Léčba očních projevů imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění

Aneta Klímová, Petra Svozílková, Michaela Brichová, Eva Říhová, Pavlína Skalická, Jarmila Heissigerová

Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění nejčastěji postihují klouby, kůži, ledviny, plíce, mohou se manifestovat neurologickými a očními příznaky. Očním projevem imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění může být postižení spojivky (konjunktivitida), skléry a episkléry (skleritida a episkleritida), rohovky (keratitida), sítnice (retinitida), uveální tkáň, tedy duhovky, řasnatého tělesa a cévnatky (uveitida). Postiženo může být nejen oko, ale také zrakový nerv a periokulární tkáň – slzná žláza a měkké tkáně orbity. Oční projevy mohou být mírné i zrak ohrožující, někdy způsobují dyskomfort až bolest. Léčba lokální kapkami, periokulární injekcí či intravitreální aplikací léčiva do sklivce závisí na charakteru očního projevu a etiologii systémového onemocnění. V případě těžkého postižení spojeného s rizikem zhoršení vize je indikována systémová terapie, která je vedena ve spolupráci se specialistou v daném oboru.

Klíčová slova: imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění, oční projevy, imunosuprese, DMARDs, biologická terapie.

The therapy of ocular manifestations of immune mediated inflammatory diseases

Immune mediated inflammatory diseases cause impairment of joints, skin, kidneys, lungs or cause neurological and ocular symptoms. Ocular manifestation of immune mediated inflammatory diseases involves conjunctiva (conjunctivitis), sclera and episclera (scleritis and episcleritis), cornea (keratitis), retina (retinitis), uvea, which comprises iris, ciliary body and choroid (uveitis). Beside the eye, surrounding tissues may be affected – optic nerve, lacrimal gland and soft tissues of the orbit. The severity of ocular impairment may be variable, even sight threatening, sometimes cause discomfort or pain. Local therapy with eye drops, periocular injection or intravitreal application of therapeutics depends on type of ocular manifestation and etiology of systemic disease. In case of severe impairment with high risk of vision loss, the systemic therapy is indicated in cooperation with related specialist.

Key words: immune mediated inflammatory diseases, ocular impairment, immunosuppressive therapy, DMARDs, biologic therapy.

Imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění

Společným rysem skupiny chorob označované názvem imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění (IMID, immune mediated inflammatory diseases) je zánět, přestože etiologie u některých onemocnění není objasněna. Podle charakteru imunitní odpovědi se dělí na autoimunitní a autoinflamatorní.

Autoimunitní onemocnění vznikají dysregulací imunitního systému, kdy aktivace imunitních buněk namířená proti autoantigenům vede k poškození vlastní tkáně. Autoimunitní onemoc-

nění se dělí na orgánově specifická a systémová. U autoimunitních onemocnění mechanismy namířené proti zdravé tkáni vznikají v důsledku získané/adaptivní imunitní odpovědi. Mezi tato onemocnění patří například primární Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus či některé vaskulitidy.

Vedle autoimunitních onemocnění je definována skupina **autoinflamatorních onemocnění**, která jsou způsobena genetickými mutacemi v oblastech zapojených do regulace mechanismů vrozené imunity (1). U těchto onemocnění je známa genetická dispozice k nemoci a předpokládá

se, že spouštěcími mechanismy jsou environmentální faktory a infekce. Mezi tato onemocnění patří Behčetova choroba a Blau syndrom (juvenilní sarkoidóza). Zvažována je i skupina spondyloartritid, což podporuje fakt, že u těchto onemocnění nejsou identifikovány autoprotilátky, na rozdíl například od revmatoidní artritidy (2).

Sjögrenův syndrom

Nejčastějším očním projevem autoimunitních onemocnění je snížená produkce slz projevující se **syndromem suchého oka** s postižením rohovky a spojivky, tzv. **keratocon-**

conjunctivitis sicca (obr. 1). Prevalence Sjögrenova syndromu v populaci se udává 0,4 %, častěji jsou postiženy ženy (3). Kvalitu života snižuje vedle oční symptomatologie také výrazná únava. Je popisován vyšší výskyt B non-Hodgkinova lymfomu, který postihuje přibližně 5 % pacientů se Sjögrenovým syndromem (4).

Primární Sjögrenův syndrom je izolované postižení slzné a slinné žlázy. **Sekundární** Sjögrenův syndrom se vyskytuje v souvislosti se systémovými chorobami pojiva (kolagenózami) uvedenými v tabulce 1 (5).

