

pulzy methylprednisolonu 500–1 000 mg/den, tři po sobě jsou dny, poté p. o. prednisonu v dávce 1 mg/kg/den. Po poklesu zánětlivých parametrů a ústupu reverzibilních příznaků (po 2–4 týdnech) je vhodné iniciovat pozvolné snižování v průběhu 8–12 týdnů (25).

U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu dosud neexistuje jasný doporučený postup. Onkologická doporučení ASCO zmiňují pouze možné podání infliximabu (5). Dle našich zkušeností z léčby neonkologických pacientů bychom volili přidání metotrexátu v dávce 7,5–20 mg/týden, případně tocilizumabu v dávce 162 mg s. c. 1× týdně (27).

4. Myozitida (s možným současným výskytem myastenie gravis nebo myokarditidy)

Myozitida vykazuje vyšší mortalitu v porovnání s idiopatickými zánětlivými myopatiemi (20 % ve srovnání s < 10 %) z důvodu časté asociace s myokarditidou (2). K rozvoji subjektivních obtíží dochází poměrně rychle, přibližně do jednoho měsíce od zahájení léčby ICI. Projevuje se proximální svalovou slabostí, myalgiemi a bulbárními symptomy (dysfagií, dysfonií, dysartrií). Kožní projevy typické pro dermatomyozitidu se vyskytují zřídka. Typická je elevace CK a myoglobinu. Pro myozitidy specifické a s myozitidou asociované protilátky jsou ve většině případů negativní (2, 28, 29).

Při rozvoji myozitidy je v první řadě nutno přerušit léčbu ICI. Úvodní léčbou jsou systémové glukokortikoidy, p. o. prednison 0,5–1 mg/kg/den. Těžké nebo život ohrožující stavy (výrazná svalová slabost omezující mobilitu pacienta, kardiální postižení, postižení dýchacích svalů, dysfagie) se řeší podáním i. v. pulzů methylprednisolonu v dávce 0,5–1 g/den po dobu 3–5 dnů, poté je nutno přejít na p. o. prednison v dávce 1 mg/kg/den. Po zlepšení svalové síly, zmírnění svalových bolestí (dle CTCAE klasifikačního systému odpovídá tíži postižení grade 1), lze medikaci pozvolně snižovat v průběhu 4–6 týdnů (2, 6). U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu je indikován mykofenolát mofetil 1–1,5 g 2× denně, metorexát 7,5–20 mg/týden nebo azathioprin 2–3 mg/kg/den. Těžké nebo život ohrožující stavy vyžadují podání intravenózních imunoglobulinů, a to v dávce 2 g/kg v průběhu 2–5 dnů, nebo provedení plazmaferézy (2, 5, 6, 25). Zpětné nasazení ICI je

možné po dosažení grade 1 a zároveň vysazení imunosuprese (5).

Myastenie gravis (MG)

Prevalence MG je udávaná 15 % dle databáze ICSR (Individual Case Safety Reports Database) (15). Může se projevovat ptózou víček, diplopií, bulbárními symptomy (dysfagií, dysfonií, dysartrií) a abnormálním předklonem hlavy způsobeným slabostí extenzorů krku (tzv. dropped head syndrome). Laboratorně bývají často pozitivní protilátky proti acetylcholinovému receptoru (2, 19). V diagnostice MG se využívají elektrodiagnostické studie, a to repetitivní stimulace motorického nervu a vyšetření nervosvalového jitteru metodou elektromyografie jednotlivého vlákna (30).

Asymptomatický nebo lehký průběh (grade 1) nevyžaduje terapeutický zásah (10). V případě středně závažných symptomů (grade 2) je nutné dočasné přerušení ICI. Terapie se zahajuje podáním p. o. pyridostigminu v dávce 30 mg 3× denně s postupným navýšením až na 120 mg 4× denně za současného podávání p. o. prednisonu v dávce 1–1,5 mg/kg/den. V případě závažných projevů (grade 3–4) je nutné trvalé vysazení ICI, pokračování v podávání p. o. GK a současně zahájit podávání intravenózních imunoglobulinů 2 g/kg, rozložených do pěti dnů nebo zahájení plazmaferézy (5). Ve všech případech je nutná spolupráce s neurologem.

