

Nová klasifikační kritéria EULAR/ACR pro SLE

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.

Arthritis Rheumatol 2019 Aug 6. doi: 10.1002/art.40930, *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151–1159.

Systémový lupus erythematoses (SLE) je komplexní autoimunitní onemocnění, které se může manifestovat řadou nespecifických projevů (např. únava, teplota, hubnutí, alopecie), ale i postižením řady důležitých orgánů, včetně ledvin. Onemocnění je kromě klinické manifestace spojeno s pozitivitou řady autoprotilátek detekovatelných v séru. Všechny tyto skutečnosti dělají často problém se stanovením diagnózy SLE, a tak je nezbytné, abychom měli k dispozici správná a adekvátní kritéria pro diagnostiku. Klasická, dosud používaná kritéria American College of Rheumatology (ACR) pocházejí z roku 1982¹ a jejich revize z roku 1997. Novější kritéria Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group (SLICC) z roku 2012 si dala za cíl zlepšit diagnostiku a zvýšit záchytnost SLE.² Přidala do klasifikace nové prvky (např. mukokutánní a neuropsychiatrická kritéria či pozitivitu antifosfolipidových protilátek [APLA]) včetně toho, že rozdělila kritéria na klinická a imunologická a nemocný musí splňovat alespoň jedno kritérium z každé skupiny. Umožnila také klasifikovat SLE u nemocného, který měl histologicky prokázanou lupusovou nefritidu (LN) a současně pozitivitu antinukleárních protilátek (ANAb) anebo protilátek proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA). Kritéria SLICC na rozdíl od kritérií ACR také umožnila diagnostikovat dřívější stadia onemocnění.

Jelikož byla tato dvojí klasifikační kritéria do určité míry rozdílná, lišily se i soubory nemocných, kteří byli podle nich klasifikováni jako trpící SLE.³ To činilo a činí problémy zejména v případě mezinárodních multicentrických studií, které nemocné se SLE zařazují. Určitá nehomogenost souborů pacientů klasifikovaných podle rozdílných kritérií může zkreslovat studijní výsledky a neumožňuje je automaticky akceptovat pro všechny pacienty s touto chorobou. Proto se skupina expertů ze dvou společností (European League Against Rheumatism [EULAR] a ACR) rozhodla sejít se nad vytvořením nových, jednotných kritérií pro klasifikaci SLE (kritéria EULAR/ACR z roku 2019), která by (kromě jiného) pomohla identifikovat co

nejhomogennější skupiny nemocných schopných zařazení do výzkumných a léčebných projektů.

Celý proces probíhal v několika fázích a účastnilo se ho skoro 200 expertů z různých částí světa a zastupujících různé odbornosti, které se setkávají s nemocnými se SLE. V první fázi studie se generovala možná kritéria pro stanovení diagnózy SLE. Jako základní kritérium (1a) pro diagnózu byla určena pozitivita ANAb. Prostřednictvím metody Delphi (metoda expertního odhadování budoucího vývoje a stavu) bylo nominováno 145 potenciálních kritérií SLE, z nichž bylo ve druhém a třetím kole nakonec vybráno 40 kandidátních kritérií (1b). Ve fázi 1c se vyšetřilo celkem 616 nemocných z různých center po celém světě a posuzovala se specifická navržených kritérií u 389 nemocných se suspektním SLE a 227 nemocných s jiným autoimunitním onemocněním. Ve fázi 1d pak proběhlo dotazníkové šetření u 339 nemocných se SLE (93 % ženy), kteří se vyjadřovali ke svým iniciálním klinickým příznakům a potížím. Na základě těchto zjištění byla k již 40 navrženým kritériím přidána další tři (teplota, únava a artralgie) a tento soubor kritérií byl dále testován. Ve druhé fázi studie proběhla redukce počtu navržených kritérií ze 43 na 21 a jejich srovnání se vstupními kritérii pro nemocné léčené ve studii Euro-Lupus. Třetí fáze studie zahrnovala definici jednotlivých kritérií a přidělení váhy (bodového ohodnocení) jednotlivým kritériím na základě použití metody hierarchického klastrování. Poslední, 4. fáze projektu, zahrnovala zdokonalení kritérií a jejich derivaci (n = 1 001) a validaci (n = 1 270) na pacientech.

