

Doporučení České revmatologické společnosti pro diagnostiku a sledování nemocných se systémovým lupus erythematoses

Horák P, Tegzová D, Závada J, Olejárová M, Skácelová M, Smržová A, Žurek M

Čes. Revmatol., 21, 2013, č. 2, s. 59–70

DEFINICE CHOROBY

Systémový lupus erythematoses (SLE) je autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující zejména ženy v reprodukčním věku. Je charakterizováno hyperaktivitou B buněk a nadprodukcí orgánově nespecifických autoprotilátek, z nichž mnohé se podílejí na tvorbě imunokomplexů. Jejich tkáňová či cévní depozita pak vedou k zánětlivému orgánovému poškození. Klinický obraz SLE je velmi pestrý. Jedná se o vysoce heterogenní chorobu, kterou lze dělit do řady klinicky a laboratorně definovaných podtypů, a které se může s řadou dalších jednotek překrývat (smíšené onemocnění choroba pojiva, Sjögrenův syndrom, antifosfolipidový syndrom). Průběh choroby je charakterizován střídáním remisí a exacerbací. Laboratorně je pro SLE typická tvorba orgánově nespecifických protilátek, které jsou namířeny proti nukleárním, cytoplasmatickým i povrchovým antigenům buněk vlastního těla (1). Akutního vzplanutí je zpravidla doprovázeno systémovými příznaky, jako je horečka, únava, hmotnostní úbytek. K nejčastějším projevům patří poškození kůže, kloubů, kardiovaskulárního systému, plic, glomerulů ledvin, centrálního nervového systému či krevetvorby. SLE může vyústit do selhání postiženého orgánu a závažná forma choroby je spojena s významnou mortalitou (2).

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence SLE v populaci se pohybuje mezi 20–150 případy na 100 000 obyvatel (3–5). SLE je asi 10krát častější u žen než u mužů a většina jedinců je postižena onemocněním mezi 15 a 40 lety. Asi u 10–15 % se nemoc vyvine po 50 letech věku, poměr žen a mužů v této věkové skupině pak klesá na 4 : 1 (6). U mužů, zejména evropské rasy, je SLE rela-

tivně vzácné onemocnění. K chorobě jsou citlivější osoby s Klinefelterovým syndromem s karyotypem XXY. Otázka srovnání závažnosti SLE u mužů a žen nebyla dosud úplně zodpovězena, prakticky se ale jedná o prognosticky srovnatelné entity. Přibližně 20 % všech případů SLE se manifestuje před 18. rokem věku. U dětí je rovněž přítomný jiný poměr zastoupení ženského a mužského pohlaví (udává se 3 : 1) (7). Pokud bereme do úvahy údaje o prevalenci choroby v Evropě a USA (8), lze odhadovat počet nemocných se SLE v rámci České republiky na 6–10 tisíc.

DIAGNOSTIKA SLE

Diagnostika choroby se opírá o správnou interpretaci řady anamnestických, klinických, laboratorních a paraklinických nálezů. Pro diagnózu SLE neexistuje žádný zlatý standard, nález, příznak či vyšetření, které by s velmi vysokou pravděpodobností diagnózu choroby potvrdilo.

Klinický obraz

Klinický obraz choroby je neobyčejně pestrý (14). SLE nejčastěji začíná následujícími příznaky:

- Systémové projevy jako jsou horečka, únava, hmotnostní úbytek, uzlinový syndrom
- Fotosenzitivní vyrážka
- Alopecie
- Artritida či artralgie
- Raynaudův fenomén
- Serozitida (pleuritida, perikarditida, aseptická peritonitida)
- Nefritický či nefrotický syndrom
- Neurologické projevy (křeče, mozková příhoda, kognitivní dysfunkce, bolest hlavy, psychóza)

DOPORUČENÉ POSTUPY

- Flebotrombóza, tromboembolická choroba, arteriální trombóza
- Anémie, trombocytopenie, leukopenie
- Opakované potraty

Imunologická vyšetření

Autoprotilátky jsou protilátky namířené proti nukleárním a cytoplazmatickým antigenům a představují jeden z charakteristických nálezů u SLE a jeden z pilířů jeho diagnostiky. Jejich detekce má diagnostický význam, i když jejich význam se z hlediska specifity pro SLE liší (1).

Antinukleární protilátky (ANA). Více než 95 % nemocných se SLE má pozitivní test na antinukleární protilátky v séru v signifikantním titru (1 : 160 či více), detekované metodou nepřímé imunofluorescence na jádrech buněčných linií, jako jsou například Hep2 buňky (human epithelial cells). Různý typ imunofluorescence (homogenní, periferní, skvrnitý, nukleolární, centromerový a cytoplazmatický) odpovídá typu přítomných protilátek. Typ fluorescence závisí rovněž na množství přítomné protilátky. Nemocní s negativními ANA protilátkami mohou mít někdy pozitivní anti-Ro protilátky a méně trpí glomerulonefritidou (9).

Anti-dsDNA protilátky se dle literárních údajů vyskytují u 40–90 % nemocných se SLE (10, 11). Mnohé studie poukázaly na souvislost mezi anti-dsDNA protilátkami a přítomností ledvinného poškození (12). K určení anti-dsDNA protilátek lze využít metodu imunofluorescence. Zdrojem dvojitá DNA je v tomto případě prvok, *Crithidia luciliae* (12). V některých případech se lze také setkat s použitím radioaktivní imunoprecipitace, tzv. Farrův test. K longitudinálnímu sledování vývoje hladin anti-dsDNA protilátek je pak vhodná metoda ELISA (12).

Protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA), zahrnující antigeny Ro, La, Sm, U1RNP, U2RNP, Ku se vyskytují asi u 30 až 50 % nemocných. Anti-La a anti-Ro protilátky jsou často spojeny se sekundárním Sjögrenovým syndromem, v případě anti-Ro protilátek také s fotosenzitivitou, subakutní kožní formou SLE a s lupusem neonatorum. Protilátky proti RNP se pojí se smíšeným onemocněním pojiva (MCTD). Anti-Sm protilátky jsou prakticky diagnostické pro SLE, ale vyskytují se pouze v relativně malém procentu nemocných (5 % u bílé rasy, 30 % u černochů). Ke stanovení těchto protilátek lze použít imunodifuzi a protisměrnou imuno elektroforézu, v současnosti se používají převážně enzymové eseje (13).

Protilátky proti histonům se vyskytují asi u 40 až 60 % SLE, takže ve 100 % jsou přítomny u lupusu indukovaného léky (15).

Lupus antikoagulans a antikardiolipinové protilátky mají význam v diagnostice antifosfolipidového syndromu jako prediktory rizika trombofilie a jsou součástí klasifikačních kritérií choroby (16).

Další autoprotilátky, které se vyskytují v průběhu SLE, mají z hlediska **diagnostiky menší význam.**

Komplement. Hypokomplementemie sama o sobě není specifická pro SLE, odráží všeobecně přítomnost imunitně mediované choroby doprovázené spotřebou komplementu, dědičnou deficiencí komplementu či jeho poškozenou syntézou. V kontextu SLE jsou nízké hladiny komplementu vyjádřením aktivity choroby a možného poškození ledvin. Podobně jako anti-dsDNA protilátky i hladiny C3 a C4 složky komplementu či aktivita CH50 mohou sloužit u řady nemocných jako ukazatelé aktivity choroby a nově jsou i součástí klasifikačních kritérií (17, 20).

Biochemická vyšetření a reaktanty akutní fáze

Sedimentace erytrocytů je často zvýšená u nemocných s aktivní chorobou, hladiny CRP bývají zvýšeny jen mírně. Lze využít stanovení CRP k odlišení infekční komplikace od vzplanutí aktivity vlastní choroby. Vyšší hladiny CRP se však vyskytují v případě pleuritidy či perikarditidy.

Rutiní biochemický screening (testy jaterního souboru, urea, kreatinin, proteinurie, výpočet glomerulární filtrace dle MDRD apod.) odráží přítomnost a stupeň orgánového poškození. V poslední době narůstá všeobecně důraz na sledování parametrů aterosklerózy, která zejména v pozdních fázích SLE představuje klinicky významný problém.

Hematologie

Anémie se vyskytuje u 50 % nemocných zejména během období vyšší aktivity procesu. Ve většině případů se jedná o anémii chronických chorob, normocytární anémii s nízkou hladinou sérového železa, nízkou vazebnou kapacitou a zvýšenými nebo normálními hladinami feritinu a nízkými hodnotami solubilních transferinových receptorů v séru. U více než třetiny nemocných se SLE se vyskytuje pozitivita přímého Coombsova testu, skutečná hemolytická anémie se projeví asi u 10 % nemocných. Pozitivita Coombsova testu je zahrnuta do SLICC kritérií choroby (20).

Leukopenie. Zejména období vystupňované aktivity choroby jsou spojena s leukopenií, přičemž nejčastěji se vyskytuje lymfopenie způsobená přítomností antilymfocytárních protilátek, může se však objevit i protilátkami mediovaná neutropenie. Výskyt protilátek proti kmenovým buňkám je poměrně vzácný.

DOPORUČENÉ POSTUPY

Tab. 1 Kritéria ACR pro klasifikaci systémového lupus erythematoses.

Kritérium	Definice
1. obličejový kožní erytém	trvající, plochý či s otokem, přecházející na líce a vynechávající okraje nazolabiální rýhy
2. diskoidní erytém	erytematózní, vyvýšené skvrny na kůži obličeje s adhezujícími olupujícími se jizvami, u starších lézí se vyskytují atrofická zjizvení
3. fotosenzitivita	kožní erytém jako následek neobvyklé reakce na sluneční záření – buď v anamnéze, nebo pozorovaný lékařem
4. defekty ústní sliznice	defekty ústní nebo nosohltanové sliznice, obvykle nebolestivé, pozorované lékařem
5. artritida	neerozivní artritida postihující dva nebo více periferních kloubů charakterizovaná bolestí na tlak, otokem nebo výpotkem
6. serozitida	a) pleuritida – typická pleurální bolest v anamnéze nebo třecí šelest či pohrudniční výpotek prokázané lékařem nebo
	b) perikarditida – dokumentovaná EKG křivkou, šelestem či perikardiálním výpotkem
7. porucha ledvin	a) přetrvávající proteinurie více než 0,5 g za 24 hodin nebo více než +++ při semikvantitativním vyšetření nebo
	b) buněčné válce, ať již erytrocytární, hemoglobinové, granulární, tubulární či smíšené
8. neurologické poruchy	a) křeče – nejsou-li způsobeny předávkováním léky či známou metabolickou poruchou, tj. uremií, ketoacidózou nebo nerovnováhou elektrolytů nebo
	b) psychóza – není-li způsobena předávkováním léky či známou metabolickou poruchou, tj. uremií, ketoacidózou nebo nerovnováhou elektrolytů
9. hematologické poruchy	a) hemolytická anémie s retikulózou nebo
	b) leukopenie (celková) – méně než 4×10^9 /l, prokázaná dvakrát a vícekrát po sobě nebo
	c) lymfopenie – méně než $1,5 \times 10^9$ /l, prokázaná dvakrát a vícekrát po sobě nebo
	d) trombocytopenie – méně než 100×10^9 /l, nejsou-li vyvolané léky
10. imunologické poruchy	a) anti-dsDNA – přítomnost cirkulujících protilátek v abnormálním titru nebo
	b) anti-Sm – přítomnost cirkulujících protilátek proti nukleárnímu antigenu Sm
	c) průkaz antifosfolipidových protilátek založený na průkazu antikardiolipinových protilátek ve třídě IgM či IgG
	d) pozitivně lupusu antikoagulans standardním testem
	e) falešně pozitivní sérologii na lues přetrvávající 6 měsíců a potvrzená Treponema palidum imobilizačním testem či fluorescenčním absorpčním testem
11. antinukleární protilátky	abnormální titr antinukleárních protilátek, prokázaný imunofluorescenčním testem nebo obdobnou rovnocennou metodou v kterémkoliv časovém období a v nepřítomnosti léků, které vyvolávají syndrom léky indukovaného lupusu erythematoses

Kritéria jsou založena na hodnocení jedenácti oblastí. Definitivní diagnóza choroby se opírá o přítomnost 4 a více kritérií v současnosti i minulosti, která jsou dokumentována lékařem.