Revmatoidní artritida

Největší skupinou pacientů se sekundárním Sjögrenovým syndromem jsou pacienti s revmatoidní artritidou. Chronické onemocnění postihuje klouby a šlachy, klouby jsou oteklé, bolestivé, typická je ranní ztuhlost (6). Diagnóza je stanovena na základě detekce protilátek proti revmatoidnímu faktoru a proti cyklickému citrulinovanému pepti-

Obr. 1. Keratoconjunctivitis sicca u pacienta s revmatoidní artritidou, po barvení fluorescenčním barvivem se zobrazuje vychytávání barviva na povrchu rohovky a spojivky

Tab. 1. Onemocnění asociovaná se sekundárním Sjögrenovým syndromem

■ revmatoidní artritida
■ systémový lupus erythematosus
■ polymyozitida
■ systémová sklerodermie
■ primární biliární cirhóza
■ autoimunitní hepatitida
■ primární sklerozující cholangitida

du (anti-CCP), na základě klinických známek artritidy (nejčastěji klouby rukou a zápěstí) a typických rentgenových změn. Séronegativní revmatoidní artritida bez laboratorního průkazu protilátek se vyskytuje přibližně u 15 až 25 % pacientů.

Mimokloubním projevem je oční postižení, které má přibližně 10–35 % pacientů s revmatoidní artritidou (4, 6). Kromě nejčastější keratoconjunctivitis sicca mohou mít pacienti periferní ztenčení rohovky (**periferní ulcerující keratitidu**, obr. 2), **skleritidu** nebo **episkleritidu**.

Léčba primárního Sjögrenova syndromu je lokální a převážně symptomatická, v klinických studiích nebyla prokázána účinnost systémové protizánětlivé terapie. Sekundární Sjögrenův syndrom vedle lokální oční terapie často vyžaduje systémovou léčbu (tab. 2).

Lokální oční terapie u Sjögrenova syndromu by měla být vedena oftalmologem, pravidelné kontroly jsou při stabilizaci nálezu 2x ročně. Frekvence aplikace zvlhčujících očních kapek (umělé slzy, lubrikancia) závisí na závažnosti nálezu a dyskomfortu pacienta, u mírných forem je dostačující 3 až 5x denně a na noc použití gelu či masti. Závažný stav vyžaduje kapání každých 30–60 minut, s výhodou je zde použití gelů. V případě těžkého postižení se tato léčba doplňuje aplikací kapek připravených z autologního séra, které mohou zlepšit dyskomfort, a dále suspenze 0,1% cyklosporinu aplikovaná 1x denně na noc. Doporučeno je používání kapek bez obsahu konzervačních látek.

Obr. 2. Periferní ulcerující keratitida u pacienta s revmatoidní artritidou

Uzávěry slzných cest kolagenními či silikonovými uzavěry jsou další možností léčby suchého oka. Předpokládá se, že prodlouží účinek aplikovaných kapek ve spojivkovém vaku, nicméně podle studií nejsou výsledky jednoznačné a vzácně mohou být zátky příčinou infekčních komplikací – dakryocystitidy (7).

Lokální léčba u periferní ulcerující keratitidy zahrnuje kromě lubrikancií širokospektrální antibiotika, v případě hrozící perforace či perforace rohovky se provádí transplantace amnia s resekci postižené spojivky. Periferní ulcerující keratitida a skleritida vždy vyžaduje nasazení či posílení systémové protizánětlivé terapie, lokální terapie je neúčinná.

Systémová léčba je multidisciplinární, vede na imunologem/revmatologem, oftalmologem, pneumologem, gynekologem a stomatologem. V léčbě extraglandulárního postižení u sekundárního Sjögrenova syndromu se využívají NSA, nicméně zásadní je použití **chorobu modifikujících antirevmatických léků (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs, tab. 3)** (4, 6). Termín „chorobu modifikující antirevmatické léky“ byl zaveden v souvislosti s revmatoidní artritidou, ale nyní je používán i pro jiné zánětlivé revmatické choroby. Tyto léky jsou pilířem léčby revmatických onemocnění. Jedná o heterogenní skupinu léků s různými biologickými vlastnostmi i mechanismy účinku, které jsou rozděleny do skupin konvenční syntetické (csDMARDs), cílené syntetické (tsDMARDs), biologické (bDMARDs) a biosimilární (bsDMARDs). Na rozdíl od NSA nemají přímý analgetický vliv, úči-

