

(norma 0–20 U/ml), anti ssDNA > 200 U/ml (norma 0–20 U/ml), anti nukleosomálních protilátek > 200 U/ml (norma 0–20 U/ml), vysoké CIK (143 U, norma 0–50 U), konzumpci C3 (0,41 g/l, norma 0,98–1,97 g/l) a C4 (0,07 g/l, norma 0,12–0,40 g/l) složky komplementu. Pozitivní byly i anti Ro a anti La protilátky. Nebylo prokázáno lupus antikoagulans, rovněž tak i antikardiolipinové protilátky byly negativní. Zároveň byla hlášena i pozitivita ANCA protilátek, a to protilátek proti myeloperoxidáze (12,9 U/ml, norma do 5 U/ml). Pacientka tedy splňuje klasifikační kritéria EULAR/ACR z r. 2019 pro SLE (7, 8), rovněž tak je však jednoznačná i diagnóza ANCA asociované vaskulitidy s postižením ledvin s rychle progresující pauciimunní nekrotizující glomerulonefritidou se srpkou. Bylo pokračováno v terapii vysokými dávkami glukokortikoidů, po ukončení pulzní terapie byla převedena na perorální podání s postupnou redukcí dávek. Vzhledem k závažnému postižení ledvin byla zahájena indukční léčba pulzy cyklofosfamidu v dávce 15 mg/kg v měsíčních intervalech, zahájena terapie hydroxychlorochinem v dávce 400 mg denně. Pro progresi nefrotického syndromu byly podány infuze s albuminem a furosemidem a ACE-inhibitor. Pacientka byla ve stabilizovaném stavu propuštěna, postupně absolvovala celkem 6 pulzů cyklofosfamidu, po ukončení indukční terapie byla nasazena udržovací terapie mykofenolátem mofetilem v dávce 2 g denně. Při poslední ambulanci kontrole v lednu 2021 je pacientka nadále stabilizovaná, kromě větší únavnosti bez klinických potíží, laboratorní nálezy jsou stacionární, bez progresu.

## Diskuze

Systémový lupus erytematodes je autoimunní zánětlivé onemocnění, které je často charakterizované multiorgánovým postižením. U pacientů nacházíme celé spektrum orgánově nespecifických autoprotilátek, výskyt ANCA protilátek je u SLE poměrně častý, jejich přítomnost byla zaznamenána až u 24–31 % pacientů; v jedné ze studií u pacientů s biopticky verifikovanou lupusovou nefritidou byly ANCA protilátky přítomny dokonce u 37,3 % pacientů, a to s predominancí pANCA (54,5 %), ve všech případech byla zároveň přítomna i pozitivita ANA (9, 10, 11). Malá retrospektivní studie u 23 pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou prokázala u 91 % pacientů vyšší hladiny pANCA protilátek již 1–4 roky před diagnózou ve srovnání s pacienty se SLE bez lupusové nefritidy (12).

Rutinní testování ANCA se však u pacientů se SLE nedoporučuje, nemají žádný význam v diagnostice SLE, jejich titry nekorelují významně s distribucí a tíží orgánového poškození a rovněž tak nebyla ani prokázána asociace mezi titrem ANCA protilátek a aktivitou onemocnění. Data z recentní retrospektivní studie sledující 283 pacientů s lupusovou nefritidou, z nichž bylo 36 ANCA pozitivních, prokazují vyšší titry anti dsDNA protilátek, nižší hladiny sérového hemoglobinu a horší renální funkce u ANCA pozitivních jedinců. Tito také méně často než ANCA negativní pacienti dosahují remise onemocnění (76,1 % vs. 69,4 %,  $p < 0,001$ ). ANCA pozitivita byla navíc nezávislým rizikovým faktorem úmrtí těchto pacientů (13). Pozitivita ANCA protilátek tedy může do jisté míry predikovat horší průběh lupusové nefritidy a zvyšovat riziko jejího rozvoje.

