

Sharpov syndróm

MUDr. Gabriela Takáčová, MBA, prof. MUDr. Jagienka Jautová, PhD., MBA

Klinika dermatovenerológie, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika
a Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura, Košice

Sharpov syndróm (mixed connective tissue disease – MCTD) je zriedkavé autoimunitné ochorenie spájajúce klinické príznaky systémového lupusu, systémovej sklerózy, polymyozitídy a reumatoidnej artritídy. Variabilita klinických prejavov často oddaluje správnu diagnózu. Demonstrujeme kazuistiku 11-ročnej pacientky s diagnózou Sharpov syndróm. Poukazujeme na dôležitosť imunofluorescenčného vyšetrenia s dôkazom antinukleárných protilátok s ich špecifikáciou v diagnostike ochorenia. Vzhľadom na široké spektrum klinických prejavov je nevyhnutná medziodborová spolupráca.

Kľúčové slová: Sharpov syndróm, zmiešané ochorenie spojiva.

Sharp syndrome

Sharp syndrome (mixed connective tissue disease – MCTD) is a rare autoimmune disease combining the clinical symptoms of systemic lupus, systemic sclerosis, polymyositis and rheumatoid arthritis. Variability of clinical manifestations often delays the correct diagnosis. We demonstrate the case report of an 11-year-old patient diagnosed with Sharp syndrome. We point out the importance of immunofluorescence examination with evidence of antinuclear antibodies and their specification in the diagnosis of the disease. Due to the wide spectrum of clinical manifestations, interdisciplinary cooperation is essential.

Key words: Sharp syndrome, mixed connective tissue disease.

Úvod

Zmiešané ochorenie spojiva (Sharpov syndróm) bolo prvýkrát ako nová nozologická jednotka popísané v roku 1972 Sharpom (1). V pediatrickej populácii je jeho výskyt zriedkavý a predstavuje 23 % všetkých prípadov. Priemerný vek výskytu je 11 rokov. Prevalencia je častejšia u dievčat v pomere 6:1 (2).

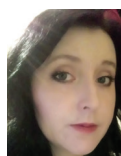
Medzi najčastejšie klinické prejavy patria Raynaudov fenomén, artralgie, opuchy kĺbov, ezofageálna dysfunkcia, svalová slabosť, „párkovité“ prsty, spolu s pozitívou antiribonukleových protilátok. Závažnosť ochorenia spočíva v možnosti postihnutia pľúc, obličiek, srdca, gastrointestinálneho a centrálného nervového systému. Najzávažnejšie z hľadiska morbidity a mortality je postihnutie pľúc.

Klasifikačné kritériá sa naprieč literatúrou rôznia (3). Sharpov syndróm radíme zároveň medzi sekundárne vaskulitídy (stredných a malých ciev spojené so systémovými ochoreniami). Vaskulitídy predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré sú charakterizované zápalom a nekrozou cievnej steny (4). Etiopatogenéza ochorenia nie je presne známa, avšak predpokladá sa abnormálna T a B-bunková odpoveď na autoantigény modifikované apoptózou. V diagnostike sa okrem dôsledného zhodnotenia klinického obrazu uplatňujú fluorescenčné metódy (priama a nepriama imunofluorescenčná diagnostika). U väčšiny pacientov nachádzame vysoký titer (> 1:1 000) anti-U1-ribonukleoproteínu (RNP) a anti-U1-70 kd autoproti- látok. ANA (antinukleárne protilátky) sú

autoproti- látky namierené proti orgánovo nešpecifickým bunkovým antigénom, t. j. proti antigénom jadra. Jedným z hlavných terčov týchto protilátok je dvojšpirálová DNA (dsDNA) alebo denaturovaná jednoreťazcová (ssDNA). ANA protilátky sú nešpecifické, detekované u pacientov s reumatickými chorobami, autoimunitne podmienenými alebo onkologickými ochoreniami, často sú prítomné aj pri chronických zápaloch. Interpretácia výsledkov závisí od imunofluorescenčného obrazu (5).

