katastrof komplexne. Je členená do všeobecnej a špeciálnej časti s celkovým počtom 32 kapitol, ktoré sú doplnené literárnymi odkazmi. Jadrom všeobecnej časti sú kapitoly, v ktorých autori podrobne a vecne popisujú kompletný manažment nehody s hromadným postihnutím osôb, analyzujú organizáciu a riadenie činnosti na mieste zásahu, špecifikujú konkrétne úlohy jednotlivých zložiek IZS, pripravenosť nemocníc na hromadné nešťastie, reprofilizáciu činnosti centrálného prijímacieho oddelenia v prípade HN. Ďalšie kľúčové kapitoly opisujú hromadné nešťastia v doprave, priemyselné havárie, riziká masových zhromaždení, problematiku terorizmu. Špeciálna časť je určená medicínskemu zvládnutiu úrazov a poškodení spôsobených biologickými, rádioaktívnymi, chemickými látkami a ionizačným žiarením. Nechýbajú špecifiká detského veku, psychotraumatológia, zákony a vyhlášky, a terminologický slovník krízového riadenia. Kniha je primárne určená pre pregraduálne aj postgraduálne vzdelávanie lekárov urgentnej medicíny. Je koncipovaná tak, aby po nej siahli zdravotnícki záchranári, pracovníci operačných stredísk, študenti lekárskej fakulty, riadiaci pracovníci všetkých zložiek integrovaného záchranného systému (IZS). Ako teoretická opora pre situácie, ktoré nie sú bežné a každodenné, sa publikácia odporúča aj ostatným zdravotníckym pracovníkom.

Vydavateľstvo Osveta, 2011, 392 strán + 16 strán farebná príloha, ISBN 978-80-8063-361-5.

Objednávky: Písomne, telefonicky alebo emailom a v ktoromkoľvek kníhkupectve Vydavateľstva Osveta.

www.vydosveta.sk

