

Osteomalácie jako první projev Sjögrenova syndromu

H. CIFERSKÁ¹, P. HORÁK¹, M. SKÁCELOVÁ¹, A. SMRŽOVÁ¹, J. ZADRAŽIL¹

¹III. Interní klinika FN a LF UP Olomouc

SOUHRN

Ciferská H., Horák P., Skácelová M., Smržová A., Zdražil J.: **Osteomalácie jako první projev Sjögrenova syndromu**

Na revmatologickém oddělení byla vyšetřovaná 44letá nemocná s dlouholetou anamnézou muskuloskeletárních bolestí a významným úbytkem kostní denzity. V laboratorním nálezu byla zjištěna vyšší hladina kostní frakce alkalické fosfatázy s normálními hladinami vápníku. Kostní histomorfometrie prokázala přítomnost osteomalácie. U nemocné byla následně zjištěna tubulární acidóza, zvýšené renální ztráty bikarbonátů, glykosurie a aminoacidurie. S jistým časovým odstupem byla stanovena diagnóza primárního Sjögrenova syndromu (Ss) s plně vyjádřenými klinickými a imunologickými nálezy. Sekundární osteomalácie zjištěná u nemocné patřila k vzácné manifestaci Fanconiho syndromu (Fs). Fs patří k méně obvyklým projevům Ss, ale v ojedinělých případech přechází typické glandulární manifestaci Ss. Ss je autoimunitní onemocnění postihující převážně žlázy s exokrinní sekrecí, často bývá asociován s jinými autoimunitními onemocněními. Tíže projevů kolísá od izolovaného sicca syndromu až k těžkým systémovým projevům ve formě vaskulitidy, plicního a ledvinového postižení. Latentní nebo manifestní renální tubulární acidóza způsobená autoimunní tubulointerstiální nefritidou patří k méně častým extraglandulárním projevům choroby. U nemocných se Ss je třeba na tento projev pomýšlet a včasným terapeutickým zásahem zabránit rozvoji osteomalácie či akcelerované osteoporózy.

Klíčová slova: Fanconiho syndrom, Sjögrenův syndrom, osteomalácie, osteoporóza

SUMMARY

Ciferská H., Horák P., Skácelová M., Smržová A., Zdražil J.: **Osteomalacia as the first sign of Sjögren's syndrome**

At the department of rheumatology, a 44-year-old female was examined with a long history of musculoskeletal pain and significant loss of bone mineral density. The laboratory findings showed higher levels of the bone fraction of alkaline phosphatase and normal calcium levels. Bone histomorphometry revealed the presence of osteomalacia. Subsequently, the patient was found to have renal tubular acidosis, increased renal bicarbonate loss, glycosuria and aminoaciduria. Some time later, the diagnosis of primary Sjögren's syndrome (SS) was made, with fully manifested clinical and immunological findings. Secondary osteomalacia diagnosed in the patient was a rare manifestation of Fanconi syndrome. The syndrome is a less common manifestation of SS but occasionally it precedes the typical glandular manifestation of SS. Sjögren's syndrome is an autoimmune disease, mostly affecting exocrine glands and often associated with other autoimmune diseases. Its manifestations vary in severity, from isolated sicca syndrome to severe systemic manifestations in the form of vasculitis and pulmonary and renal involvement. Renal tubular acidosis, either latent or manifested, caused by autoimmune tubulointerstitial nephritis is one of the less frequent extraglandular manifestations of the disease. In Sjögren's syndrome patients, this manifestation should be considered to prevent development of osteomalacia or accelerated osteoporosis by early treatment.