Tab. 2. Možnosti lokální oční a systémové terapie u revmatoidní artritidy

Lokální oční terapie	
lubrikancia (kapky, gely, masti)	
kortikoidy	
cyklosporin	
autologní sérové kapky 20% až 50%	
uzávěry slzných cest (silikonové nebo kolagenové)	
Systémová terapie	Indikace
NSA	systémové projevy, nejčastěji artralgie
DMARDs – konvenční	
hydroxychlorochin	systémové projevy (sicca, artralgie)
methotrexát	pokud je hydroxychlorochin neúčinný
kortikoidy	aktivní systémové onemocnění
DMARDs – biologická terapie	
baricitinib, inhibitory IL-6	pokud je ostatní léčba neúčinná

nek nastupuje s časovým odstupem, ale přetrvává po určitou dobu i po jejich vysazení. Největším omezením jsou vedlejší účinky léčby. Volba terapie závisí na aktivitě onemocnění a postižení orgánového systému. U mírných forem a v těhotenství je doporučován hydroxychlorochin pro relativně nezávažné nežádoucí účinky. Léčba aktivního onemocnění je obvykle zahájena **methotrexátem**, ev. v kombinaci s kortikoidy, při kontraindikaci se využívá **leflunomid** nebo **sulfasalazin**. Biologická léčba je podle klinických studií účinná v kombinaci s methotrexátem, např. tsDMARDs (baricitinib) nebo inhibitory IL-6.

Součástí léčby u pacientů s revmatoidní artritidou jsou stále systémové kortikoidy, určené zejména na překlenutí období do nástupu účinku DMARDs. Před plánovanou nitrooční operací u pacientů doporučujeme navýšit léčbu kortikoidy přibližně 3–7 dní před výkonem na dávku 0,3–0,5 mg/kg/den u prednisonu. Peroperačně lze podat metylprednizolon intravenózně, hydrokortizon intramuskulárně nebo kortikoid aplikovat lokálně (subkonjunktiválně, pod Tenonovu fascii či periokulárně). Po výkonu se perorální dávka snižuje dle klinického nálezu na dávku udržovací nebo se kortikoidy zcela vysadí (8).

Kortikoidy mají nízkou toxicitu, nicméně nežádoucí účinky se vyskytují často, a to v závislosti na druhu léčiva, dávce a délce podávání. Dlouhodobá léčba lokálními i systémovými kortikoidy má kataraktogenní účinky a u některých pacientů může zvýšit nitrooční tlak (steroidní glaukom). Při dlouhodobé kortikoterapii je nutné monitorovat nežádoucí účinky léčby. Vhodné jsou pravidelné krevní odběry (krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů, jaterní a ledvinné funkce, glykemie, ionty, cholesterol), vyšetření moči, kontroly krevního tlaku a také vyšetření denzitometrie pro riziko osteoporózy.

Spondyloartritidy

Jsou skupinou zánětlivých revmatických onemocnění, které mají řadu společných rysů, například častý nález positivity antigenu HLA B27, sakroilitida či spondylitida, periferní oligoartritida a časté mimoskeletální postižení, kam patří manifestace gastrointestinální, oční a kardiální. Největší skupinou je **ankylozující spondylitida**, dále **psoriatická artritida**, reaktivní artritida, enteropatická artritida u **idiopatických střevních zánětů** a nediferencované spondyloartritidy.

Tab. 3. Přehled „chorobu modifikujících antirevmatických léků“ (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) používaných v terapii autoimunitních onemocnění napříč obory

Lék	Mechanismus účinku
csDMARDs – konvenční syntetické	
antimalarika (chlorochin/hydroxychlorochin)	inhibice IL-1, indukce apoptózy zánětlivých buněk
sulfasalazin	suprese IL-1 a TNFα, indukce apoptózy zánětlivých buněk
methotrexát	antimetabolit – inhibice metabolismu purinu
leflunomid	inhibice syntézy pyrimidinu
cyklosporin A	kalcineurinový inhibitor
azathioprin	antimetabolit – inhibice metabolismu purinu
mykofenolát mofetil	antimetabolit – inhibice metabolismu purinu
cyklofosamid	alkylační cytostatikum
tsDMARDs – cílené syntetické	
tofacitinib	inhibitor Janus kinázy
baricitinib	inhibitor Janus kinázy
bDMARDs – biologické	
adalimumab	anti-TNF alfa
infliximab	
golimumab	
etanercept	
certolizumab	
anakinra/canakinumab	anti-IL1
gevokizumab	anti-IL2
daclizumab	
tocilizumab	anti-IL6
sarilumab	anti-IL17
secukinumab	
rituximab	anti-CD20
alemtuzumab	anti-CD52
interferon alfa 2a, 2b	interferony
pegylovaný interferon alfa 2b	
interferon beta	snižuje tvorbu imunoglobulinů a imunokomplexů
intravenózní imunoglobuliny	
abatacept	inhibuje aktivitu T lymfocytů

Ankylozující spondylitida má typický projev sakroiliitidy s charakteristickými rentgenovými změnami. Manifestuje se bolestí v zádech a ztuhlostí s omezeným rozvíjením páteře.

Léčba režimová i farmakologická je multidisciplinární, koordinována zpravidla revmatologem. Jsou využívány NSA, systémové kortikoidy jsou doporučeny pouze u mimokloubních projevů, ze syntetických DMARDs jsou v klinických studiích popsány pozitivní účinky pouze u sulfasalazinu. Z biologických DMARDs je ve studiích dokumentován účinek inhibitorů TNFα a inhibitorů IL-17 (6).