ANCA asociované vaskulitidy tvoří skupinu systémových vaskulitid postihujících malé a střední cévy. Klinicky rozlišujeme tři základní typy –

granulomatózu s polyangiitidou (dříve známa jako Wegenerova granulomatóza), mikroskopickou polyangiitidu a eosinofilní granulomatózu s polyangiitidou (dříve známa jako syndrom Churgův-Straussové). Jak již název napovídá, pro tuto skupinu chorob je typická pozitivita protilátek, které jsou namířeny proti cytoplazmatickým proteinům neutrofilních leukocytů (antineutrophil cytoplasmic antibodies – ANCA), nejčastěji proti myeloperoxidáze (MPO) a proteináze 3 (PR3). Pro PR3-ANCA je charakteristická cytoplazmatická fluorescence neutrofilů (cANCA), jsou přítomny u 85–95 % pacientů s granulomatózou s polyangiitidou, pro MPO-ANCA je charakteristický perinukleární typ fluorescence (pANCA), jejich přítomnost je typická pro onemocnění mikroskopickou polyangiitidou (70 %) a eosinofilní granulomatózou s polyangiitidou (40–50 % případů) (14, 15). ANCA protilátky se mohou kromě AAV a dalších revmatických chorob vyskytovat i u dalších onemocnění, jako např. IBD či u některých infekčních onemocnění (TBC, endokarditidy)

Systémový lupus erytematodes i ANCA asociované vaskulitidy jsou relativně vzácná onemocnění, jejich vzájemná koincidence je popisována vzácně. Pacienti se SLE/AAV overlap syndromem jsou převážně ženy, nejčastějšími manifestacemi jsou kloubní, kožní a renální postižení, vaskulitida nejčastěji probíhá pod obrazem mikroskopické polyangiitidy (16). Ve velkém souboru pacientů se SLE a AAV, kteří měli mezi lety 1995–2014 provedenu renální biopsii, bylo celkem 8 pacientů s overlap syndromem SLE/AAV. Ve všech případech se jednalo o ženy, AAV se vyskytla jak před diagnózou SLE ( $n = 3$ ), tak i po diagnóze SLE ( $n = 3$ ), ve dvou případech byl výskyt současný, stejně jako u naší pacientky. Všichni pacienti měli prokázanou pozitivitu ANA protilátek, u 7 z nich byla přítomna pozitivita pANCA protilátek, 5 pacientů mělo biopticky prokázanou pauciimunní glomerulonefritidu, ve třech případech byla přítomna lupusová nefritida (II. a IV. typu). Kromě těchto pacientů bylo systematickým studiem literatury nalezeno dalších 31 pacientů s overlap syndromem SLE/AAV, jejichž charakteristika byla obdobná (4). I v dalších kazuistických sděleních pak bylo u pacientů s překryvným syndromem SLE/AAV popisováno téměř vždy postižení ledvin buď lupusovou nefritidou či pauciimunní glomerulonefritidou (17), často v kombinaci s postižením plic (18), těžkým kožním postižením (19) nebo s hematologickým postižením (trombotická trombocytopenická purpura) (6).

Terapie těchto stavů se řídí doporučeními pro léčbu systémového lupus erytematodes (20) a pro léčbu ANCA asociovaných vaskulitid (21), vždy je nutno brát v potaz nejzávažnější typ orgánového postižení. Léčba se rozděluje na fázi indukční směřující k navození kompletní či parciální remise choroby a léčbu udržovací charakterizovanou méně agresivní imunosupresí. Specifickou situaci pak představuje léčba relapsu aktivity nemoci. U obou chorob hraje stále významnou roli v indukční terapii podání intravenózního cyklofosfamidu, v případě AAV je jeho registrovanou alternativou podání rituximabu, zatímco u SLE představuje rituximab léčbu „off label“ podávanou při selhání klasické imunosuprese. I z těchto důvodů padla volba terapie v prezentované kazuistice na osvědčený cyklofosfamid. Neléčené nebo pozdě léčené onemocnění má vysokou morbiditu a mortalitu, pacienti mají zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob, sekundárních infekčních komplikací a rozvoje malignit.