Keywords: Fanconi syndrome, Sjögren's syndrome, osteomalacia, osteoporosis

Osteologický bulletin 2008; 13(2):71–75

Adresa: MUDr. Hana Ciferská, PhD., III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: hana.ciferska@volny.cz

Došlo do redakce: 1. 4. 2008

Přijato k tisku: 20. 5. 2008

Kazuistika

44letá premenopauzální nemocná s pětiletou anamnézou narůstajících bolestí bederní a hrudní páteře, žeberních chrupavek, pánve a dlouhých kostí dolních končetin, s desetikilogramovým váhovým úbytkem a s výrazně bolestivou chůzí byla přijata k došetření těchto obtíží. Dosud se s ničím dlouhodobě neléčila. Pravidelnou medikaci neužívala, nebrala ani hormonální antikoncepci. Výška nemocné byla 164 cm a hmotnost byla 68 kg. Fyzikální vyšetření nepřineslo pozoruhodné nálezy s výjimkou výrazně algické a kolébavé chůze („kachní chůze“). V laboratorních nálezech byla zvýšená aktivita alkalické fosfatázy (ALP) s významným zastoupením kostní frakce (ALP 5,29 μ kat/l, kostní-ALP 2,52 μ kat/l, jaterní-ALP 2,0 μ kat/l, střevní ALP 0,56 μ kat/l).

Hladina vápníku (Ca), fosforu (P), celková bílkovina a albuminu byla v normě. Parathormon byl při horní hranici normy dané laboratoří. Hladiny sodíku, draslíku, chlóru byly v normě. Byla prokázána alterace ledvinových funkcí s hodnotou urey 15 mmol/l a kreatininem 182 μ mol/l. Sedimentace erytrocytů byla 55/hodinu při normální hladině CRP. V krevním obraze byla přítomná lehká normocytární anémie (Ery 3,85 $\cdot 10^{12}$ l; Hb 115 g/l; HtK 0,36; MCV 99,1 f/l.)

Dalším zajímavým nálezem byla zjištěná porucha acidobazické rovnováhy s obrazem metabolické acidózy (arteriální astrup: pH 7,26, standardní bikarbonát 12,4 mmol/l, base excess -12 mmol/l, pCO₂ 4,16 kPa pO₂ 12,0 kPa, saturace O₂ 98 %). Neselektivní proteinurie byla 2,64 g/24hodin, odpad Ca byl 3,28 mmol/24 hodin, P 14,4 mmol/24 hod,

chlóru 61 mmol/24 hod. Glomerulární filtrace byla snížena na 48 % a byla prokázána těžší porucha tubulární resorpce (95,6 %).

V moči byla zachycena glykosurie 28 % při opakovaných normoglykemiích a negativním orálním glukozotolerančním testu. V moči nebyla zachycena ketonurie a pH moči bylo 6,5, specifická hmotnost 1 024. V moči byla rovněž nalezena vysoká koncentrace aminokyselin (threoninu, serinu, asparginu, glutaminu, glycinu, citrulinu, valinu, cystinu, luecinu, tyrosinu, histidinu, 3-metyl histidinu, ornitinu). Byla zjištěna přítomnost aktivního močového sedimentu bez průkazu močové infekce.

Na radiogramech hrudníku, páteře, pánve a bérů byla patrná celková poróza skeletu bez patrných Looserových zón přestavby. Nález na nitrohrudních orgánech byl v normě. Kostní denzitometrie nachází demineralizaci skeletu s hodnotou BMD u L1-4 páteře 0,847 g/cm² a T skóre - 2,8, BMD u krčku femuru 0,842 g/cm² s T skóre -1,2, u předloktí T skóre - 1,1 s BMD 0,618 g/cm² (obr. 1). Na scintigrafickém vyšetření skeletu byly nalezeny drobné léze po infrakci V. žebra vlevo a VI. žebra vpravo, jinak bez průkazu eventuálního metastatického procesu. Sonografické vy-

šetření příštítných tělísek bylo v normě. Byla provedena trepanobiopsie s histologickým vyšetřením neodvápňného vzorku kostní tkáně s nálezem osteomalacie středního stupně, bez průkazu depozit aluminia, či známek osteodystrofie při hyperparatyroidizmu. Sonografické vyšetření břicha prokázalo pouze jaterní steatózu, jinak byl nález na nitrobřišních orgánech v normě. Vzhledem k proteinurii, aminoacidurii a glykosurii bylo doplněno biotické vyšetření ledvin. Zde byla prokázána tubulointersticiální nefritida.

