

mu) a predominantně T-buněčný CD4+ infiltrát (obraz odlišný od Sjögrenova syndromu, kde převládá B-buněčný infiltrát) (34).

V terapii mírných projevů xerostomie se využívá substituce slin nebo stimulace slin žvýkáním, případně systémová stimulace slin pilokarpinem. Projevy xeroftalmie lze řešit aplikací umělých slz, obturací slzných kanálků, silikonovou zátkou, kauterizací či nošením terapeutických sklerálních kontaktních čoček (25). Středně závažné/závažné projevy (grade 2–3) vyžadují přerušeni léčby ICI a současně nasazení p.o. prednisonu v dávce 20–40 mg/den po dobu 2–3 týdnů. Následně snižování prednisonu je pozvolné, a to v průběhu 4–6 týdnů (2, 37).

Použití csDMARD odborná literatura zatím nezmiňuje (2). V kazuistickém sdělení u pacienta se senzickou neuronopatií byl použit i.v. cyklofosamid a následně i.v. rituximab 4 × 375 mg/m² za současného podávání p.o. prednisonu v dávce 60 mg/den s dobrým efektem (38). Vhodné jsou pravidelné kontroly stomatologem, pravidelná dentální hygiena a léčba případného sooru (2, 25, 32, 34, 35).

6. Vaskulitida

Nejčastěji je popisována asociace s anti-PD1. V etiopatogenezi vaskulitidy velkých a středních cév je zvažována role snížené exprese PD1/PDL1 v cévní stěně. Mezi nejčastěji se vyskytující klinicko-patologické jednotky s postižením velkých cév patří obrovskobuněčná arteriitida a aortitida, s postižením středních cév pak primární angiitida CNS. Z dalších, méně častých jednotek lze zmínit periaortitidu, lymfocytární vaskulitidu ovarálních a děložních cév, granulomatózní vaskulitidu, retinální vaskulitidu, granulomatózu s polyangiitidou a digitální vaskulitidu (39, 40).

Ve všech případech je nutné přerušeni léčby ICI. Úvodní léčbou jsou systémové GK, např. p.o. prednison 0,5–1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka jiného GK denně) dle závažnosti postižení. Závažné projevy vyžadují iniciální podání i.v. pulzů methylprednisolonu v dávce 0,5–1 g/den, tři po sobě jdoucí dny, a poté přechod na p.o. prednison 1 mg/kg/den. Po poklesu zánětlivých parametrů a ústupu reverzibilních příznaků (po 2–4 týdnech) je na místě jejich pozvolné snižování v průběhu 8–12 týdnů (25). U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu dosud neexistuje

jasný doporučený postup. Onkologická doporučení ASCO (5) zmiňují pouze možné podání infliximabu u vaskulitid. Dle EULAR doporučení je možné přidání csDMARD, pokud jsou vyžadovány dávky GK (prednison) > 10 mg/den, nebo z důvodu glukokortikoidy šetřícího efektu (2). V kazuistických sděleních byl u kožní leukocytoklastické vaskulitidy podán hydroxychlorochin v dávce 6 mg/kg za současného podání p.o. prednisonu v dávce 0,3–0,5 mg/kg (41). U digitální vaskulitidy byl podán rituximab i.v. 4 × 375 mg/m² za současného podání i.v. pulzů metylprednisolonu a i.v. epoprostenolu (42). Doporučení ohledně zpětného nasazení ICI neexistují. Lze nad tím uvažovat v případě remise projevů a důkladném zvážení iniciálního rozsahu postižení.

7. Lupus-like syndrom

Dosud byl popsán subakutní kožní lupus erythematodes (SCLE) (43) a lupusová nefritida (LN) (44). Případ podobný systémovému lupus erythematodes zatím popsán nebyl (2). Z auto-protilátek bývá pozitivní ANA, SS-A a přibližně v polovině případů i SCLE. LN doprovází pozitivita ANA a anti-dsDNA. Terapie LN vyžaduje přerušeni léčby ICI a nasazení p.o. prednisonu v dávce 1 mg/kg/den. Na SCLE postačí topické steroidy. U současného výskytu SCLE a artralgií byl kromě topických steroidů s efektem použit p.o. hydroxychlorochin (2, 43).

8. Antifosfolipidový syndrom

Dosud byl popsán pouze jediný případ pacienta léčeného kombinací terapií ipilimumabem a nivolumabem, u kterého došlo k rozvoji trombózy digitálních arterií prstů horních končetin. Z autoprotilátek byl opakovaně pozitivní anti-B2GP1 (β2 glykoprotein 1) ve třídě IgM. Pacient byl léčen nefrakcionovaným heparinem i.v. s dobrým efektem (45).

9. Kostní abnormality

Dosud byly popsány fraktury skeletu, lokalizované kostní resorpce a osteonekróza čelisti. Specifická terapie není známá (46, 47).

10. Skleroderma-like syndromy

Sklerodermoidní reakce

Sklerodermoidní reakce se projevuje ztuhnutím kůže obličeje, trupu a končetin,

kteří nemusí začínat u prstů jako u systémové sklerodermie (48, 49). Zároveň se může vyskytovat Raynaudův fenomén a kapilarskopické změny nehtového lůžka (2). Všechny případy vyžadují přerušeni léčby ICI. Terapie byla v kazuistických sděleních zahajována p.o. prednisonem v dávce 1 mg/kg/den. Obavy může vyvolávat použití vysokých dávek GK vzhledem k jejich známé asociaci se sklerodermickou renální krizí. Pro toto tvrzení je však nedostatek dat. Při nedostatečném efektu lze zvážit nasazení mykofenolát mofetilu (2, 48–50).

Tato a níže uvedené jednotky se vyskytují vzácně, proto u nich pojem „nedostatečná odpověď na terapii GK“ nebyl dosud definován. Nicméně autor by postupoval analogicky jako u ASCO doporučení pro periferní artritidu. Pokud nedojde ke zlepšení obtíží do 4–6 týdnů, nebo pokud není možné snížit dávku prednisonu na < 10 mg/den po 3 měsících léčby, volil by nasazení DMARD nebo jiného imunosupresiva (5).

Eozinofilní fasciitida-like syndrom

Projevuje se měkkými otoky zápěstí, předloktí, bérků a kotníků. Kůže je později tuhá a napjatá. V diferenciatním krevním rozpočtu periferní krve se může vyskytovat eozinofilie. Histologický nálezy je kompatibilní s eozinofilní fasciitidou. Projevy vyžadují přerušeni léčby ICI a nasazení p.o. prednisonu v dávce 1 mg/kg/den (48, 50). Při nedostatečném efektu je nutno přidat metotrexát 15–20 mg/týden, případně mykofenolát mofetil v dávce 3 g/den (51). V literatuře byl rovněž popsán případ, kdy byl pacient léčen p.o. metylprednisolonem 16 mg/den a současně p.o. mykofenolát mofetilem 2 g/den (52).

11. Sarkoidóze podobné léze

Prevalence v klinických studiích s maligním melanomem je udávána 2%. Výskyt je stejně častý u anti-CTLA4 i anti-PD1/PDL1 (53). Klinické projevy jsou obdobné jako u sarkoidózy. Nejčastěji se vyskytuje postižení plicní a kožní. V rámci plicního postižení se mohou vyskytovat noduly, pneumonitida, mediastinální lymfadenopatie. Zřídka pak pleurální výpotek. Kožní postižení zahrnuje projevy jako erytematózní papuly nebo plaky, nodulární intradermální léze a granulomatózní in-