Popis prípadu

V našej kazuistike predstavujeme v čase stanovenia diagnózy 11-ročnú pacientku s rozmanitými klinickými prejavmi, pre ktoré bola vyšetrená pediatrom, dermatovenero-



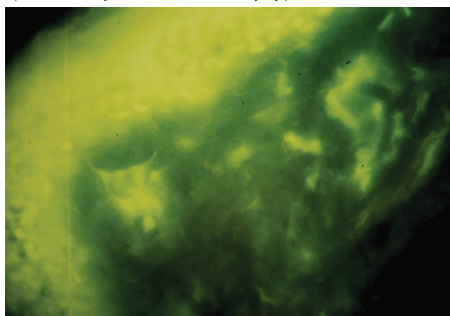
KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY: MUDr. Gabriela Takáčová, gabi.takacova@gmail.com
Klinika dermatovenerológie, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika
a Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura, Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2022;23(6):409-410

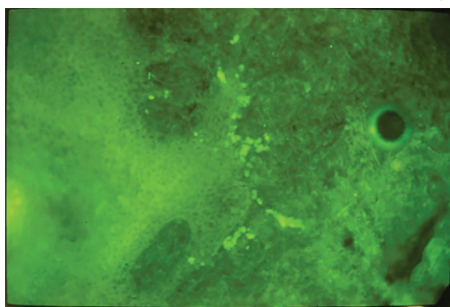
Článok prijat redakci: 16. 8. 2022

Článok prijat k publikaci: 30. 8. 2022

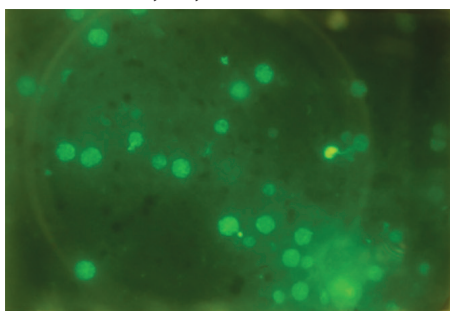
Obr. 1. Imunokomplexy s IgG protilátkami v jadrách epidermálnych buniek – zrnitý typ fluorescence



Obr. 2. Imunokomplexy s IgM protilátkami granulórného charakteru v oblasti junkčnej zóny



Obr. 3. Autoprotilátky typu ANA – zrnitý typ fluorescence s vysokým titrom



lógom a reumatológom. V klinickom obraze dominovali rok trvajúce artralgie, myalgie, únava, subfebrilita, erytém očných viečok a tváre, lividné sfarbenie kože akrálnych častí, rozvíjajúci sa Raynaudov syndróm, s reduko-

vanou mimikou tváre. Na základe klinického obrazu bolo supponované systémové ochorenie spojiva. Vzhľadom na erytém v oblasti tváre bola realizovaná v úvode ochorenia biopsia s následným histologickým a priamym imunofluorescenčným vyšetrením. Záver histologického vyšetrenia koreloval s diagnózou leukocytoklastickej vaskulitidy. Následné kardiologické a pľúcne vyšetrenie bolo bez signifikantných zmien. V imunologickom profile boli signifikantne zvýšené cirkulujúce imunokomplexy.

Pri imunohistologickom vyšetrení kože z oblasti morfy v solárnej lokalite sme detekovali imunokomplexy s IgG protilátkami v jadrách epidermálnych buniek so zrnitým typom fluorescence (Obr. 1), v oblasti junkčnej zóny granulórne depozitá imunokomplexov s protilátkami typu IgM (Obr. 2). Perivaskulárne boli prítomné depozitá fibrínu v kóriu.