V této fázi byl stav diagnosticky uzavřen jako Fanconioho syndrom při tubulointersticiální nefritidě ve fázi chronické renální nedostatečnosti s rozvojem závažné osteopatie charakteru osteomalacie. Byla zahájena alkalizační terapie perorálními bikarbonáty v dávce 3 g/denně, dále substituce calcium carbonicum a aktivními metabolity vitamínu D. I přes absenci odpovídajících anamnestických údajů či klinických nálezů bylo diferenciatně diagnosticky pátráno po příčině nefropatie. Rozřešení přinesly až výsledky imunologických testů, které prokázaly zvýšená hladiny cirkulujících imunokomplexů a deficit C3 složky komplementu (C3 0,81 g/l), ale zejména silně pozitivní antinukleární protilátky (ANA) a protilátky ENA se silnou pozitivitou anti-Ro

Tabulka 1

Klasifikace Sjögrenova syndromu Americko-evropská revidovaná kritéria
Evropské epidemiologické skupiny

Klasifikační kritéria Sjögrenova syndromu

1. Oční symptomy – pacient musí odpovědět ano aspoň na jednu z následujících otázek

- Měl/a jste denně, trvale nepříjemně suché oči denně více než 3 měsíce?
- Máte přetrvávající pocit písku v očích
- Používáte náhražky slz více než 3x denně

2. Dutina ústní – pacient musí odpovědět ano aspoň na jednu z následujících otázek

- Máte denně pocit suchosti v ústech denně více než 3 měsíce?
- Měl jste nebo míváte opakovaně otoky slinných žláz v dospělosti?
- Zapíjíte často suchá jídla?

3. Oční příznaky – pacient musí mít pozitivní aspoň 1 ze 2 testů

- Schirmerův test pod 5 mm/5 min
- Skóre s bengálskou červení (nad 4 dle skórovacího systému van Bijstervelda)

4. Histopatologie

Fokusové skóre ≥ 1 v materiálu drobné slinné žlázy (fokus je definován jako shluk 50 a více shluků mononukleárních buněk, fokusové skóre definované jako počet fokusů ve 4 mm² glandulární tkáně)

5. Postižení slinných žláz

- Scintigrafie slinných žláz
- Sialografie velké slinné žlázy
- Nestimulovaná sialometrie ($\leq 1,5$ mg/15 min)

6. Protilátky

Protilátky proti SS A (Ro), nebo SS B (La)

Pro diagnózu Sjögrenova syndromu je nezbytné splnění alespoň 4 kritérií, z nichž 1 musí být buď pozitivní biopsie nebo pozitivní protilátky.

Vylučující kritéria – preexistující lymfom, získaný syndrom imunodeficiency (AIDS), sarkoidóza, stav po radioterapii krku a hlavy, graft-versus host reakce, anticholinergní léky.

a anti-La protilátek. Ačkoliv nemocná popírala pocit suchých sliznic, byly provedeny Schirmerův a Škachův test s pozitivním výsledkem (s průkazem nedostatečné sekrece slz i slin). Následná excise bukální sliznice potvrdila histologicky diagnózu Sjögrenova syndromu.

Stávající terapie byla doplněna o prednison v dávce 20 mg denně a azathioprin (100 mg denně). Po této terapii došlo během několika týdnů k normalizaci parametrů acidobazické rovnováhy a poklesu hladin ALP k normálním hodnotám. Snížila se také retence dusíkatých metabolitů, i když laboratorní obraz chronické renální nedostatečnosti přetrvává. Po dvou měsících léčby se výrazným způsobem zmírnily také bolestivost v oblasti dlouhých kostí, pánve, páteře a žeberních chrupavek. Kontrolní denzitometrické vyšetření provedené po 12 měsících prokázalo nárůst kostní hmoty o 5,6 % u bederní páteře a 2,5 % u proximálního femuru.