Výsledkem jsou klasifikační kritéria pro SLE EULAR/ACR 2019. Jsou založena na vstupní pozitivitě protilátek ANAb (mělo by být vyšetřováno standardizovanou metodou stanovení ANAb na HEp-2 buňkách) detekované minimálně jedenkrát. Bez positivity tohoto kritéria nelze diagnózu SLE stanovit. Pro splnění kritérií SLE musí nemocný dále splňovat alespoň jedno ze sedmi klinických kritérií a celkem ≥ 10 bodů ze skórovacího systému. Současně jsou ve skórovacím systému definována

TABULKA 1 **Klasifikační kritéria EULAR/ACR 2019 pro systémový lupus erythematoses**

Vstupní kritérium (vždy by mělo být splněno)			
Pozitivita antinukleárních protilátek (ANAb) v titru $\geq 1:80$ vyšetřovaných stanovením na buňkách HEp-2 nebo ekvivalentním testem			
↓			
Pokud není ANAb pozitivní, neklasifikujte jako SLE Pokud je ANAb pozitivní, aplikujte přídatná kritéria			
↓			
Přídatná kritéria			
Nezahrnujte do kalkule kritérium, které může mít jiné vysvětlení než SLE. Výskyt kritéria minimálně jednou je dostačující. Klasifikace SLE vyžaduje přítomnost ≥ 10 bodů. Kritéria se nemusejí vyskytovat všechna současně. Do výsledné kalkule použijte jen kritérium s nejvyšší bodovou hodnotou v dané oblasti (pozitivita ostatních kritérií z dané oblasti se nekalkuluje).			
Klinická oblast a kritérium	Bodová váha	Imunologická oblast a kritérium	Bodová váha
Obecná			
Teplota	2		
Hematologická		Antifosfolipidové protilátky	
Leukopenie	3	Anti-kardiolipinové Ab nebo anti- $\beta 2$ GP1 Ab nebo lupus antikoagulans	2
Trombocytopenie	4		
Autoimunitní hemolytická anémie	4		
Neuropsychiatrická		Komplement	
Delirium	2	Nízké C3 nebo nízké C4	3
Psychóza	3	Nízké C3 a nízké C4	4
Křeče	5		
Mukokutánní		SLE specifické protilátky	
Nejživčí se alopecie	2	Anti-dsDNA Ab nebo Anti-Smith Ab	6
Orální ulcerace	2		
Subakutní kožní či diskoidní lupus	4		
Akutní kožní lupus	6		
Serózní blány			
Pleurální či perikardiální výpotek	5		
Akutní perikarditida	6		
Muskuloskeletální			
Kloubní postižení	6		
Renální			
Proteinurie $> 0,5$ g/den	4		
LN třída II či V podle RB	8		
LN třída III či IV podle RB	10		
Totální skóre			
↓			
Klasifikujte SLE, pokud je přítomno vstupní kritérium a skóre přídatných kritérií ≥ 10			

Ab – protilátky; $\beta 2$ GP1 – $\beta 2$ -glykoprotein 1; LN – lupusová nefritida; RB – renální biopsie.

také tři imunologická kritéria. Důležité je, že nemocný nemusí splňovat všechna kritéria současně, některá mohou být přítomna anamnesticky. Tento skórovací systém vykazuje v porovnání s předcházejícími dvěma jak vysokou senzitivitu (96,1%), tak specifitu (93,4%) pro klasifikaci diagnózy SLE a odlišení tohoto autoimunitního onemoc-

nění od jiných systémových chorob. Podrobně jsou kritéria uvedena v **tabulce 1**.

Závěrem autoři studie konstatují, že tato nová kritéria jsou výsledkem práce multidisciplinárního týmu expertů a kromě již zmíněné vysoké senzitivity i specifity jsou také obrazem současného pohledu na diagnostiku SLE.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Diagnostická kritéria lze chápat jako soubor příznaků, symptomů a testů, které se používají v běžné klinické praxi pro stanovení dané diagnózy. Tato kritéria musejí být poměrně široká a musejí reflektovat všechny možné rozdílné rysy a rozdílnou závažnost choroby, a to proto, aby u co nejvíce nemocných trpících touto chorobou mohlo být toto onemocnění diagnostikováno (musejí tedy zohlednit heterogenitu všech nemocných s danou chorobou).⁴ Klasifikační kritéria lze chápat jako podrobnější a specifitější kritéria schopná definovat takovou skupinu nemocných s daným onemocněním, která je co nejvíce homogenní, umožňuje srovnání nemocných napříč studii, rasami i geografickými regiony. Jejich cílem je co největší specifita kritérií i na úkor jejich senzitivity. Diagnostická a klasifikační kritéria se proto nemusejí zcela překrývat.

Původní kritéria ACR příliš nezohledňovala délku trvání onemocnění a aktivitu choroby. To způsobovalo heterogenitu v souborech nemocných zařazovaných do studií (nová diagnóza vs. déletrvající onemocnění; všechna kritéria měla stejnou váhu). Nově publikovaná kritéria EULAR/ACR 2019 reflektují zejména pacienty s nově diagnostikovaným onemocněním. Velmi důležité je, že výsledná kritéria byla validována na stovkách nemocných jak se SLE, tak s dalšími autoimunitními onemocněními a ukázala, že mají vysokou senzitivitu i specifitu pro SLE.

