



Kapilaroskopie a autoprotilátky u pacientů s Raynaudovým fenoménem

Ivo Hofírek¹, Dana Bartoňková², Robert Prosecký¹, Stanislav Šárník¹

¹ I. interní kardiologická klinika, ICRC, FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

² Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Hofírek I, Bartoňková D, Prosecký R, Šárník S. **Kapilaroskopie a autoprotilátky u pacientů s Raynaudovým fenoménem.** *Cor Vasa* 2011;53:619–622.

Cíl: Cílem práce bylo pilotní prospektivní vyhodnocení kapilaroskopických nálezů u pacientů s Raynaudovým fenoménem a jejich případného vztahu se základními imunologickými parametry.

Metodika: V roce 2010 bylo vyšetřeno 51 pacientů (37 žen, 14 mužů) s poruchami periferního prokrvení typu Raynaudova fenoménu s trváním projevů onemocnění ≤ 48 měsíců. Pacienti měli vedle standardních cévních vyšetření provedenu kapilaroskopii na přístroji Leica S6D. Kapilaroskopické nálezy byly rozděleny do tří stupňů (bez postižení až výrazně patologický nálezy). Po cévním a kapilaroskopickém vyšetření následovalo vyšetření na přítomnost autoprotilátek.

Výsledky: Metodou lineární regrese byl nalezen vztah mezi zhoršujícími se kapilaroskopickými nálezy a zvyšující se pravděpodobností výskytu autoprotilátek ($p = 0,023$). Vztah k typům protilátek prokázán nebyl. Nebyl prokázán ani vztah mezi kapilaroskopickými nálezy a věkem pacientů a délkou trvání Raynaudova fenoménu.

Závěr: V pilotním souboru pacientů se prokázal vztah mezi kapilaroskopickými nálezy a pravděpodobností výskytu autoprotilátek u pacientů s Raynaudovým fenoménem. Kapilaroskopické vyšetření je vhodnou metodou pro vyšetření pacientů s vaskoneurózami a může sloužit k vytypování pacientů pro vyšetření autoprotilátek.

Klíčová slova: Raynaudův fenomén – Kapilaroskopie – Autoprotilátky – Vaskoneuróza

Hofírek I, Bartoňková D, Prosecký R, Šárník S. **Capillaroscopy and autoantibodies in patients with Raynaud's phenomenon.** *Cor Vasa* 2011;53:619–622.

Aim: The aim of this study was to obtain a pilot prospective evaluation of capillaroscopic findings in patients with Raynaud's phenomenon and of their putative association with basic immunological parameters.

Methods: Fifty-one patients (37 females, 14 males) with peripheral blood supply disorders corresponding to the Raynaud's phenomenon and with disease manifestations lasting up to 48 months were examined in 2010. Besides standard vascular examination, the patients also underwent capillaroscopy using Leica S6D device. Three stages of capillaroscopic findings were defined, from normal to marked pathology. Vascular and capillaroscopic examinations were followed by autoantibody assays.

Results: Using linear regression analysis, we demonstrated a positive association between the stage of capillaroscopic findings and the probability of autoantibody presence ($p = 0.023$). No association with the type of autoantibodies was documented. We were also not able to demonstrate an association between capillaroscopic findings, age of the patients and duration of the Raynaud's phenomenon.

Conclusion: An association between capillaroscopic findings and the probability of autoantibody presence was shown in a pilot population of patients with Raynaud's phenomenon. Capillaroscopy is suitable for patients with vascular neuroses and can be helpful when deciding which patients should undergo autoantibody testing.

Key words: Raynaud's phenomenon – Capillaroscopy – Autoantibodies – Vascular neurosis

Adresa: MUDr. Ivo Hofírek, I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: ivo.hofirek@fnusa.cz

Úvod

Kapilaroskopie je metoda neinvazivního sledování cévního řečiště, jeho nejokrajovějších částí. Z fyzikálních principů metody vyplývají možnosti zobrazení oblastí, které jsou dostupné viditelné části optického spektra.

Kapilaroskopií lze vyšetřovat všechny povrchové struktury, kůže celého těla, nejčastěji ale akrální oblasti končetin, dominantně nehtová lůžka horních nebo dolních končetin. Právě zde jsou kapiláry pro svůj přibližně rovnoběžný průběh s povrchem kůže nejlépe hodnotitelné.^{1,2}

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM 0021622402.

Cílem práce bylo zjistit, zda lze v pilotním souboru nalézt vztah mezi nálezy v kapilaroskopickém obraze a výskytem autoprotilátek u pacientů odeslaných k cévnímu vyšetření s doposud idiopatickým Raynaudovým fenoménem.

Metodika a soubor pacientů

Na počátku výzkumu byly kapilaroskopické obrazy na základě našich předchozích pozorování, porovnávání a hodnocení a dle literárních údajů rozčleněny do tří stupňů.