DOPORUČENÉ POSTUPY

Tab. 2 Kritéria SLICC pro klasifikaci systémového lupus erythematoses.

Klinická kritéria
<p>1. Akutní kožní lupus, tj.</p> <p>lupusová malariformní vyrážka /motýlový erytém (diskoidní forma se nepočítá) bulózní lupus toxická epidermální nekrolýza – varianta při SLE makulopapulózní lupusová vyrážka (za nepřítomnosti dermatomyozitidy) nebo subakutní kožní lupus (neindurované psoriaformní a/nebo anulární polycyklické léze, které se hojí bez jizvení, nebo příležitostně s pozánětlivou dyspigmentací či teleangiektazií)</p>
<p>2. Chronický kožní lupus, tj.</p> <p>klasická diskoidní vyrážka lokalizovaná (nad krkem) generalizovaná (nad i pod krkem) hypertrofický (verukózní) lupus lupusová panikulitida (lupus profundus) slizniční lupus lupus erythematoses tumidus lupus pernio (chillblain lupus) overlap diskoidní lupus/lichen planus</p>
<p>3. Orální ulcerace</p> <p>postihující patro, bukální sliznici, jazyk nebo nazální ulcerace (za nepřítomnosti jiných příčin – vaskulitida, Behcetova choroba, infekce, nespecifický střevní zánět, reaktivní artritida, kyselá jídla)</p>
<p>4. Nejiství alopecie</p> <p>difúzní ztenčení nebo křehkost vlasů s viditelně zlomenými vlasy (za nepřítomnosti jiných příčin, jako je alopecia areata, léky, deficit železa a androgenní alopecie)</p>
<p>5. Synovitida</p> <p>postihující dva a více kloubů, charakterizovaná otokem nebo výpotkem nebo citlivost dvou a více kloubů a ranní ztuhlost, trvající minimálně 30 minut</p>
<p>6. Serozitida</p> <p>Pleuritida typická pleuritická bolest trvající déle než 1 den nebo pleurální výpotek nebo pleurální třecí šelest Perikarditida typická perikardiální bolest (bolest v poloze vleže, která se zlepšuje po posazení) trvající déle než 1 den nebo perikardiální výpotek nebo perikardiální třecí šelest nebo perikarditida podle EKG (za nepřítomnosti jiných příčin, jako je infekce, uremie, Dresslerův syndrom)</p>
<p>7. Renální projevy</p> <p>Poměr protein/kreatinin v moči (nebo proteinurie v 24hodinovém sběru moči) reprezentující ≥ 500 mg proteinurie/24 h nebo erytrocytární válce</p>
<p>8. Neurologické projevy</p> <p>křeče psychóza mononeuritis multiplex (za nepřítomnosti jiných známých příčin jako je primární vaskulitida) myelitida periferní neuropatie nebo neuropatie hlavových nervů (za nepřítomnosti jiných známých příčin, jako je primární vaskulitida, infekce a diabetes mellitus) akutní stav zmatenosti (za nepřítomnosti jiných příčin, včetně toxických/metabolických, uremie, léků)</p>
<p>9. Hemolytická anémie</p>

DOPORUČENÉ POSTUPY

10. Leukopenie
(< 4000/mm ³ alespoň 1x) nebo lymfopenie (< 1000/mm ³ alespoň 1x), obě za nepřítomnosti jiných příčin, jako je Feltyho syndrom, léky, portální hypertenze
11. Trombocytopenie
(< 100 000/mm ³ alespoň 1x) za nepřítomnosti jiných příčin, jako jsou léky, portální hypertenze a trombotická trombocytopenická purpura
Imunologická kritéria
1. ANA
nad laboratorním referenčním rozmezím
2. anti-dsDNA
nad laboratorním referenčním rozmezím (nebo > 2x nad ref. rozmezím při použití metody ELISA)
3. anti-Sm
přítomnost protilátky proti Sm nukleárnímu antigenu
4. Antifosfolipidové protilátky
stanovené některou z následujících metod: pozitivní test na lupusové antikoagulans falešně pozitivní BWR (rychlý plazma-reaginový test, Wassermannova reakce) střední nebo vysoké titry antikardiolipinových protilátek (ACLA IgA, IgG nebo IgM) pozitivní test na anti-β2-glykoprotein I (IgA, IgG, nebo IgM)
5. Snížená hladina komplementu
nízké C3 nízké C4 nízké CH50
6. Pozitivní přímý Coombsův test

Kritéria jsou založena na hodnocení klinických a laboratorních projevů. Definitivní diagnóza choroby se opírá o přítomnost 4 a více kritérií, z nichž musí být alespoň jedno klinické a jedno laboratorní nebo pacient musí mít biopticky prokázanou lupusovou nefritidu se současnou přítomností ANA či anti-dsDNA protilátek. Kritéria jsou kumulativní a nemusí se vyskytovat současně.

