

T buňky získané od pacientů se SLE byly transdukovány lentivirovým anti-CD19 CAR vektorem, expandovány a reinfundovány po předchozí lymfodeplekaci fludarabinem a cyklofosfamidem. CAR-T buňky expandované in vivo vedly k hluboké depleci B-lymfocytů, zlepšení klinických příznaků a normalizaci laboratorních parametrů včetně sérokonverze protilátek proti dvouvláknové DNA. Remise SLE podle kritérií DORIS bylo dosaženo u všech pěti pacientů po 3 měsících a medián skóre aktivity SLEDAI po 3 měsících byl 0. Remise bez léků se udržela i během delšího sledování (medián 8 měsíců) po podání CAR-T buněk. CAR-T léčba byla dobře snášena pouze s mírným syndromem uvolňování cytokinů. Tyto údaje naznačují, že přenos CD19 CAR-T buněk je u SLE proveditelný, tolerovaný a vysoce účinný.

## Systémová sklerodermie – využití biologické léčby a naděje na zlepšení

Systémová sklerodermie (SSc) je vzácné, autoimunitní systémové onemocnění pojiva, pro které je charakteristická vaskulopatie kapilár a tepen malého průřezu, dysregulace imunitní odpovědi a progresivní tkáňová fibróza postihující kůži, plíce, srdce, trávicí trakt a ledviny. Prevalence SSc je kolem 17,6/100 000 a incidence 1,4/100 000/rok a postihuje častěji ženy než muže (5 : 1) v průměrném věku 34–60 let při stanovení diagnózy (9). SSc je provázena aktuálně nejvyšší specifickou úmrtností, zejména na vrub intersticiálního plicního postižení, plicní arteriální hypertenze, postižení srdce a ledvin, a představuje jedno z nejhůře farmakologicky ovlivnitelných systémových onemocnění pojiva. Základem včasného stanovení diagnózy je rozpoznat dvě nejčastější časně manifestace SSc, zejména Raynaudův fenomén (v 90 %, epizodické tri- nebo bifázické, ostře ohraničené barevné změny akrálních částí těla vyvolané chladem nebo stresem) a difúzní nedolíčující otok prstů rukou, nohou či obličeje, který předchází rozvoji charakteristické kožní fibrózy. Takového pacienta je potřebné odeslat k revmatologickému vyšetření – zejména kapilaroskopii nehtových valů a vyšetření antinukleárních protilátek, s následným skrínigovým vyšetřením specifických orgánových manifestací. V diagnostice mikrovaskulopatie je pořád zlatým standardem kapilaroskopie nehtových valů, i když do popředí se dostávají experimentální metody využívající laser, infračervenou tomografii či optickou koherenční tomografii. Léčba Raynaudova fenoménu a digitálních ulcerací se opírá o režimová opatření, kalciové blokátory, inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5i), antagonisty endotelinových receptorů, prostanoidy, lokální aplikaci botulotoxinu či různé formy sympatektomie a chirurgické ošetření nekrotéz či gangrény. Experimentálně se zkouší techniky perkutánní angioplastiky či tzv. fat grafting (lokální aplikace kmenových buněk tukové tkáně). Zlatým standardem vyšetření kůže je subjektivní hodnocení intenzity a rozsahu kožní fibrózy pomocí modifikovaného Rodnanova kožního skóre. Biopsie je potřebná většinou jen v nejasných případech nebo k odlišení dalších kožních fibrotizujících procesů. Zatím experimentálně se zkouší techniky vysokofrekvenčního ultrazvuku či magnetické rezonance. Z farmakoterapie zde volíme imunosupresiva jako methotrexát, mykofenolát mofetil, cyklofosfamid, případně biologické preparáty rituximab (B depleční terapie) či tocilizumab (IL-6Ri) anebo autologní transplantaci kmenových buněk kostní dřeně (ASCT). Diagnostika intersticiálního plicního

postižení spoléhá zejména na počítačovou tomografii s vysokým rozlišením (HRCT) a pravidelné plicní funkční vyšetření (spirometrie) včetně difúzní kapacity pro oxid uhelnatý (DLCO). Experimentálně se zkouší ultrasonografie, magnetická rezonance či kvantitativní CT. V terapii volíme zejména cyklofosfamid, v poslední době čím dále častěji mykofenolát mofetil, při nedostatečné odpovědi pak rituximab, tocilizumab nebo ASCT. V případě progresivního fibrotizujícího fenotypu máme nově k dispozici antifibrotikum nintedanib. U tzv. end-stage postižení plic je ke zvážení transplantace. Diagnostika plicní hypertenze se opírá zejména o pravidelný skrínig pomocí echokardiografie s využitím spirometrie a DLCO, testu 6minutové chůze, biomarkeru NT-proBNP a verifikaci pomocí pravostranné srdeční katetrizace. V terapii používáme antagonisty endotelinových receptorů, PDE5i, prostanoidy a nově i agonisty solubilní guanylátcyklázy (riociguat) nebo prostacyklinových receptorů (selexipag). Do popředí se dostává již iniciální kombináční terapie těmito preparáty.

V diagnostice velmi častého postižení trávicího traktu se mimo standardní ultrazvukové a endoskopické metody uplatňuje zejména polykací akt, jícnová manometrie či dechový test s vodíkem. V terapii mají své nezastupitelné místo inhibitory protonové pumpy či blokátory histaminových H2 receptorů a prokinetika. U syndromu bakteriálního přerůstání v tenkém střevě je indikováno intermitentní podávání antibiotik. Experimentálně se zkouší fekální transplantace a chirurgické metody jako bypass žaludku či fundoplikace. Diagnostika sklerodermické renální krize spočívá v pravidelné domácí monitoraci krevního tlaku, pravidelného vyšetření funkce ledvin a močového sedimentu. Zlatým standardem potvrzení diagnózy zůstává renální biopsie. V terapii této manifestace jsou na prvním místě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, případně další antihypertenziva a často se uplatňují metody náhrady funkce ledvin a jejich transplantace. V poslední době se čím dále častěji diskutuje vhodnost přidání imunosupresivní terapie zejména cyklofosfamidu a rituximabu (10).

## Idiopatické zánětlivé myopatie – prediktivní autoprotilátky a první schválená terapie

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) či zkráceně myozitidy jsou heterogenní skupinou onemocnění variabilně postihující zánětem příčně pruhované svalstvo, kůži, klouby, plíce a případně další orgány. Základní klinickou manifestací je svalová slabost; nekonstantně mohou být přítomné myalgie a příznaky při postižení dalších orgánů (11).

V posledních letech se stále více ukazuje, že dříve relativně často diagnostikované onemocnění polymyozitidou je velmi raritní a většina takto v minulosti označovaných nemocných má ve skutečnosti buď myozitidu s inkluzními tělisky (IBM), imunitně zprostředkovanou nekrotizující myopatii (IMNM), antisyntetázový syndrom (ASS), smíšené onemocnění pojiva nebo jiný překryvný syndrom. To je klinicky důležité, protože každé z těchto onemocnění vyžaduje jiný přístup – ať už při rutinním zvládnutí choroby, nebo v rámci klinických hodnocení s novými léky. Zatímco u IBM nemáme vůbec žádný farmakologický nástroj k ovlivnění této nemoci a nemá smysl léčit glukokortikoidy a imunosupresivy, u nemocných s ASS je taková léčba často úspěšná, včetně podání rituximabu, nebo je vidět efektivita intravenózních