Pri vyšetrení autoprotilátok typu ANA sme zistili zrnitý typ fluorescence s vysokým titrom (1 : 320) (Obr. 3), ktoré korelovali s protilátkami *in vivo* fixovanými v jadrách epidermálnych buniek a ďalšou analýzou sme potvrdili ich špecifickosť proti antigénu n-RNP.

Na základe klinického obrazu, výsledku histologického, priameho imunofluorescenčného vyšetrenia kože a prítomnosti autoprotilátok typu ANA so špecifikáciou n-RNP protilátok sme dospeli k záveru Sharpov syndróm (zmiešané ochorenie spojiva). Po zahájení kombinovanej imunosupresívnej terapie (metylprednizolón v parenterálnej forme s postupnou retrakciou dávky a prechodom na dlhodobú perorálnu formu spolu s metotrexátom) došlo v priebehu 1 mesiaca ku klinickej

aj laboratórnej remisii ochorenia (pokles titra ANA na 1 : 8).

Diskusia

Imunofluorescenčné metódy sa v dermatológii uplatňujú od 50.–60. rokov 20. storočia (6). Pri priamej imunofluorescencii sa detekujú protilátky priamo v koži v mieste morfy. Pri nepriamej imunofluorescencii sa detekujú protilátky v sére za použitia vhodného antigénneho substrátu, titračne. Pre Sharpov syndróm je patognomický nález imunokomplexov fixovaných v jadrách epidermálnych buniek, v oblasti junkčnej zóny a v stenách ciev. Pozitivita autoprotilátok typu ANA so špecifikáciou n-RNP má vysokú výpovednú hodnotu v diagnostike. Na základe titra protilátok pri nepriamom imunofluorescenčnom vyšetrení možno modifikovať terapiu (7).

Záver

Sharpov syndróm je chronické autoimunitné ochorenie sprevádzané remisiami a relapsmi. Prognóza je vo všeobecnosti priaznivá, avšak závisí od charakteru a rozsahu orgánových zmien. Základom je včasná diagnostika a adekvátna terapia (8). V diagnostike sa kladie dôraz okrem dôsledného klinického vyšetrenia na význam vyšetrenia autoprotilátok metódami priamej a nepriamej imunofluorescencie. Pochopenie genetických a imunologických charakteristík ochorenia je predpokladom pre zlepšenie prognózy a cielenú terapiu (9).

Adekvátny manažment pediatrických pacientov s ochoreniami spojiva vyžaduje úzku spoluprácu pediatra, reumatológa a dermatovenerológa.

LITERATÚRA

- Alves MR, Isenberg DA. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med*. [Internet]. 2020;20(2):159-166. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00606-7>.
- Sedej K, Toplak N, Praprotnik M, et al. Autoimmune hepatitis as a presenting manifestation of mixed connective tissue disease in a child. Case report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. [Internet]. 2015;10;13(1):47. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0046-4>.
- Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective ti-

- ssue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. [Internet]. 2012. 26(1):61-72.
- Štvrtinová V, Ferenčíková Z, Čelovská D. Klasifikácia vaskulitíd. 2015;7(2):57-61. Available from: <https://www.solens.sk/storage/file/article/99ea991cb38c297de5ec213bbf30d598.pdf>.
- Bakošová M, Šteňová E. Diagnostika reumatických chorôb a dôležitosť mediodborovej spolupráce. 2018;15(1):28-33. Available from: <https://www.solens.sk/storage/file/article/b6fbb9bca467652a5a1c16bfe1874583.pdf>.
- Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in derma-

- tology. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2001;(45)6:803-822. doi: 10.1067/mjd.2001.117518.
- Gunnarsson R, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. [Internet]. 2016;(30)1:95-111. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002>.
- Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheumatic diseases clinics of North America*. [Internet]. 2005;(31)3:535-547. doi: 10.1016/j.rdc.2005.04.005.
- Ciang Natalia CO, et al. Mixed connective tissue disease-enigma variations? *Rheumatology* [Internet]. 2017;(56)3:326-333. doi: 10.1093/rheumatology/kew265.