Trombocytopenie se vyskytuje často v rámci antifosfolipidového syndromu či trombotické trombocytopenické purpury či hemolyticko-uremického syndromu (TTP/ HUS). Protilátky proti trombocytům jsou velmi častým nálezem.

Prodloužení parciálního tromboplastinového času je způsobeno přítomností protilátek proti jednotlivým komponentám koagulační kaskády (VII, IX, XII). Jedná se o častý nález rovněž u antifosfolipidového syndromu.

Bioptické metody

Z popisu možných orgánových manifestací choroby vyplývá význam histologického vyšetření postižené tkáně či orgánu, v případě SLE zejména význam biopsie kožních lézí (biopsie neosvětlené kůže, lupus band test) či biopsie ledvin. Bioptický vzorek ledvinové tkáně se vyšetřuje jak metodou světelné mikroskopie, tak imunofluorescenčně a elektronovým mikroskopem.

Paraklinická vyšetření

V diagnostickém procesu je indikována řada běžných zobrazovacích a vyšetřovacích metod (například EKG, radiogram hrudníku a postižených kloubů, sonografie břicha). V rámci možných mnohočetných orgánových manifestací choroby je třeba využít i řady elektivních vyšetření (například echokardiografie, magnetická rezonance mozku, vyšetření mozkomíšního moku, kostní densitometrie pro riziko osteoporózy). Jedná se o onemocnění, které snad jako žádné jiné překračuje hranice řady medicínských oborů, a proto je diagnostický proces výrazně multidisciplinární záležitostí (revmatologie, nefrologie, neurologie, dermatologie, kardiologie, pneumonie, oftalmologie, hematologie, imunologie, psychiatrie, porodnictví, atd.), který by však měl být koordinovaný lékařem se zkušeností v diagnostice a léčbě systémových chorob pojiva.

DOPORUČENÉ POSTUPY

KLASIFIKAČNÍ KRITÉRIA SLE

The American Rheumatism Association (nyní American College of Rheumatology, ACR) publikovala klasifikační kritéria v roce 1971, která byla revidovaná v roce 1982 (18). Další revize byla přijata v roce 1997 (19). Všeobecně přijímaná kritéria měla původně sloužit spíše pro klasifikaci choroby pro účely výzkumu nežli pro rutinní diagnostiku, jsou však takto často používaná. Klasifikační kritéria jsou založena na hodnocení jedenácti položek. Pro klasifikační účely je diagnóza SLE podmíněna přítomností čtyř a více z těchto kritérií současně nebo v průběhu sledování nemocného (tab. 1). V roce 2012 byla validizována a publikována nová klasifikační kritéria lupusu SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinic), která se skládají ze dvou částí – z klinických a laboratorních kritérií (20). Jsou oproti kritériím ACR rozšířena, především co se týká neurologických, hematologických i imunologických nálezů (tab. 2). Dle pravidel SLICC pro klasifikaci SLE se přítomnost definitivní choroby opírá o pozitivitu nejméně 4 kritérií, z nichž musí být alespoň jedno klinické a jedno laboratorní, nebo pacient musí mít biopticky prokázanou lupusovou nefritidu se současnou přítomností ANA či anti-dsDNA protilátek. Tato nová kritéria byla validizována ve dvou skupinách pacientů. V derivační skupině 702 nemocných prokázala větší senzitivitu (94 % vs. 86 %, $p < 0,0001$) a stejnou specifitu (92 % vs. 93 %, $p = 0,39$) v porovnání s ACR kritérii. Počet chybných klasifikací byl nižší (49 vs. 70). Ve validační skupině (690 pacientů se SLE) prokázala větší senzitivitu (97 % vs. 83 %, $p < 0,0001$), menší množství chybných klasifikací (62 vs. 74), ale nižší specifitu (84 % vs. 96 %, $p < 0,0001$) (20). V současnosti lze pro klasifikaci SLE použít oba dva systémy.

Klasifikace kožně-slizničních projevů choroby

Škála kožního postižení je nesmírně široká a sahá od klasického motýlovitého exantému, přes projevy diskoidních lézí, fotosenzitivitu, alopecii až k jizevnatým či bulózním lézím. Lupusové kožní projevy lze dle Gilliamovy klasifikace dělit na akutní, subakutní a chronické, vaskulární, nejizvící se a ostatní (21, 22).

Klasifikace neuropsychiatrických manifestací

American College of Rheumatology (ACR) formulovala definice a standardy pro diagnostiku 19 neuropsychiatrických syndromů v rámci SLE (23). Jsou děleny na a) difúzní psychiatrické a neuropsychiatrické syndromy, b) centrální nervové syndromy, c) periferní nervové syndromy. Jejich plné definice a rozsáhlý popis jsou čtenáři k dispozici na webové stránce:

www.rheumatology.org/publications/ar/1999/aprilappendix.asp?aud=mem

V roce 2010 byla publikována i doporučení EULAR pro diagnostiku a léčbu neuropsychiatrického lupusu (24).

Histologická klasifikace lupusových nefritid

Při provedení biopsie lze nalézt jistý stupeň postižení ledvin téměř u všech nemocných se SLE. Histologická klasifikace rozlišuje 6 základních tříd glomerulonefritid a je v současnosti doplněna o indexy aktivity a chronicity. Revize histologického členění lupusových glomerulonefritid z roku 2004 (ISN/RPS) nahradila starší klasifikaci (tab. 3) (25).