Diskuze a závěr

Uvedená kazuistika představuje nemocnou s primárním Sjögrenovým syndromem s rozvojem autoimunní intersticiální nefritidy s Fanconio tubulopatií s výraznou renální tubulární acidózou a s negativním dopadem na kostní metabolismus se vznikem osteoporózy a osteomalacie. Ačkoliv kauzální souvislosti vzniku poruchy vycházejí od systémové choroby pojiva až po její konečný důsledek, který představuje v našem případě osteomalacie, je to právě kostní choroba, která je prvním zjištěným klinickým nálezem a kvůli které byl zahájen diagnostický proces.

Sjögrenův syndrom (Ss) je zánětlivé autoimunitní onemocnění postihující především exokrinní žlázy. Dochází k infiltraci žláz lymfocyty a destrukci vlastního parenchymu se snížením exokrinní sekrece. Nejčastěji a nejvíce bývají postiženy slzné a slinné žlázy, ale mohou být postiženy i potní a poševní žlázy, pankreas, hlenové žlázy střev a bronchů. Charakteristickým imunologickým rysem choroby je přítomnost autoprotilátek ANA, anti-Ro (anti-SS-A) a anti-La (anti-SS-B) či revmatoidních faktorů [1,2,3]. (Tabulka 1) Onemocnění se vyskytuje ve dvou formách, a to primární a sekundární. Sekundární Sjögrenův syndrom je spojený s jiným autoimunitním onemocněním například se systémovým lupus erythematoses (SLE) či revmatoidní artritidou (RA) i dalšími jednotkami [4,5,6].

Oční manifestace jsou popisovány jako pocity řezání či cizího tělesa v očích hlavně navečer. Klesá produkce slz a tvoří se hustý vazký sekret ve vnitřním koutku. Absolutní nedostatek slz s neschopností pláče je vzácný. K potvrzení očního nálezu, průkazu snížené slzné sekrece se používá nejčastěji Schirmerův test. Proužek papíru o velikosti 35 x 5 mm se zasune do spojivkového vaku do hloubky 5 mm a sleduje se výška zvlhčení za 5 minut. Pozitivita testu je vlhkost ≤ 5 mm. Porucha sekrece slin je vnímána jako suchost v ústech často přecházející na hltan a jícen s neschopností příjmu tuhé a suché potravy bez hojného zapíjení. Základnějším vyšetřením je přímá a nepřímá sialometrie (Škachův test), hodnotí se produkce slin za 15 minut, nejprve bez podnětu, poté nemocný žvýká 15 minut parafín a opět se hodnotí objem slin. Nej přesnější zhodnocení postižení slinných žláz však přináší biopsie bukální sliznice [7]. Nemocní s Ss mají rovněž vyšší riziko vzniku non-Hodgkinských lymfomů, zvláště těch, které vycházejí z B

buněčné linie [8]. Tyto lymfomy jsou většinou neagresivní a z extranodálních lokalizací jsou nejčastěji infiltrovány slinné žlázy, dále pak gastrointestinální trakt, plíce a štítná žláza [9]. Častější je výskyt monoklonální gamapatie nejistého významu a primární makroglobulinemie (m. Waldenström) s průvodní purpurou na dolních končetinách a nebezpečím vzniku hyperviskózního syndromu. Je třeba důsledně sledovat každé náhlé vzniklé zduření slinných žláz, obzvláště pokud je doprovázeno splenomegalií a vymizením specifických protilátek anti-SS A a anti-SS B a zvýšením hodnot monoklonálního imunoglobulinu v séru [10]. Všechny tyto znaky jsou varovným znamením rozvoje zhoubného lymfomu a musí být včas detekovány a zahájena adekvátní chemoterapie.