Stupně nálezů v kapilaroskopickém obraze:

- › Stupeň 1 (kapilaroskopie 1) – normální nález: symetrické kapiláry, pravidelně vinuté, oblá klička, poměr šířka/výška kličky < 0,5, stejnoměrný průměr kapilár, bez dilatací, bez známky edémů (obrázek 1).
- › Stupeň 2 (kapilaroskopie 2) – abnormální, patologický nález: ojediněle nesymetrické kapiláry, ojedinělé, ale přítomné rozdílné průměry kapilár/dilatované úseky, naznačené klubičkovatění.
- › Stupeň 3 (kapilaroskopie 3) – výrazně patologický nález: megakapiláry, cévy nepravidelných průměrů/dilatované, prosakování a perivaskulární edém, hemoragie, segmenty s rozostřenými (prosáklými okraji), klubičkovité cévní struktury, avaskulární zóny (obrázek 2).

Nálezy u pacientů byly přiřazovány k jednotlivým stupňům, vyšetření prováděl jeden pracovník v rámci základního cévního vyšetření.^{3,4}

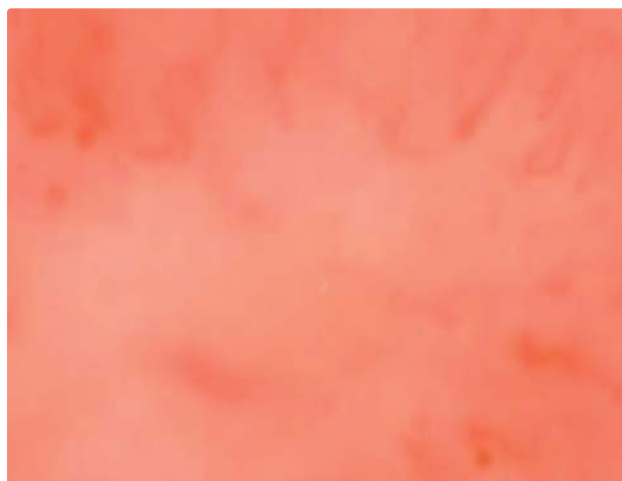
Dále byli vyšetřeni pacienti s poruchami periferního prokrvení charakteru vaskoneurózy, Raynaudova fenoménu. Obtíže pacientů trvaly ≤ 48 měsíců, angiologicky nebyli doposud vyšetřeni a v době cévního vyšetření byli bez známého autoimunitního onemocnění. Vaskoneurózy byly v době vyšetření hodnoceny jako idiopatické. Pacienti neměli diabetes mellitus.

Vyšetřeno bylo celkem 51 pacientů – 37 žen a 14 mužů, středního věku 48 let (rozmezí 17–74 let) a 52 let (rozmezí 16–77 let). Průměrná doba trvání projevů vaskoneurózy dle anamnestických dat pacientů byla přibližně 28 ± 13 měsíců.

Pacienti měli provedené angiologické vyšetření, duplexní sonografii periferního řečiště, fotopletysmografii,



Obrázek 1 Normální kapilaroskopický obraz



Obrázek 2 Patologický kapilaroskopický obraz (nepravidelné kapiláry, edémy, avaskulární zóna)

kapilaroskopické vyšetření a imunoserologické vyšetření. Duplexní sonografické vyšetření tepen horních končetin, včetně distální části radiálních a ulnárních tepen a větvení aa. palmares propriae, bylo u všech pacientů fyziologické s normálním dopplerovským průtokovým hodnocením. Nebyla prokázána přítomnost vyšetřitelného makrovaskulárního poškození.

Pro studii byl použit kapilaroskop Leica S6D s bočním osvětlením s možností čtyřicetinasobného optického zvětšení a dalšího trojnásobného (120×) zvětšení pomocí digitální lupy v příslušném softwaru.

Hodnocení probíhalo pomocí stereoskopického zobrazení při čtyřicetinasobném optickém zvětšení, ve dvou zorných polích na nehtových lůžcích 2. a 3. prstu pravé a levé ruky, za použití originálního imerzního oleje. Kapilaroskopické hodnocení bylo provedeno bez znalosti laboratorních výsledků.

Imunologická vyšetření byla provedena po angiologickém a kapilaroskopickém vyšetření.

U pacientů byla provedena vyšetření na přítomnost následujících autoprotilátek:

- › antinukleární protilátky (ANA),
- › protilátky proti ds-DNA ELISA,
- › protilátky antiENA (SSA, SSB, Scl, Sm, Jo1, RNP),
- › protilátky pro SS-A (Ro),
- › protilátky proti SS-B (La),
- › protilátky proti SCL 70,
- › protilátky proti Sm/RNP,
- › c-ANCA PR3+IF,
- › p-ANCA MPO+IF,
- › revmatoidní faktor,
- › IgG proti CCP.