HODNOCENÍ AKTIVITY NEMOCI

Posouzení stupně aktivity nemoci je důležité nejen pro účelnou, individuálně přizpůsobenou léčbu, ale také se zásadním způsobem uplatňuje v definici terapeutické intervence v klinických studiích s novými léčivy. Stupeň aktivity lze posuzovat podle klinických projevů nemoci a výsledků laboratorních testů (26, 27). V posledních desetiletích byla vytvořena řada skórovacích systémů, které byly v průběhu doby validizovány na různých populacích pacientů a byly vyzkoušeny v praxi v řadě klinických studií (28). Většina z nich hodnotí aktivitu lupusu globálně (výsledkem je porovnatelná číselná hodnota aktivity), pouze systém BILAG (29) hodnotí individuální orgánové postižení. Dokument EULAR z roku 2008 obsahuje doporučení k volbě některého z validizovaných skórovacích systémů pro sledování aktivity SLE (30). V našich doporučeních panuje nejvýraznější shoda ohledně použití systému SLEDAI (31), který je na jednu stranu poměrně jednoduchý, na stranu druhou je nejčastěji používán i v rámci klinických studií.

Systém SLEDAI-2000 (také SLEDAI-2K) (SLE Disease Activity Index) se skládá z 24 kritérií, která postihují 9 orgánových systémů včetně imunitního (hladiny komplementu, anti-dsDNA protilátky). Hodnotí přítomnost projevů v posledních 10 dnech. Nejvyšší bodové ohodnocení mají postižení CNS, očí a nález vaskulitidy. Za aktivní chorobu lze považovat dosažení skóre 6 a více (tab. 4) (31).

HODNOCENÍ POŠKOZENÍ

SLICC/ACR DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) je systém, který hodnotí přítomnost poškození orgánu či orgánového systému, pokud je přítomno 6 a více měsíců. Poškození u SLE narůstá s délkou trvání choroby

DOPORUČENÉ POSTUPY

Tab. 3 Klasifikace lupusové nefritidy (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2004).

Klinická kritéria
Třída I Minimální mezangiální lupusová nefritida
Normální nálezy na glomerulech při světelné mikroskopii, mezangiální depozita imunokomplexů při imunofluorescenčním vyšetření
Třída II Mezangiální proliferativní lupusová nefritida
Čistá mezangiální hypercelularita jakéhokoliv stupně nebo zmnožení mezangiální matrix při světelné mikroskopii, mezangiální depozita imunokomplexů Mohou být přítomna ojedinělá subepiteliální či subendoteliální depozita viditelná při imunofluorescenčním vyšetření či při elektronové mikroskopii, ne však při světelné mikroskopii
Třída III Fokální lupusová nefritida^a
Aktivní i neaktivní, fokální, segmentální či globální endo- či extrakapilární glomerulonefritidy postihující méně než 50 % všech glomerulů typicky s fokálními subendoteliálními depozity imunokomplexů, s i bez alterace mezangia. Segmentální postižení vyjadřuje postižení méně než 50 % glomerulárního klubička Třída III (A) Aktivní léze: fokální proliferativní lupusová nefritida Třída III (A/C) Aktivní i chronické léze: fokální proliferativní a sklerotizující lupusová nefritida Třída III (C) Chronické inaktivní léze s jizvením glomerulů: fokální sklerotizující lupusová nefritida
Třída IV Difúzní segmentální či globální lupusová nefritida^b
Aktivní i neaktivní, difúzní, segmentální či globální endo- či extrakapilární glomerulonefritidy postihující $\geq 50\%$ všech glomerulů typicky s difúzními subendoteliálními depozity imunokomplexů, s i bez alterace mezangia. Segmentální postižení vyjadřuje postižení méně než 50 % glomerulárního klubička. Tato třída zahrnuje rovněž postižení typu drátěných kliček (wire loops) pouze s malou či s žádnou glomerulární proliferací Třída IV-S (A) Aktivní léze: difúzní segmentální proliferativní lupusová nefritida Třída IV-G (A) Aktivní léze: difúzní globální proliferativní lupusová nefritida Třída IV-S(A/C) Aktivní a chronické léze: difúzní segmentální proliferativní a sklerotizující lupusová nefritida Třída IV-G (A/C) Aktivní a chronické léze: difúzní globální proliferativní a sklerotizující lupusová nefritida Třída IV-S (C) Chronické inaktivní léze s jizvením: difúzní segmentální sklerotizující lupusová nefritida Třída IV-G (C) Chronické inaktivní léze s jizvením: difúzní globální sklerotizující lupusová nefritida
Třída V Membranózní lupusová nefritida
Globální či segmentální subepiteliální depozita imunokomplexů či jejich morfologické následky jsou patrné při světelné a elektronové mikroskopii jakož i při imunofluorescenčním vyšetření, s i bez mezangiální alterace Třída V může být kombinovaná s třídou III/IV, v tom případě se diagnostikují obě jednotky, třída V při progresi do chronického stadia typicky vykazuje segmentální či globální glomerulosklerózu bez předcházejících proliferativních změn
Třída VI Pokročilá sklerotizující lupusová nefritida
$\geq 90\%$ glomerulů vykazuje globální sklerotizaci bez známek reziduální aktivity

^a Vyjadřuje podíl glomerulů s aktivními či sklerotickými změnami^b Vyjadřuje podíl glomerulů s fibrinoidní nekrózou a/či s tvorbou srpků

Hodnocení glomerulů má být doplněno o hodnocení a grading tubulární atrofie, intersticiálního zánětu a fibrózy, závažnosti aterosklerózy či jiných vaskulárních změn (mírné, střední, závažné).

a je důležitým prognostickým faktorem mortality (tab. 5) (32).

DOPORUČENÍ PRO SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S LUPUSEM

Pacienti se SLE vyžadují dlouhodobé pečlivé sledování aktivity choroby a dalších zdravotních rizik souvisejících se základní nemocí i s rizikem vyplývajícím z léčby. Na základě doporučení EULAR (33)

a publikovaných indikátorů kvality péče u SLE (34) doporučuje ČRS věnovat pozornost zejména následujícím oblastem:

1. Pečlivé sledování pacientů se SLE

- Hodnocení stupně aktivity choroby při návštěvách pacientů (doporučujeme využít systém SLEDAI-2000)
- Hodnocení orgánového postižení (možno využít systém SLICC)

DOPORUČENÉ POSTUPY

Tab. 4 Skórovací systém aktivity SLE SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index).