Renální postižení se vyskytuje zhruba u 5–10 % nemocných, i v tomto případě hraje roli poškození tkáně lymfocytární infiltrace s histologickým obrazem intersticiální nefritidy. Klinicky se může tato porucha projevovat jako renální tubulární acidóza, případně jako komplexnější tubulární

Tabulka 2

Systémové manifestace primárního Sjögrenova syndromu

Systémové manifestace primárního Sjögrenova syndromu

Muskuloskeletární projevy

- Artralgie, neerozivní artritida
- Myalgie 60–70 %

Kožní projevy

- Suchá kůže
- Vaskulitida
- Hypergamaglobulinemická purpura 5–10 %

Plicní postižení

- Xerotrachea
- RTG či funkční známky plicního postižení 10–20 %

Gastrointestinální projevy

- Porucha motility jícnu
- Pankreatitida
- Hepatitida 25–60 %

Renální projevy

- Renální tubulární acidosa
- Intersticiální nefritida 5–10 %

Neurologické a psychiatrické projevy

- Periferní neuropatie
- Centrální neuropatie (zvláště V. nervu)
- Postižení CNS
- Deprese, anxieta 22–76 %

Hematologické projevy

- Anémie
- Leukopenie
- Trombocytopenie 6–33 %

Autoimunitní tyreoiditida

35–40 %

Zvětšení lymfatických uzlin, sleziny

15–20 %

Lymfom

5–8 %

syndromy. Může rovněž vést k alteraci ledvinných funkcí a rozvoji chronické renální nedostatečnosti [3]. (*Tabulka 2*)

Péče o nemocné s Ss vyžaduje multidisciplinární spolupráci, na které se podílí revmatolog, internista, gastroenterolog, oftalmolog a další medicínské obory. Jednou z podmínek úspěšné terapie je důsledná edukace nemocného. Nutná je řádná substituční terapie, zvláště u postižení slzných žláz, kdy je ohrožena integritida oka. Nemocní se Ss mají vyšší riziko vzniku neoplastických stavů, zvláště pak lymfomů [11]. Podpůrné operační zákroky a antibiotická

a antimykotická léčba se používá k léčbě komplikací onemocnění. Systémová manifestace vyžaduje včasný a aktivní přístup dle charakteru a tíže příznaků. Při neviscerálních extraglandulárních projevech, jako jsou artralgie, myalgie, bolesti hlavy a celková slabost se doporučují nesteroidní antirevmatika, salicyláty a nízké dávky glukokortikoidů či antimalarik. U viscerálního postižení (ledviny, plíce, CNS a další) a u doprovázející vaskulitidy je třeba razantnější imunosupresivní terapii. Lékem volby jsou glukokortikoidy. Pro velmi závažná viscerální postižení je s dobrým efektem využíván cyklofosamid, avšak jeho použití je třeba pečlivě zvážit u nemocných s podezřením na lymfom, jelikož by mohl zpozdit řádnou diagnostiku. Využití cyklosporinu A i přes dobrý terapeutický efekt je u nemocných se Ss limitováno nežádoucími účinky ve smyslu zvýšeného rizika renální acidózy a intersticiální nefritidy [12]. Methotrexat (MTX) a azathioprin jsou využívány s dobrým efektem ke stabilizaci stavu a snížení dávky steroidů [4]. (*Tabulka 3*)

Renální tubulární acidóza se obvykle rozděluje do tří hlavních typů. Proximální tubulární acidóza je spojená s defektní resorpcí bikarbonátů v proximálním tubulu, kdežto distální tubulární acidóza se vyznačuje porušením vylučování vodíkových iontů v distálním tubulu. Třetí typ je pak spjatý s primárním nebo sekundárním hypoalderosteronizmem [13]. Klinickým projevem u obou je metabolická acidóza s nedostatečnou acidifikací moče a kolísající hypokalemií, která může vést až k paralýze [14,15]. Obě formy se vyskytují samostatně a zřídka se mohou vzájemně kombinovat. Fanconiho syndrom je globální funkční porucha proximálního tubulu, která vede k nadměrné exkreci glukózy, aminokyselin, fosfátů, bikarbonátů a dalších látek. Vrozené a získané příčiny Fanconiho syndromu pak shrnuje *tabulka 4*. [16,17]. Klinické projevy kolísají dle stupně postižení tubulů od metabolické acidózy, iontové dysbalance až k renální insuficienci. Laboratorní vyšetření prokazují aminoacidurii a glykosurii (často při normoglykemii), častým klinickým projevem je i hypofosfatémie podmíněná poruchou resorpce fosfátů, která ve spojení se zvýšenými hladinami parathormonu a sníženými hladinami vitamínu D vede k rozvoji metabolického postižení skeletu [18]. To se projevuje rozvojem osteomalacie, častými frakturami, poruchou