Protilátky byly hodnoceny jako pozitivní (pro statistické zpracování hodnota 1), nebo negativní (hodnota 0). Jako pozitivní nález byla hodnocena samostatně přítomnost ANA v titru 1:160 a více, samostatně pozitivita některé z testovaných ostatních protilátek nebo pozitivita ANA v titru 1:80 a současně pozitivita některé z ostatních protilátek.

Statistické zpracování bylo provedeno a ověřeno pomocí statistických nástrojů v OpenOffice Calc verze 3.3.1 a programu PAST verze 2.1.⁵

Závislost mezi stupni kapilaroskopického nálezu a přítomností autoprotilátek u pacientů s Raynaudovým fenoménem ($p = 0,023$) byla zjištěna metodou lineární regrese (obrázek 3). Se zhoršujícím se kapilaroskopickým nálezem se zvyšuje pravděpodobnost výskytu autoprotilátek. Rozdíly mezi skupinami osob bez přítomných autoprotilátek a s přítomnými protilátkami ve věku $48,0 \pm 16,6$ let proti $50,5 \pm 16,7$ let a s dobou trvání potíží $2,8 \pm 1,1$ let proti $2,9 \pm 0,9$ let nebyly významné ($p > 0,05$).

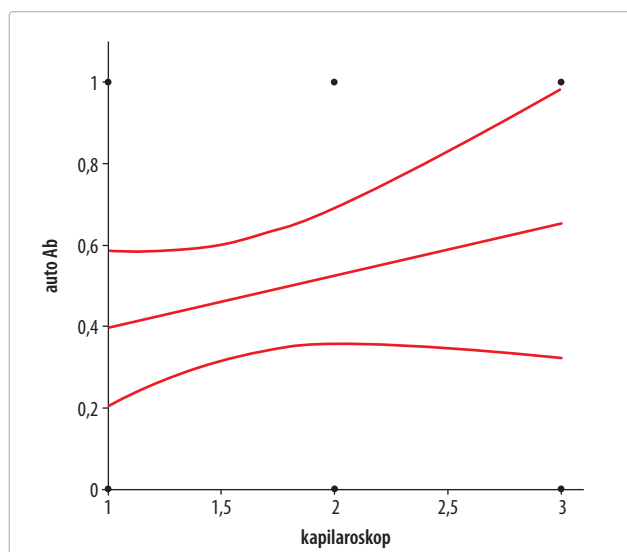
V době trvání potíží nebyly rozdíly mezi skupinami osob s negativním kapilaroskopickým nálezem (stupeň 1), skupinou s abnormním nálezem (stupeň 2) a skupinou s patologickými nálezy (stupeň 3). Normální kapilaroskopické nálezy byly v daném souboru nalezeny u osob starších ($54 \pm 17,4$ let), abnormální u osob nejmladších ($34 \pm 13,8$ let), čtyři osoby s patologickým nálezem měly medián věku $44,8 \pm 16,8$ let.

Tabulky 1–3 uvádějí počet pacientů s pozitivními autoprotilátkami a počty výskytu jejich jednotlivých typů dle kapilaroskopického nálezu.

Diskuse

V dané práci šlo o posouzení vztahu mezi kapilaroskopickými nálezy a výskytem autoprotilátek. Autoři se nezabývali hodnocením výskytu typů autoprotilátek.

Vztah mezi kapilaroskopickými nálezy a výskytem autoprotilátek byl prokázán, a to nezávisle na délce trvání příznaků Raynaudova fenoménu a věku pacientů. Testování na dané typy autoprotilátek bylo zvoleno dle standardních metod našich imunologických laboratoří. Uvedené autoprotilátky jsou u pacientů s Raynaudovým fenoménem zjišťovány vždy, postup se používá téměř dvě desítky let s postupným zdokonalováním laboratorních metod.



Obrázek 3 Vztah mezi výskytem autoprotilátek (autoAb) a kapilaroskopickým nálezem (kapilaroskop) u pacientů s vasoneurózou – Raynaudovým fenoménem ($p = 0,023$)

Vyšetření však nejsou levná. Z tohoto důvodu, a také aby zjednodušili diagnostický proces, se autoři zabývali jen hodnocením výše uvedených typů autoprotilátek. Větší soubory

Tabulka 1 Normální kapilaroskopické nálezy a výskyt autoprotilátek

KAPILAROSKOPIE 1 (n = 26)	
ANA	7
Protilátky proti ds-DNA ELISA	6
antiENA (SSA, SSB, Scl, Sm, Jo1, RNP)	3
Protilátky proti SS-A (Ro)	4
Protilátky proti SS-B (La)	2
Protilátky proti SCL 70	0
Protilátky proti Sm/RNP	1
c-ANCA PR3+IF	0
p-ANCA MPO+IF	0
Revmatoidní faktor	1
IgG pl. proti CCP	0