Myokarditida

Prevalence dle databáze ICSR je udávaná 16 % (15). Klinické projevy zahrnují dušnost, palpitace, bolesti na hrudi či synkopu (2). Možný je také fulminantní průběh (31). Tíži kardiálního postižení lze rozdělit dle ASCO (5) do čtyř stupňů. Grade 1: elevace troponinu a NTproBNP, abnormální EKG. Grade 2: abnormální skriningové testy (EKG, ECHO srdce) a zároveň mírné symptomy. Grade 3: středně závažné abnormality na EKG, ECHO srdce, nebo subjektivní obtíže přítomné při mírné fyzické aktivitě. Grade 4: středně závažná až závažná kardiální dekompenzace, nutnost i. v. medikace nebo intervenčního zákroku, život ohrožující stav (5). Laboratorně bývá zvýšený troponin, srdeční frakce kreatinínázy a NTproBNP. EKG může ukázat abnormality kondukčního systému a změny ST úseku. Rtg srdce a plic zase

možné rozšíření srdečního stínu. Tato vyšetření by měla být vždy doplněna o ECHO srdce a případně i magnetickou rezonanci srdce (2, 15). Provedení endomyokardiální biopsie je na zvážení v případě závažných obtíží v rámci vyloučení jiných příčin myokarditidy (6).

V terapii stadia 1 je na místě dočasné přerušení ICI. Stadium 2 a těžší postižení již vyžaduje jejich úplné vysazení. V každém případě je nutná konzultace kardiologického pracoviště a transfer pacienta na jednotku intenzivní péče s telemetrickým monitorováním EKG. Iniciálně se podávají vysokodávkované GK v závislosti na tíži symptomů, a to prednison p. o. 1–2 mg/kg (grade 1–2), nebo i. v. pulzy methylprednisolonu 1 g/den po dobu 3–5 dnů (grade 3–4) s následným přechodem na p. o. GK. Pokud po úvodní dávce GK nedojde do 24 hodin ke zlepšení stavu, je na místě přidání dalšího imunosupresiva. Lze volit antithymocytární globulin i. v. infliximab v dávce 5 mg/kg, intravenózní imunoglobuliny v celkové dávce 2 g/kg nebo p. o. mycofenolát mofetil 0,5–1 g každých 12 hodin. Užití abataceptu by přicházelo v úvahu pouze u těžkého, život ohrožujícího stavu (2, 6). V jednom kazuistickém sdělení francouzských autorů byl abatacept podán u refrakterní myokarditidy nereagující na léčbu i. v. pulzy GK ani na plazmaferézu (12).

5. Sicca syndrom

Sicca syndrom vzniká mnohdy náhle. Jeho nejčastějším projevem je suchost v dutině ústní, méně častým suchost očí. Nezvyklým symptomem je parotitida. Extraglandulární projevy, dle kazuistických sdělení, mohou zahrnovat senzickou mononeuropatii či kryoglobulinemickou vaskulitidu (2, 32–35).

Prvním krokem v diagnostice je objektivizace postižení slinných žláz pomocí přímé a nepřímé sialometrie a očního postižení pomocí Schirmerova testu (25). Protilátky ANA, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, revmatoidní faktor bývají většinou negativní (18). Ultrazvukovým vyšetřením slinných žláz lze prokázat hypo/anekogenní léze nacházející se difúzně v parenchymu slinné žlázy. Tento nálezný je shodný jako u Sjörgenova syndromu (18, 36). V biopstickém vyšetření slinné žlázy a následném histologickém vyšetření je patrná fokální periduktální sialadenitida (obraz připomínající Sjörgenův syndrom), atrofie, fibróza a destrukce acinů (obraz odlišný od Sjörgenova syndromu).