Akutní přední uveitida (obr. 3) je nejčastější oční manifestací u spondyloartritid, postihuje 25–30 % pacientů s ankylozující spondylitidou. Zánět typicky probíhá jednostranně, střídavě postihuje obě oči. Aktivita nitroočního zánětu nemusí korelovat s aktivitou celkového onemocnění. Oční postižení se manifestuje bolestí oka při akomodaci, zarudnutím spojivky, světloplachostí a zhoršením vize (9).

V akutní fázi zánětu se aplikují lokální **kortikoidy** (dexametazon) se silným účinkem v kapkách každých 30 minut, na noc 1% dexametazonová mast. Lokálně aplikované kortikoidy dobře pronikají do předního segmentu oka. Při zklidnění přední uveitidy prodlužujeme intervaly mezi dávkami a v průběhu několika týdnů je postupně vysazujeme.

Obr. 3. Zneokrouhlená zornice v důsledku srůstů duhovky s čočkou (zadní synechie) po proběhlé zadní uveitidě

Součástí léčby přední uveitidy jsou **mydriatika a cykloplegika**. Významně snižují dyskomfort pacienta tím, že uvolňují spasmus ciliárního svalu a sfinkteru zornice, dále také zabraňují tvorbě zadních synechií a snižují intenzitu zánětlivých projevů v přední komoře. Vhodný preparát se volí podle intenzity a délky trvání mydriázy. V akutní fázi u uveitidy s výraznou aktivitou zánětu je někdy nezbytná subkonjunktivální aplikace adrenokortikoidů k dosažení mydriázy a přerušení zadních synechií (0,2 ml dexametazonu + 0,2 ml adrenalinu + 0,2 ml kokainu), dexametazon snižuje aktivitu uveitidy. S opatrností indikujeme mydriatika u pacientů s kardiovaskulárními chorobami.

Při výrazné aktivitě uveitidy v začátku onemocnění doporučujeme podání perorálních NSA k posílení protizánětlivého účinku. Tyto léky jsou kontraindikovány u pacientů s chorobami gastrointestinálního traktu (eroze, ulcerace), mohou zhoršit renální funkce, zvýšit krvácivost a také zvyšují riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod.

U malé části pacientů akutní onemocnění přechází do chronické formy, která je téměř vždy komplikována kataraktou, sekundárním glaukomem a cystoidním makulárním edémem. V léčbě **chronické přední uveitidy** jsou podávány lokálně nejslabší kortikoidy, které snižují aktivitu onemocnění. U chronického zánětu je důležitá spolupráce s revmatologem, který indikuje či posiluje léčbu DMARDs na základě uveitidy nedostatečně reagující na lokální protizánětlivou terapii.

Dalšími očními projevy u spondyloartritid jsou episkleritida, méně často skleritida. **Episkleritida** je nejčastější oční manifestací nespecifických střevních zánětů. Episkleritida postihuje povrchové vrstvy, v léčbě jsou účinné chlazené umělé slzy, lokálně kortikoidy na 1 až 2 týdny, případně celkově NSA. U **skleritidy** je zánět lokalizován také v hlubších vrstvách a zpravidla vyžaduje systémovou terapii NSA, kortikoidy či DMARDs.

Sarkoidóza

Multisystémové granulomatózní onemocnění nejasné etiologie. Nejčastěji jsou postiženy plicce, lymfatické uzliny a kůže. Oční projevy jsou přítomné u 25 až 60 % pacientů, ve 30 % jsou oční příznaky první manifestací sarkoidózy. Nejčastěji probíhají chronicky, méně často akutně u systémové formy sarkoidózy. Oční projevy jsou pestré, granulomatózní přední uveitida, intermediální uveitida, zadní uveitida, vaskulitida či

panuveitida, u některých pacientů jsou přítomny granulomy spojivky a postižení slzné žlázy.

Diagnóza je nejčastěji stanovena na základě typických očních projevů, v případě granulomů na spojivce je možné provést biopsii. Plicní vyšetření potvrdí diagnózu sarkoidózy z nálezů granulomů z biopsie plic či mediastinálních lymfatických uzlin. Častým nálezem u pacientů se sarkoidózou je bilaterální hilová lymfadenopatie.

Léčba lokálními kortikoidy a mydriatiky je většinou dostačující u přední uveitidy, v případě zadní uveitidy jsou indikovány systémové kortikoidy, případně v kombinaci s methotrexátem či azathioprinem (8).