Tato klasifikační kritéria definují pozitivitu ANAb jako nezbytnou a základní podmínku pro diagnostiku SLE. V předcházejících kritériích byla pozitivita ANAb dávana na úroveň pozitivitu jiných autoprotilátek (anti-dsDNA či anti-Sm), které jsou ale více specifické a nemusejí být u všech nemocných se SLE pozitivní. Jejich pozitivita po léčbě může vymizet, zatímco pozitivita ANAb většinou zůstává celoživotně. Navíc systematický přehled literatury a metaanalýzy více než 13 000 nemocných ukázaly, že ANAb v titru $\geq 1 : 80$ vykazuje senzitivitu pro diagnózu SLE v 98 %.⁵ V derivační fázi této studie se pozitivita ANAb vyskytovala s frekvencí 99,6 % a ve validační fázi pak v 99,3 %. Nová kritéria tedy neumožňují klasifikovat SLE u pacienta, který je opakovaně ANAb negativní. Ačkoli je nutné připustit, že (zejména v některých etnických skupinách) se mohou nemocní se SLE a negativitou ANAb vyskytovat, minimálně pro potřeby studií by se tyto nemocní zařazovat neměli.

V rámci navrhovaných kritérií se zvažovalo i zařazení řady nových biomarkerů (např. cirkulujícího stimulatoru

B lymfocytů – BLYS, proteinu 10 indukovaného interferonem γ – IP-10, proteinu 1 chemoatraktivujícího monocytu – MCP-1 a dalších), ale výsledně zařazeny nebyly, a to jednak pro jejich omezenou dostupnost v běžné klinické praxi, ale i pro nedostatečnou evidenci o jejich roli. Na druhé straně testování těchto biomarkerů může být přínosné zejména proto, že se stávají cílem nových léčebných intervencí, a tak stanovení jejich positivity na počátku onemocnění může do značné míry předpovědět budoucí odpověď na léčbu.

Definice některých kritérií v EULAR/ACR 2019 se liší od kritérií SLICC, např. teplota je zde definována jako teplota nad 38,3 °C (pokud není jiné vysvětlení, např. infekce), zatímco ve SLICC to je teplota nad 38 °C. Některá kritéria jsou sloučena do jedné oblasti (anti-dsDNA a anti-Sm jsou v jedné kategorii; v kritériích SLICC to byly dvě položky) či přesunuta (pozitivita Coombsova testu je v kritériích SLICC mezi imunologickými parametry, zatímco v EULAR/ACR 2019 je součástí definice klinického kritéria autoimunitní hemolýzy).

Naprosto zásadní je ale vyzdvížení významu renálního postižení pro klasifikaci nemocných. Biopsický průkaz LN má vysokou specifitu pro SLE, a tak není divu, že proliferativní formy LN (LN III a IV) mají nejvyšší váhu bodového ohodnocení (10 bodů). Pokud tedy nemocní mají současně pozitivitu ANAb, lze u nich klasifikovat SLE. Všichni, kdo se o nemocné se SLE staráme, víme, že právě přítomnost LN je klíčovým kritériem nejen pro stanovení diagnózy, ale i pro určení intenzity léčby a její délky; např. kloubní či hematologická aktivita ustupuje po zahájení léčby během dnů až týdnů, zatímco navození kompletní remise LN může trvat řadu měsíců až let. Naopak menší význam oproti kritériím SLICC zde mají některé neurologické symptomy (delirium, psychóza) a některé jiné symptomy jako myelitida, mononeuritis multiplex či lupusová bolest hlavy nejsou uvedeny vůbec. Důvodem může být skutečnost, že tyto příznaky či kritéria mohou být často vyvolány jinou příčinou, a tak kauzalita se SLE se zde hůře prokazuje.

I přes některé nedostatky (malý podíl mužů, některých etnik, pediatrické populace) jde nepochybně o velmi důležitou práci, která by měla sjednotit kritéria pro klasifikaci nemocných se SLE a zařazování nemocných do studií. Autoři také plánují vytvoření interaktivního kalkulátoru s kritérii, který by v blízké době měl být dostupný na internetu.

LITERATURA

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–1277.
2. 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;64:2677–2686.
3. Ines L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2015;67:1180–1185.
4. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions Between Diagnostic and Classification Criteria? *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2015;67:891–897.
5. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, et al. How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multi-center cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:91–98.