Tabulka 3
Terapie Sjögrenova syndromu

Terapie Sjögrenova syndromu – glandulární projevy

Léčba suché keratokonjunktivitidy

1. Všeobecná opatření a substituční léčba
2. Lokální stimulanty sekrece slz
3. Protektivní bikarbonátové pufovací roztoky
4. Podpůrné operační zákroky (tarzografie, korneální transplantace)

Léčba xerostomie a prevence zubního kazu

1. Hygiena dutiny ústní
2. Léčba sooru
3. Systémová stimulace sekrece slin
4. Substituční terapie umělými slinami

Stimulace sekrece slin

1. Žvýkačky bez cukru
2. Pilokarpin
3. Cervimelin hydrochlorid hydrát
4. Bromhexin p.o.

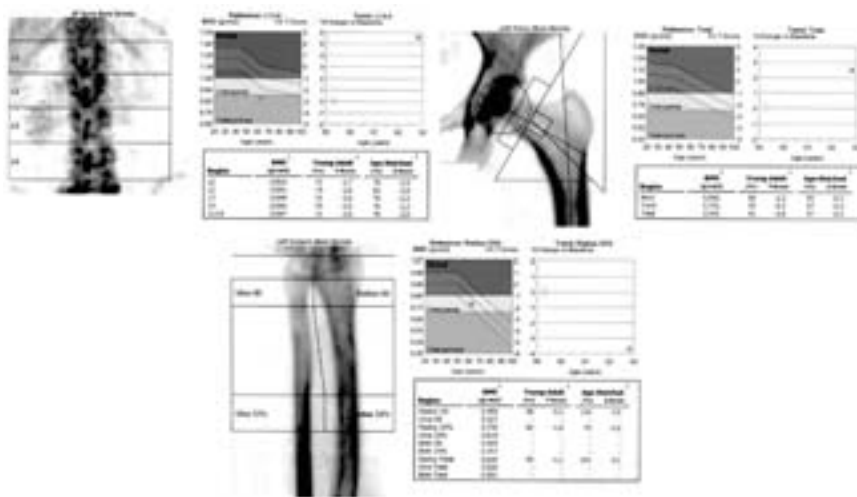
Terapie Sjögrenova syndromu – extraglandulární projevy

1. Nesteroidní antirevmatika
2. Glukokortikoidy 0,5–1 mg/kg
3. MTX 2–10 mg/týdně i.m., p.o., Azathioprin 1–3 mg/kg/den, Hydroxychlorochin 200 mg/den
4. Cyklofosamid p.o 0,5–2 mg/kg, nebo pulsy 8–10 mg/kg i.v.

Tabulka 4
Vrozené a získané příčiny Fanconiho syndromu

Vrozené příčiny	Získané příčiny
Cystinóza	Otrava těžkými kovy: olovo, kadmium
Galaktosemie	Léky cisplatina, gentamicin, azathioprin a další
Vrozená intolerance fruktózy	Sjögrenův syndrom
Tyrozemie typu I.	Dysproteinemie (mnohočetný myelom, nemoc lehkých depozit, amyloidóza a další)
Wilsonova choroba	Nefrotický syndrom
Loweho choroba	Stav po transplantaci ledviny
Glykogenóza typu I.	Mezenchymální tumory
Mitochondriální choroby	
Idiopatická příčina	