Juvenilní idiopatická artritida

Onemocnění postihuje děti a mladistvé do 16 let věku. Dívky jsou postiženy 4x častěji než chlapci. Chronické onemocnění postihující klouby je často asociováno s **chronickou přední uveitidou**. Aktivita uveitidy nemusí korelovat s aktivitou celkového onemocnění. Přední uveitida často probíhá asymptomaticky na bledém oku. Postižení je většinou oboustranné, často asymetrické. Pokles vízu bývá v důsledku komplikací: ukládání vápenatých solí v rohovce (**zonulární keratopatie**), srůsty duhovky s čočkou (**zadní synechie**), katarakta, sekundární glaukom, cystoidní makulární edém sítnice, vzácněji **edém papily zrakového nervu**.

Lokální léčba využívá nejslabší kortikoidy, které snižují zánět. Volba preparátu závisí na protizánětlivém účinku a průniku do přední komory (tabulka 4), četnost aplikace na typu a intenzitě zánětu (9). Součástí léčby jsou mydriatika.

Celková léčba je vedena dětským revmatologem. Z oční indikace je systémová léčba indikována při přední uveitidě nereagující na lokální terapii a/nebo při komplikacích uveitidy. Lékem volby je methotrexát, dále mykofenolát mofetil, velmi dobré zkušenosti jsou s léky ze skupiny anti-TNF alfa, zejména adalimumabem (10, 11).

Tab. 4. Kortikoidy pro lokální terapii

	protizánětlivý efekt	průnik do přední komory
fluorometolon	1	1
prednizolon	4	3 až 4
hydrokortizon	1	4
dexametazon	26	2 až 3

Roztroušená skleróza mozkomíšni

Toto autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému způsobuje demyelinizaci mozku, zrakového nervu a míchy a vede postupně ke ztrátě axonů a neurologickému deficitu. Očními projevy roztroušené sklerózy mozkomíšni (RS) jsou neuritida zrakového nervu nebo uveitida. U některých pacientů jsou přítomny kmenové neurologické příznaky, nystagmus nebo diplopie. Oční projevy mohou být první manifestací onemocnění, proto je důležitá anamnéza případných senzitivních, motorických a senzorických deficitů. V případě podezření na diagnózu RS je pacient odeslán na neurologické vyšetření včetně provedení magnetické rezonance mozku a míchy.

Neuritida zrakového nervu je u pacientů s RS nejčastěji retrobulbární (obr. 4), kdy se demyelinizační plaka nachází za odstupem zrakového nervu z oka. V klinickém obraze dominuje porucha centrálního vidění, porucha barvocitu a kontrastní citlivosti, může být přítomna bolest za okem při pohybu oka způsobená napínáním pochev zrakového nervu edémem v okolí plak. Oftalmolog zjišťuje poruchu zornicových reakcí.

Léčba je vedena ve spolupráci s neurologem, který indikuje systémovou terapii (kor-

Obr. 4. Atrofie terče zrakového nervu a výpady zorného pole na perimetru u pacienta s RS po proběhlé retrobulbární neuritidě zrakového nervu vlevo

tikoidy, DMARDs: interferon beta, glatiramer acetát, natalizumab, mitoxantron, teriflunomid, azathioprin, cyklofosfamid, methotrexát). Ataka retrobulbární neuritidy vyžaduje pulzy metylprednisolonu v celkové dávce 3 až 5 g (10, 12).

Uveitida se vyskytuje u pacientů s RS 10× častěji než u běžné populace. Uveitida může být *zadní* s projevy vaskulitidy na sítnici (obr. 5), *intermediální* s nálezem ve sklivci nebo *přední* (postihující duhovku). V léčbě přední uveitidy se uplatňují lokální kortikoidy a mydriatika, které pronikají zejména do přední komory. U ostatních typů uveitid je indikována systémová terapie, v úvodu nejčastěji kortikoidy, dále léčba DMARDs vedená neurologem.

Obr. 5. Vaskulitida s krvácením do sklivce u pacienta s RS

Obr. 6. Edém terče zrakového nervu u pacienta s temporální arteriitidou, na perimetru jsou zbytky zorného pole temporálně

Temporální arteriitida (arteriitická přední ischemie optického nervu, obrovskobuněčná arteriitida, Hortonova nemoc)

Systémová vaskulitida postihuje středně velké až velké arterie, zvláště a. temporalis superficialis, a. ophthalmica, aa. ciliares posteriores a proximální část a. vertebralis. Onemocnění postihuje větší osoby starší 50 let věku. Celkové příznaky jsou bolesti hlavy, bolesti při žvýkání, únava, hubnutí, bolest svalů a kloubů, deprese, horečka, noční pocení, z očních příznaků je to náhlý a výrazný, většinou jednostranný pokles vidění. Při klinickém vyšetření nacházíme edém papily zrakového nervu v důsledku okluze zadních ciliárních arterií (obr. 6), a také zduřelou, bolestivou a tortuózní a. temporalis superficialis a vysoké zánětlivé parametry včetně sedimentace erytrocytů, která je snadno dostupným diagnostickým testem. V současné době se biopsie a. temporalis nahrazuje ultrazvukovým vyšetřením, které prokazuje zánětlivé zduření stěny arterie.