Tabulka 2 Abnormální kapilaroskopické nálezy a výskyt autoprotilátek

KAPILAROSKOPIE 2 (n = 20)	
ANA	9
Protilátky proti ds-DNA ELISA	5
antiENA (SSA, SSB, Scl, Sm, Jo1, RNP)	2
Protilátky proti SS-A (Ro)	1
Protilátky proti SS-B (La)	0
Protilátky proti SCL 70	0
Protilátky proti Sm/RNP	0
c-ANCA PR3+IF	0
p-ANCA MPO+IF	0
Revmatoidní faktor	0
IgG pl. proti CCP	1

Tabulka 3 Patologické kapilaroskopické nálezy a výskyt autoprotilátek

KAPILAROSKOPIE 3 (n = 5)	
ANA	4
Protilátky proti ds-DNA ELISA	3
antiENA (SSA, SSB, Scl, Sm, Jo1, RNP)	1
Protilátky proti SS-A (Ro)	1
Protilátky proti SS-B (La)	1
Protilátky proti SCL 70	0
Protilátky proti Sm/RNP	1
c-ANCA PR3+IF	0
p-ANCA MPO+IF	0
Revmatoidní faktor	0
IgG pl. proti CCP	0

by mohly ukázat na vztah kapilaroskopických nálezů také k typům autoprotilátek. Avšak i v rozsáhlejších pracích autoři testovali stejné autoprotilátky jako v předložené práci a u již známých systémových onemocnění pojiva.^{6,7} Vhodná obecná doporučení, na které autoprotilátky se v základních vyšetřeních zaměřit u pacientů jen s příznaky Raynaudova fenoménu, neexistují. Zatím jejich volba záleží na erudici ošetřujícího lékaře a ještě více jejich interpretace v konkrétních případech.

Kapilaroskopické nálezy společně s výskytem autoprotilátek mohou sloužit jako předpovědní faktor pro rozvoj závažného poškození periferní cirkulace. V daném souboru pacientů s Raynaudovým fenoménem se však ukázala menší výtěžnost standardního testování ANCA protilátek a protilátek proti citrulinu (CCP) a anti SS-B(La). Upřesnění si vyžaduje další zkoumání.

Kapilaroskopická vyšetření by se měla provádět v dostatečném množství zorných polí a na více částech postižených oblastí. Je nutné pečlivé pozorování s přihlédnutím k většinou konvexnímu tvaru pozorovaného objektu a nutnosti průběžného zaostřování. Má výbornou možnost opakování a vysokou míru reprodukovatelnosti. Určitá opatrnost v kapilaroskopickém hodnocení je třeba u osob s mikrotraumatizací vyšetřovaných oblastí a také u osob s pravidelnou agresivní manikúrou nebo pedikúrou. Kapilaroskopie je jednoduchá metoda, kterou lze provádět po krátkém zacvičení, ale hodnocení by měla provádět zkušená osoba.⁸⁻¹⁰

Závěr

V pilotní studii byl prokázán předpokládaný vztah mezi stupni kapilaroskopického nálezu a přítomností autoprotilátek. U pacientů s patologickými kapilaroskopickými obrazy roste pravděpodobnost výskytu autoprotilátek.

U pacientů s Raynaudovým fenoménem v daném souboru bylo málo výtěžné standardní testování protilátek ANCA, proti citrulinu a SS-B(La). Upřesnění dosavadních nálezů si však vyžaduje další studii. Kapilaroskopie jako poměrně levná metoda by mohla na specializovaných a erudovaných pracovištích napomoci k vytypování osob s poruchami periferního prokrvení vhodných k dalším nákladnějším laboratorním metodám.

Poděkování: Zejména paní L. Foretníkové a paní B. Plavcové, bez jejichž usilovné činnosti by nebylo možné práci provést.

Literatura

1. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:1093–1108.
2. Zeman J. Klinická kapilaroskopie. *Postgrad Med* 2010;1:12–17.
3. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:78–83.
4. Jones BF, Oral M, Morris CW, Ring EF. A proposed taxonomy for nailfold capillaries based on their morphology. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:333–341.
5. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontol Electr* 2001;4:9–18.
6. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43:719–726.
7. Li L, Mac-Mary S, Sainthillier JM, et al. Age-related changes of the cutaneous microcirculation in vivo. *Gerontology* 2006;52:142–153.
8. Moore TL, Roberts C, Murray AK, et al. Reliability of dermoscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:542–547.
9. Libigerová K, Urbánek J, Tichý M, Šternberský J. Kapilaroskopie u systémových onemocnění pojiva. *Dermatol Praxi* 2007;1:71–78.
10. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheuma* 2008;58:3902–3912.

Došlo do redakce: 3. 10. 2011

Přijato: 3. 10. 2011