Obr. 1
Úvodní denzitometrické vyšetření nemocné



růstu u dětí a akcelerovanou osteoporózou u dospělých. Často jsou přítomny rovněž těžké bolesti skeletu, které bývají často prvním projevem nepoznané sekundární osteomalacie u dospělých. Postižení skeletu často předchází zhoršení ledvinových funkcí a v případě Sjögrenova syndromu (primárního nebo sekundárního) mohou projevy renální tubulární acidózy být prvním projevem tohoto onemocnění před rozvinutím jeho ostatních příznaků. Postižení skeletu projevující se muskuloskeletálními bolestmi pak často bývá jediným subjektivním steskem nemocného, které mohou upozornit na komplexnější příčinu postižení skeletu, jak tomu bylo

nakonec i v prezentované kazuistice [19]. Právě včasná diagnostika s léčbou primární příčiny vede ve většině případů k ústupu subjektivních obtíží a úpravě kostního metabolismu s nárůstem kostní hmoty [11].

Literatura

1. Pavelka K. a kolektiv autorů Farmakoterapie revmatických onemocnění. Grada 2005;291–3.
2. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobson LT et al. Incidence of physician diagnose primary Sjögren's syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:593–6.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum* 2002;61:554–8.
4. Pavelka K, Rovenský J et al. K linické revmatologie Galén 2003;303–9.
5. Tengner P, Halse AK, Haga HJ et al. Detection of anti-Ro/SSA and anti-LA/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41:2238–48.
6. Talal N Recent developments in the immunology of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum* 1986;61:76–82.
7. Haga HJ, Hultén B, Bolstad AL et al. Reliability and sensitivity of the diagnostic tests for primary Sjögren's syndrome. *J Rheum* 1999;26:604–8.
8. Zulman J, Jaffe R, Tatal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *New Eng. Med.* 1978;299: 1215–1220.
9. Janin A, Morel P, Quiquandon I, et al: Non-Hodgkin's lymphoma and Sjögren's syndrome: An immunopathological study of 113 patients. *Clin. Exp. Rheum.* 1992;10:565–570.
10. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP et al.: Clinical evolution and morbidity and mortality in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;29: 296–304.
11. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:252–61.
12. Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS et al. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: double blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:732–5.
13. Bagga A, Sinha A Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr* 2007;74:679–86.
14. Comer DM, Droogan AG, Young IS Hypokalaemic paralysis precipitated by distal renal tubular acidosis secondary to Sjögren's syndrome. *Ann Clin Biochem* 2008;45:221–5.
15. Kawashima M, Amano T, Morita Y et al. Hypokalaemic paralysis and osteomalacia secondary to renal tubular acidosis in a case with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2006;16:48–51.
16. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M et al. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005;99:105–10.
17. Teplan V et al. Praktická nefrologie. 2 zcela přepracované a doplněné vydání Grada. 2006;314.
18. Kobayashi T, Muto S, Nemoto J et al. Fanconi's syndrome and distal (type 1) renal tubular acidosis in a patient with primary Sjögren's syndrome with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Nephrol* 2006;65:427–32.
19. Yang YS, Peng CH, Sia SK et al. Acquired hypophosphatemia osteomalacia associated with Fanconi's syndrome in Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2007;27:593–7.

Zpráva

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v rámci své snahy o prohloubení osvěty připravil pro zdravotnické pracovníky nový informační zpravodaj „Nežádoucí účinky léčiv“.

Zpravodaj má sloužit k předávání důležitých informací z farmakovigilančního systému, tedy informací o nežádoucích účincích léčiv po jejich uvedení do klinické praxe. Díky rozvoji mezinárodní spolupráce na poli soustavného hodnocení poměru přínosů a rizik léčiv se bude možné prostřednictvím zpravodaje setkávat s novinkami nejen z ČR, ale i Evropské unie a celého světa.

Zpravodaj bude vycházet 2krát až 4krát ročně podle množství aktuálních informací. K dispozici bude v elektronické podobě a to na stránkách SÚKL (www.sukl.cz)