Intravenózní léčba metylprednisolonem by měla být zahájena co nejdříve pro rychlé ireverzibilní zhoršování vize a vzhledem k možným život ohrožujícím kardiovaskulárním komplikacím. Léčba nízkými dávkami kortikoidů je často celoživotní, někdy v kombinaci s methotrexátem, což umožňuje snížit dávku kortikoidů. Z biologických léků je účinný tocilizumab (6). Vedle celoživotní monitorace sedimentace erytrocytů je nutné pravidelně sledovat možné nežádoucí účinky léčby (13, 14, 15).

Příbuzným onemocněním je **polymyalgia rheumatica**, pro kterou je typická ztuhlost a bolest krku a ramen, 30 % pacientů má zároveň velkobuněčnou arteriitidu. Očními projevy je nejčastěji skleritida a uveitida (16).

Granulomatóza s polyartritidou

Klinická jednotka patří mezi ANCA asociované vaskulitidy je vzácná rychle progredující vaskulitida s tvorbou nekrotizujících granulomů. Nejčastěji se onemocnění projevuje poškozením horních cest dýchacích (sinusitida), plic a ledvin. Oční manifestace je u 30 % pacientů, nejčastěji je poškozena skléra (**skleritida**), rohovka (**keratitida/sklerokeratitida**), granulomy mohou utlačovat struktury v **orbítě**, může být přítomna vaskulitida retinálních cév. Skleritida je velmi bolestivá, při těžkém průběhu je komplikována cystoidním

makulárním edémem sítnice. U některých pacientů jsou přítomny granulomatózní masy v orbítě, které mohou vést k omezené pohyblivosti bulbů a k diplopii, nebo utlačovat struktury orbity včetně zrakového nervu, nezřídka je přítomen nepohyblivý bulbus. Pacienti mají pozitivní ANCA protilátky.

Léčba je vedena ve spolupráci s ošetřujícím lékařem (nefrolog, pneumolog, imunolog, otolaryngolog). Lokální léčba je málo účinná, při aktivitě onemocnění je vyžadována agresivní imunosupresivní léčba. Kortikoidy spolu s cyklofosfamidem podávané v pulzním režimu jsou lékem volby v indukční fázi a při velkém relapsu onemocnění. Útočné dávky se snižují podle klinických projevů zánětu, udržovací dávka je ponechána dlouhodobě. V udržovací fázi je účinná kombinace kortikoidů s rituximabem, azathioprinem nebo methotrexátem. Bez léčby nemocní umírají do 2 let na renální selhání (10). Relapsy se objevují až u 50 % nemocných (6).

Systémový lupus erythematoses

Systémové onemocnění charakterizované hyperaktivitou B lymfocytů s nadprodukcí orgánově nespecifických protilátek. Onemocnění má širokou škálu klinických projevů: poškození ledvin, kloubů, kůže (motýlovitý exantém v oblasti čela), centrálního nervového systému (CNS), plic, kardiovaskulárního systému či gastrointestinálního traktu. Oko je poškozeno asi v 1/3 případů, nejčastějším projevem je **sekundární Sjögrenův syndrom** a **retinopatie** (vratovitá ložiska, hemoragie, nepravidelný kalibr cév, obr. 7), poškození může být zrakový nerv (neuritida i ischemická neuropatie), rohovka (periferní ztenčení – periferní ulcerující keratitida) nebo skléra (skleritida). Základem diagnostiky je detekce protilátek: ANA, dsDNA, ENA, ANCA, vyšetření komplementu.

Pacienti jsou v péči revmatologa nebo nefrologa. Mírné formy nebo remitující onemocnění může být ponecháno bez léčby. V léčbě se uplatňují NSA a DMARDs (antimalarika – hydroxychloro-

Obr. 7. Retinopatie u pacienta se SLE

rochin, imunosupresiva: methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, u těžké glomerulonefritidy a závažných orgánových komplikací cyklofosfamid), dále kortikoidy a intravenózní imunoglobuliny. Léčba intravenózními imunoglobuliny (IVIg) se používá u orgánových komplikací a u vaskulitidy, předpokládá se, že snižují tvorbu imunoglobulinů a počet imunokomplexů, přesto není mechanismus účinku přesně znám. Výhodou IVIg je, že na rozdíl od kortikoidů a imunosupresiv nesnižují imunitu a mají významně nižší riziko infekčních komplikací (10, 17). Z biologických DMARDs jsou využívány monoklonální protilátky proti B lymfocytům – belimumab a rituximab (6).

Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom (VKH syndrom)

Závažná oboustranná granulomatózní panuveitida projevující se multifokálním serózním odchlípením sítnice, edémem papily zrakového nervu a zkalením sklivce (vitritidou). Extraokulární příznaky jsou bolesti hlavy, závrat, meningeální dráždivost, porucha sluchu, polióza (bílé okrsky vlasů nebo řas), vilitigo. V prodromální fázi mají pacienti chřipkové příznaky. Kombinované postižení oka, ucha, kůže a CNS představuje kompletní VKH syndrom. Nejčastěji jsou postiženi Asiaté, Hispánci a Indiáni. V našem geografickém pásmu se častěji setkáváme s neurologickým postižením a zadní uveitidou – nekompletní (Haradův) syndrom (obr. 8). Předpokládá se autoimunitní reakce proti tkáním obsahujícím melanocyty – oči, vnitřní ucho, kůže, vlasy, meningy. Diagnóza je klinická, pokud jsou splněny 3 ze 4 příznaků: 1. bilaterální přední uveitida, 2. zadní uveitida, 3. neurologické příznaky, 4. kožní příznaky.

Prognóza vidění je dobrá, pokud je agresivní léčba v akutní fázi zahájena včas. Zpočátku jsou aplikovány pulzy metylprednizolonu, následná imunosupresivní, ev. biologická terapie je dlouhodobá (18).

Relabující polychondritida

Vzácné multiorgánové onemocnění, postižující tkáň s vysokým obsahem proteoglykanů a chrupavku, zejména v ušním boltci, nosní chrupavku, tracheobronchiální strom a pojivovou tkáň srdce. V klinickém obraze je bolestivé zduření a deformity ušního boltce, život ohrožující je postižení dýchacího systému a srdce. Je často asociována s jinými revmatologickými

chorobami. Diagnóza je stanovena na základě klinického nálezu.

Oční manifestace je u 60 % pacientů, nicméně často jen mírného stupně. Nejčastěji se vyskytuje vaskulitida sítnicových cév, postižení rohovky, uveitida, postižení sklery či episklery (skleritida/episkleritida).

Léčba závisí na klinickém obraze, tíži zánětu a orgánové manifestaci. U mírných forem využíváme NSA, u ostatních postupně kortikoidy a DMARDs umožňující snížit dávky kortikoidů (methotrexát, azathioprin, cyklosporin A, leflunomid, mykofenolát mofetil, cyklofosfamid). Biologická terapie v čele s inhibitory TNFα (zejména adalimumab), dále tocilizumab, anakinra, rituximab a abatacept (19).

Tubulointersticiální nefritida a uveitida (TINU syndrom)

Vzácné okulorenální onemocnění, v etiologii se předpokládají imunitní mechanismy, které mohou být vyvolány léky nebo infekcí, zároveň byly identifikovány haplotypy asociované s onemocněním. Většinou postihuje mladistvé kolem 15 let věku. V klinickém nálezu je přítomna většinou oboustranná mírná chronická negranulomatózní přední uveitida projevující se spojivkovou injekcí, bolestí a zhoršením vize. Z celkových příznaků se vyskytuje horečka, hubnutí, myalgie, artralgie, vyrážka. Laboratorní vyšetření prokáže zvýšené hodnoty sérového kreatininu a zvýšenou hodnotu β-2 mikroglobulinu v moči, může být přítomna proteinurie, hematurie, pyurie, glykosurie. Akutní renální selhání může být přítomno u 10 až 15 % pacientů. Lokální oční terapie zahrnuje kortikoidy a mydriatika, celková léčba kortikoidy je vedena pediatrem a má vysokou úspěšnost (20).

Morbus Behçet

Je systémová okluzivní vaskulitida postižující typicky muže z oblasti Středozezemního moře či ze Středního a Dálného východu. Etiologie je nejasná, je známá asociace s antigenem HLA B5 či HLA B51. Diagnóza je klinická, pacienti mají afy v dutině ústní, ulcerace na genitálu, nitrooční zánět, kožní léze nebo pozitivní test patergie. Oční projevy jsou přední uveitida, buněčné zkalení sklivce (vitritida) nebo okluzivní vaskulitida.

V léčbě přední uveitidy se uplatňují lokální kortikoidy, v léčbě zadního segmentu je indikována kombinovaná imunosuprese (8).