Skóre	Manifestace	Definice
8	Křeče	Současně vzniklé: Vyloučit metabolické, infekční a lékové příčiny
8	Psychóza	Porucha schopnosti vykonávat běžné aktivity v důsledku těžké poruchy percepce reality. Patří sem: halucinace, inkoherence, výrazně nesouvislé asociace, oslabený myšlenkový obsah, výrazně nelogické myšlení, bizarní, nekoordinované nebo katatonické chování. Vyloučit podíl přítomnost uremie a vlivu léků na manifestaci
8	Organický mozkový syndrom	Změny duševních funkcí s porušením orientace, paměti nebo jiných intelektuálních schopností
8	Zrakové projevy	Změny na sítnici v důsledku postižení SLE: cytoidní tělíska, krvácení do sítnice, serózní exsudáty nebo krvácení v uveji, neuritida optiku (nikoliv v důsledku hypertenze, léků či infekce).
8	Poruchy hlavových nervů	Nově vzniklá senzická či motorická neuropatie hlavových nervů
8	Lupusová bolest hlavy	Těžká, trvalá bolest hlavy, může být i migrenózní, nereaguje na anodyna
8	Mozková příhoda	Nově vzniklá mozková příhoda. Je třeba vyloučit aterosklerózu
8	Vaskulitida	Ulcerace, gangrény, citlivé uzlíky na prstech, infarkty kolem nehtů, třískové hemoragie nebo biopstický či angiografický průkaz vaskulitidy
4	Artritida	Nejméně 2 bolestivé klouby s příznaky zánětu (citlivost, otok či výpotek)
4	Myozitida	Bolestivost nebo slabost proximálního svalstva spojená se zvýšenou hladinou kreatinínázy nebo aldolázy nebo s EMG nálezem či histologickým průkazem myozitidy
4	Močové válce	Granulární válce s hemoglobinem, erytrocytární válce
4	Hematurie	Nad 5 erytrocytů v zorném poli. Vyloučit jiné příčiny (litiáza, infekce)
4	Proteinurie	Nová či perzistující proteinurie nad 0,5 g/24 h
4	Pyurie	Nad 5 leukocytů v zorném poli. Vyloučit infekci
2	Zánětlivý exantém	Zánětlivý typ exantému, případně jeho další manifestace
2	Alopecie	Abnormální ložisková nebo difúzní alopecie
2	Slizniční ulcerace	Ústní či nosní ulcerace
2	Pleuritida	Pleurální bolest na hrudníku spojená s pleurálním šelestem nebo výpotkem anebo ztluštěním pleury
2	Perikarditida	Perikardiální bolest spojená se šelestem nebo výpotkem, EKG změnami či echokardiografickým potvrzením
2	Hypokomplementemie	Snížení hladin CH50, C3 nebo C4 pod limit daný laboratoří
2	Zvýšená vazba DNA	Zvýšená vazba dsDNA nad normu dané laboratoře
1	Horečka	Nad 38 °C po vyloučení infekce
1	Trombocytopenie	Snížení počtu trombocytů pod 100 000/mm ³ . Vyloučit vliv léků
1	Leukopenie	Snížení počtu leukocytů pod 300/mm ³ . Vyloučit vliv léků

DOPORUČENÉ POSTUPY

Tab. 5 SLICC index pro hodnocení poškození u SLE.

Okruhy	Manifestace	Body
Oční	Katarakta (kdykoliv)	1
	Změny sítnice či atrofie optiku	1
Neuropsychiatrické	Kognitivní poruchy	1
	Křeče vyžadující léčbu po dobu 6 měsíců	1
	Cévní mozková příhoda kdykoliv (skóre 2 pokud > 1)	1(2)
	Kraniální či periferní neuropatie (s výjimkou optiku)	1
	Transverzální myelitida	1
Ledvinné	Odhadovaná či měřená glomerulární filtrace < 50 %	1
	Proteinurie >3,5 g/24 hodin nebo	1
	Konečné selhání ledvin (bez ohledu zda dialýza či transplantace)	3
Plicní	Plicní hypertenze	1
	Syndrom mizející plíce (dle rtg)	1
	Fibróza pohrudnice (dle rtg)	1
	Plicní infarkt (dle rtg)	1
Kardiovaskulární	Angina pectoris či bypass koronární cévy	1
	Infarkt myokardu (kdykoliv) (skóre 2 pokud > 1)	1(2)
	Kardiomyopatie (dysfunkce komory)	1
	Chlopenní porucha (diastolický šelest či systolický šelest > 3/6)	1
	Perikarditida > 6 měsíců (či st. p. perikardektomií)	1
	Periferní vaskulární postižení	
	Klaudikace trvající 6 měsíců	1
	Menší ztráta tkáně (bříška prstů)	1
	Větší ztráta tkáně (prst či končetina) (skóre 2 pokud > 1)	1(2)
Žilní trombóza s otokem, ulcerací či žilní stázou	1	
Gastrointestinální	Infarkt či resekce střeva pod duodenem, slezinou, játry, žlučníkem (kdykoliv, z jakéhokoliv důvodu) (skóre 2 pokud > 1)	1(2)
	Mezenterická nedostatečnost	1
	Chronická peritonitida	1
	Striktura či operace horní části GIT (kdykoliv)	1
Muskuloskeletální	Svalová atrofie či slabost	1
	Deformující či erozivní artritida (s výjimkou avaskulární nekrózy)	1
	Osteoporóza se zlomeninou či kompresí obratlového těla (s výjimkou avaskulární nekrózy)	1
	Avaskulární nekróza (skóre 2 pokud > 1)	1(2)
	Osteomyelitida	1
Kožní	Jizvící chronická alopecie	1
	Rozsáhlé jizevnatění či pannikulitida jiné oblasti než křtice či bříšek prstů	1
	Ulcerace kůže (s výjimkou trombózy) trvající > 6 měsíců	1
Předčasné gonadální selhání		1
Diabetes mellitus (bez ohledu na léčbu)		1
Malignita (s výjimkou dysplazie)	(skóre 2 pokud > 1)	1

DOPORUČENÉ POSTUPY

- c. Při kontrolním vyšetření hodnotit komorbiditu a případnou toxicitu léčby
- d. Hodnocení kvality života

2. Hodnocení kardiovaskulárního rizika při diagnóze, následně nejméně 1x ročně

- a. Kouření, kardiovaskulární příhody, fyzická aktivita, rodinná anamnéza
- b. Přítomnost hypertenzní nemoci, její případná monitorace
- c. Hodnocení lipidového spektra a glykemie

3. Hodnocení rizika osteoporózy při diagnóze, následně 1x ročně

- a. Hodnocení adekvátnosti příjmu vápníku, vitamínu D, pohybu a kouření
- b. Screening a sledování osteoporózy dle národních doporučení pro postmenopauzální ženy a pro pacienty léčené dlouhodobě glukokortikoidy (35–37)

4. Hodnocení infekčního rizika na počátku choroby

- a. Na počátku choroby se doporučuje provést screening HIV, HCV, HBV
- b. Zvážit screening TBC dle osobní a rodinné anamnézy a při potřebě vysokých dávek glukokortikoidů
- c. Vakcinace: doporučuje se očkování neživými vakcínami (chřipka, pneumokok)
- d. Hodnocení infekčního rizika při kontrolních návštěvách (těžká neutropenie < 500/mm³, lymfopenie < 500/mm³, snížení IgG (< 5 g/l))

5. Hodnocení rizika očního poškození (glaukom, katarakta, retinální postižení)

- a. U pacientů léčených antimalariky či glukokortikoidy vyšetření při zahájení léčby
- b. Antimalarika, glukokortikoidy
 - nízké riziko – druhé vyšetření po pěti letech léčby, při dalším pokračování léčby ročně
 - vysoké riziko – ročně

6. Frekvence návštěv

- a. U pacientů bez klinické aktivity, orgánového poškození a komorbidit interval 6–12 měsíců
- b. U pacientů aktivních, s orgánovým poškozením, komorbiditami přizpůsobit frekvenci aktuálnímu stavu (ve většině případů 2–3 měsíce)

7. Doporučená laboratorní a paraklinická hodnocení

- a. Při diagnóze
 - krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů
 - sedimentace erytrocytů a CRP

- moč chemicky a sediment
 - AST, ALT, GMT, ALP, bilirubin, LDH, albumin, celková bílkovina
 - s-kreatinin, s-urea, GF dle MDRD
 - proteinurie nebo poměr proteinurie/kreatininu
 - ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP
 - antifosfolipidové protilátky
 - hladiny komplementu C3, C4 (CH50)
 - celkový cholesterol, LDL, HDL, triglyceridy, glykemie
 - koagulace (INR, aPTT)
 - zvažení provedení Coombsova testu
 - zobrazovací vyšetření: rtg hrudníku, EKG, echokardiografie, abdominální ultrazvuk
 - oční pozadí
- b. Při kontrole (intervaly přizpůsobit aktuálnímu stavu, u zcela neaktivních 1x za 6–12 měsíců)
 - krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů
 - sedimentace erytrocytů a CRP
 - moč chemicky a sediment
 - AST, ALT, albumin
 - s-kreatinin, s-urea, GF dle MDRD
 - proteinurie nebo poměr proteinurie/kreatininu
 - komplement, anti-dsDNA protilátky

8. Vyšetření při různých klinických formách choroby

- a. Při postižení muskuloskeletálního systému
 - revmatoidní faktor, anti-citrulinové protilátky
 - radiogramy postižených kloubů
- b. Kožní postižení
 - dermatologické vyšetření
 - zvažení biopsie kůže a histologické vyšetření (lupus band test)
- c. Kardiovaskulární manifestace
 - EKG, echokardiografie
- d. Ledvinné manifestace
 - s-kreatinin, s-urea, GF dle MDRD, kultivace moči
 - proteinurie nebo poměr proteinurie/kreatininu
 - ultrazvuk ledvin (velikost)
 - zvažení biopsie ledvin k hodnocení aktivity a chronicity postižení
- e. Plicní postižení
 - radiogram hrudníku
 - zvažení spirometrie, difuze, CT plic, scintigrafie
 - zvažení cytologického vyšetření aspirátu získaného při bronchoalveolární laváži
 - vyšetření pleurálního výpotku
 - echokardiografie

f. Neuropsychiatrické postižení

- neurologické a psychiatrické vyšetření
- psychologické vyšetření
- zvažování EEG, CT či MR mozku či páteře, EMG, vyšetření likvoru

g. Hematologické manifestace

- krevní obraz, diferenciální rozpočet, retikulyocyty, schistocyty, LDH, volný hemoglobin, haptoglobin
- abdominální ultrazvuk
- Coombsův test či kompletní imunohematologické vyšetření
- zvažování aspirací kostní dřeně, protilátky proti trombocytům, přežívání trombocytů
- antifosfolipidové protilátky, hladiny koagulačních faktorů