Komplikace nitroočních zánětů

Katarakta a glaukom jsou nejčastějšími komplikacemi nitroočních zánětů. U zánětů s vysokou aktivitou a chronických zánětů se vyskytují téměř u všech pacientů. Katarakta vyžaduje operační řešení a provádí se 2–3 měsíce po zklidnění zánětu. Glaukom je zpočátku léčen farmakologicky, z anti-glaukomatik jsou lékem volby lokální betablokátory nebo analoga prostaglandinů, případně inhibitory karboanhydrázy. Pokud není nitrooční tlak kompenzován lokální terapií, je doporučena antiglaukomová filtrační operace. Závažnou komplikací je **cystoidní makulární edém**, což je edém v centrální oblasti sítnice v důsledku protražovaného průběhu nitroočního zánětu zhoršující centrální zrakovou ostrost. Chronický edém v makule (trvající déle než 6 měsíců) způsobuje ireverzibilní změny na sítnici s trvalým zhoršením vize. V časných fázích v léčbě používáme lokálně NSA (diklofenak, bromfenak nebo nepafenak). Pokud je oční nález bez aktivity zánětu, jsou dobré zkušenosti s kombinací lokálních NSA se systémově podávaným lékem obsahujícím **escin**.

Obr. 8. Barevná fotografie a autofluorescence sítnice na levém oku zobrazují ohraničení serózního odchlípení sítnice, které se lépe zobrazuje na řezu z optické koherenční tomografie

U rezistentních edémů je indikována **kortikoterapie**, metodou volby jsou intravenózní pulzy metylprednizolonu, periokulární injekce nebo nitrooční aplikace. Pro periokulární podání (parabulární či subtenonská injekce) volíme betametazon (rychlý nástup), metylprednizolon nebo triamcinolon (pozdější nástup účinku), k nitrooční aplikaci pak implantát s dexametazonem.

Pokud volíme systémovou kortikoterapii, většinou zahájíme léčbu třemi pulzy metylpred-

nisolonu v dávce až 1 g/den, pokud je pacient toleruje z hlediska celkového zdravotního stavu. Poté je možné pacienta převést na perorální léčbu, nejčastěji je používán prednison v úvodní dávce 0,5–1,0 mg/kg/den s postupnou detakcí dle klinického nálezu a celkového zdravotního stavu, udržovací denní dávka bývá 5–10 mg prednisonu. Perorální kortikoidy je možné vysadit, pokud je oční nález stabilizován po dobu 2–3 měsíců.

Závěr

Léčba očních projevů imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění je pestrá a někdy svízelná. Systémová terapie, kterou indikuje oftalmolog, ovlivňuje také další projevy celkového onemocnění, proto je důležitá dobrá mezioborová spolupráce se specialisty z ostatních oborů. Stále se vyvíjející možnosti biologické terapie jsou pro pacienty nadějí na zlepšení zrakové ostrosti a kvality života.

LITERATURA

1. Lee RW, Nicholson LB, Sen HN, Chan CC, Wei L, Nussenblatt RB, Dick AD. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol* 2014; 36(5): 581–594.
2. Generali E, Bose T, Selmi C, Voncken JW, Damoiseaux JGMC. Nature versus nurture in the spectrum of rheumatic diseases: Classification of spondyloarthritis as autoimmune or autoinflammatory. *Autoimmun Rev* 2018; 17(9): 935–941.
3. Westhoff G, Zink A. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome. *Z Rheumatol* 2010; 69(1): 41–49.
4. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(20): 354–361.
5. Citirik M, Berker N, Kacar S, Kekilli M. Ocular findings in patients with autoimmune liver disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20(6): 438–442.
6. Pavelka K, Vencovský J, Horák P. *Revmatologie*, 2. aktualizované a rozšířené vydání, Maxdorf 2018.
7. Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Ophthalmol* 2018 [v tisku].
8. Svozílková P, et al. Diagnostika a léčba očních zánětů, 2. vydání, Praha: Maxdorf Jessenius 2016.
9. Klímová A, Heissigerová J, Říhová E, Brichová M, Svozílková P. Léčba uveitid. *Remedia* 2018; 28: 78–82.
10. Heissigerová J, a kol. *Oftalmologie*. Maxdorf 2018.
11. Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(6): 338–348.
12. Diblík P. Oční problémy u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Zdravotnictví a medicína* 2012.
13. Buttgeriet F, DeJaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA*. 2016; 315(22): 2442–2458.
14. Kuthan P, Diblík P, Sklenka P, Klímová A. Temporální arteriitida – akutní onemocnění vyžadující neodkladnou péči. *Neurol praxi* 2011; 12(3): 160–163.
15. Kuchynka P, a kol. *Oční lékařství* (2. vydání), Grada 2016; 936 s.
16. Faez S, Lobo AM, Unizony SH, Stone JH, Papaliodis GN, Sobrin L. Ocular inflammatory disease in patients with polymyalgia rheumatica: A case series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2016; 35(1): 251–258.
17. Ali M, Firoz CK, Jabir NR, Rehan M, Khan MS, Tabrez S. An insight on the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2018; 18(2): 110–123.
18. O'Keefe GA, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(1): 1–25.
19. Rednic S, Damian L, Talarico R, et al. Relapsing polychondritis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018; 4(Suppl1).
20. Okafor LO, Hewins P, Murray PI, Denniston AK. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 128.