DISKUSE - ZÁVĚR

Autoři navrhli tato doporučení jako podklad pro diagnostiku a sledování pacientů se systémovým lupusem v klinické praxi. Jsou si vědomi jejich limitací. Jak už bylo opakovaně zdůrazněno, SLE je choroba s enormní variabilitou klinických manifestací a průběhu. Sledování pacienta je třeba přizpůsobit klinické situaci. Na druhou stranu tato doporučení zdůrazňují několik oblastí, které jsou určitě hodny většího zájmu než dosud (kardiovaskulární riziko, riziko postižení očí, osteoporóza, infekce), zavádějí však také nová doporučení ohledně sledování aktivity pomocí skórovacího systému SLEDAI a hodnocení orgánového poškození systémem SLICC. Umožňují rovněž využití nových SLICC klasifikačních kritérií choroby. Výhodou SLICC klasifikace SLE je zařazení více klinických i laboratorních nálezů, což zvyšuje jejich senzitivitu. Potřeba nových doporučení pro diagnostiku a následně i pro terapii SLE odráží vývoj na straně léčby systémového lupus, kdy zavádění nových biologických léčiv se sebou nese potřebu nově a srovnatelně definovat aktivitu choroby, průkazu efektu léčby, jejího nedostatečného účinku či selhání. Doporučení standardů v diagnostice SLE přispěje k možnosti vzájemného srovnání pacientů v rámci vznikajícího registru a umožní provádění observačních studií. Výčet doporučených položek je třeba brát jako optimální, je však třeba jej přizpůsobit běžné klinické praxi. Navržené skórovací systémy a laboratorní či zobrazovací metody by měly být zvažovány podle aktuální klinické situace, možností daného zdravotnického zařízení i potřeb a stavu konkrétního pacienta.

Standardizace diagnostického a léčebného procesu povede k odstranění určité variability péče o nemocné se SLE a jak jsme přesvědčeni, k jejímu zkvalitnění. Byli jsme toho svědky i u revmatoidní artritidy či ankylozující spondylitidy.

Literatura

1. **Sherer Y, Gorstein A, Fritzler M, Shoenfeld Y.** Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: More than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 501-7.
2. **Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, et al.** Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 2152-8.
3. **Danchenko N, Satia JA, Anthony MS.** Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15: 308-18.
4. **Rus V, Maury EE, Hochberg MC.** The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002.
5. **Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al.** Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-99.
6. **Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, et al.** Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2092-4.
7. **Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al.** Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257-68.
8. **Jonsson H, Nived O, Sturfelt G, Silman A.** Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 185-8.
9. **von Mühlen CA, Tan EM.** Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 323-58.
10. **Smeenk R, Brinkman K, van den Brink H, et al.** Antibodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus. Their role in the diagnosis, the follow-up and the pathogenesis of the disease. *Clin Rheumatol* 1990; 9: 100-10.
11. **Eaton RB, Schneider G, Schur PH.** Enzyme immunoassay for antibodies to native DNA. Specificity and quality of antibodies. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 52-62.
12. **Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Kwan-Yeung L, et al.** Clinical evaluation of various selected ELISA kits for the detection of anti-DNA antibodies. *Lupus* 1995; 4: 370-4.
13. **Munves EF, Schur PH.** Antibodies to Sm and RNP. Prognosticators of disease involvement. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 848-53.
14. **Dostál C.** Klinické projevy SLE. In Dostál C, Vencovský J, et al. Systémový lupus erythematosus. Medprint 1997: 79-166.
15. **Fritzler MJ, Tan EM.** Antibodies to histones in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1978; 62: 560-67.
16. **Hughes GR.** Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-99.
17. **Walport MJ.** Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2002; 4:(Suppl. 3) 279-93.
18. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-77.
19. **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725-6.

DOPORUČENÉ POSTUPY

20. **Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al.** Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.
21. **Gillian JN, Sontheimer RD.** Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis* 1981;8:207-18.
22. **Sontheimer, RD.** The lesions of cutaneous lupus erythematosus-a review and personal perspective on nomenclature and classification of cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 84-95.
23. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
24. **Bertsias G, Ioannidis JPA, Aringer M, et al.** EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2074-82.
25. **Weening JJ, D'Agati VD, Melvin M, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International* 2004; 65: 521-30.
26. **Merrill JT.** Measuring disease activity in systemic lupus: progress and problems. *J Rheumatol* 2002; 29: 2256-7.
27. **Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE.** Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1709-20.
28. **Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH.** Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1107-8.
29. **Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, et al.** British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4113-9.
30. **Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al.** EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
31. **Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB.** Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2000; 29: 288-91.
32. **Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al.** The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* 2000; 27: 373-6.
33. **Mosca M, Tani A, Aringer M, et al.** European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-74.
34. **Mosca M, Tani C, Aringer M, et al.** Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 2011;10: 383-8.
35. **Rosa J, Bayer M, Jeníček J.** Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. *Osteol Bull* 2007; 12: 74-81.
36. **Růžičková O, Bayer M, Pavelka K, Palička V.** Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním. *Osteol Bull* 2004; 9: 78-85.
37. **Štěpán J.** Algoritmus léčby glukokortikoidy indukované osteoporózy - hledání východisek - editorial. *Vnitř Lék* 2009; 55: 448-54.

Podpořeno grantem IGA Ministerstva zdravotnictví ČR č. NT/13707-4 a projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika FN a LF UP

I. P. Pavlova 6

772 00 Olomouc

e-mail: horakp@fnol.cz

OZNÁMENÍ

1. Výbor České revmatologické společnosti ČLS JEP v souladu se stanovami a volebním řádem vyhlašuje **volby do výboru a revizní komise ČRS ČLS JEP.**

Detaily najdete na stránkách České revmatologické společnosti:
<http://www.revmatologicka-spolocnost.cz/>

2. Výbor České revmatologické společnosti vyhlašuje **soutěž o nejlepší publikaci za rok 2012.**

Podmínky: členství v ČRS; zaslání originálu (separátky publikace) v textové, ale i on-line podobě, pokud je stránkovaná a vydaná v roce 2012. Oceněny budou dvě publikace.

Termín pro zaslání přihlášky do sekretariátu ČRS (schwarzova@revma.cz) je 31. říjen 2013.
Vyhlášení výsledků soutěže bude při slavnostním zahájení Jáchymovských revmatologických dnů.
4. prosince 2013.