

tických ostrovčekov. Podľa súčasných štatistických údajov DM 1A tvorí približne 5–10 % všetkých diabetikov. Všeobecnou charakteristikou vzniku ochorenia je pôvodná genetická vnímavosť k vývoju DM 1 a zatiaľ nie presne definovaný spúšťací stimul, po ktorom nasleduje autoimunitná reakcia. Jej výsledkom je deštrukcia β -buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu a následný absolútny nedostatok endogénneho inzulínu. Vznik DM 1A teda podmieniajú genetické, autoimunitné a environmentálne faktory. Z genetických faktorov sa diskutuje najmä o význame HLA komplexu. V rámci tejto skupiny génov na 6. chromozóme existujú tzv. predispozičné alely – HLA-B8, B15, HLA-DR3, DR4 a HLA-DQ2, DQ8 – ich výskyt je spojený s vysokým rizikom objavenia sa DM 1 a tzv. protektívne alely – HLA-DR2, DQ6, ktoré sa nachádzajú len u 1 % diabetikov, zatiaľ čo ich výskyt v bežnej populácii je okolo 20 %. Úloha spúšťacieho stimulu sa v súčasnosti pripisuje najmä vírusovým infekciám. Krížová reakcia medzi mikrobiálnymi determinantmi a vlastnými tkanivami (fenomén molekulového mimikri) spôsobí, že pôvodne obranné imunitné reakcie vyústia do autoimunitného procesu. Zásadnú úlohu v procese autoimunitnej deštrukcie β -buniek pankreasu hrá Th-1 subpopulácia CD 4+ lymfocytov, ktorá koordinuje imunitnú odpoveď a prostredníctvom interleukínu-2 a interferónu γ indukuje a akceleruje deštrukciu β -buniek. Aktivované makrofágy poškadzujú terčové bunky jednak svojím priamym cytotoxickým pôsobením (produkciou a uvoľňovaním intermediárnych produktov kyslíka a dusíka, a jednak nepriamo produkciou cytokínov, ktoré v bunkách indukujú apoptózu. Na rozvoji autoimunitného procesu sa súčasne podieľa aj porucha regulačných mechanizmov, nerovnováha v cytokínovej sieti, ktorá sa mení v prospech proinflamačných (IL-1, IL-2, TNF, IFN- γ) na úkor antiinflamačných faktorov (IL-4, IL-10). CD 8+ bunky sú efektorovou populáciou v procese autoimunitnej deštrukcie, priamo deštruujú β -bunky pankreasu svojimi cytotoxickými mediátormi. B-lymfocyty spolupracujú s ďalšími imunitnými bunkami a produkujú protilátky – hlavný marker inzultidy v periférnej krvi. V plazme chorých s DM 1 sa nachádzajú početné protilátky proti inzulínu, proti bunkám pankreasu alebo dekarboxyláze kyseliny glutámovej. Autoimunitné procesy spôsobia tzv. periinzultidu, ktorá neskôr progreduje do invazívnej inzultidy, mení sa histologická štruktúra β -buniek pankreasu a postupne klesá až nakoniec úplne zanikne produkcia inzulínu.

Revmatologie

Společné rysy idiopatické polymyozitidy a roztroušené sklerózy – kazuistika

Cibičková L.¹, Soukup T.¹, Jakubcová O.²

¹ II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

² Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Úvod: Primární idiopatická polymyozitida (PM) i roztroušená skleróza (RSM) patří mezi onemocnění způsobená poruchou imunitního systému, přičemž PM řadíme mezi systémová onemocnění pojiva a RSM patří mezi neurologická onemocnění. Při RSM se jedná o poškození centrálního nervového systému, zatímco při PM je poškozen periferní nervový systém. Etiologie těchto jednotek se považuje za multifaktoriální, obviňovány jsou nejrozličnější environmentální (např. virové), genetické a imunologické faktory. U obou těchto jednotek hrají důležitou roli cytotoxické CD8+ T lymfocyty, v recentních pracích je zvláště zdůrazňována role klonální expanze CD8+ lymfocytů jak při PM, tak RSM. Vzhledem k podobnostem v imunopatologických dějích mezi těmito dvěma chorobami lze uvažovat o tom, že by se mohly vyskytovat současně. V dostupné literatuře však takovéto kazuistiky nejsou popsány. Předkládáme popis případu pacienta, který splňoval diagnostická kritéria pro PM/DM podle Bohana Petera, a zároveň všechna dostupná paraklinická vyšetření svědčila pro RSM.

Kazuistika: 54letý pacient byl přijat na naše pracoviště k dovyšetření svalové slabosti a pro podezření na demyelinizační onemocnění. V laboratoři dominovaly vysoké hodnoty markerů svalového rozpadu. Také svalová biopsie a EMG vyšetření korelovala s diagnózou PM. Pacientovi jsme podali sérii pěti pulzů 1 g metylprednizolonu obden, 30 g polyvalentního imunoglobulinu a na závěr první pulz cyklofosfamidu, který bude v následujícím půl roce podáván jednou měsíčně. Až po takto intenzivní terapii se podařilo dosáhnout laboratorního i klinického zlepšení. Pacient byl již před přijetím vyšetřován spádovým neurologem, který vyslovil podezření na demyelinizační onemocnění typu RSM. Toto podezření bylo podpořeno všemi dostupnými paraklinickými vyšetřeními (typická ložiska na magnetické rezonanci

mozku, oligoklonální protilátky v likvoru a prodloužená latence vlny P100 při vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů). V klinickém obraze dominoval obraz proximální svalové slabosti s atrofiemi typický pro PM, ale zároveň byla spastická paraparéza dolních končetin, která regredovala po imunosupresivní terapii cílené k zvládnutí PM. U našeho pacienta se jednalo o koincidence PM a demyelinizačního onemocnění, i když je tato koincidence dle dostupné literatury velmi vzácná.

Závěr: Mezi PM a RSM pozorujeme některé podobnosti – v obou případech se jedná o autoimunitní onemocnění nejasné etiologie provázené nespecifickými příznaky, jako jsou svalová slabost a únava. Při obou onemocněních dochází k poruchám hybnosti. Průběh je atakovitý s postupným zhoršováním. Imunosupresivní terapie na bázi kortikoidů, cyklofosfamidů a jiných imunosupresiv přináší benefit jak pacientům s PM, tak s RSM. Tyto skutečnosti nabádají k větší přesnosti při diferenciální diagnostice mezi těmito jednotkami.

Vybrané ukazatele aktivity choroby v klinickém srovnání cyklosporinu a cyklofosfamidů v terapii lupusové nefritidy

Ciferská H.¹, Horák P.¹, Heřmanová Z.², Zadražil J.¹, Dostál C.³

¹ III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

² Oddělení klinické imunologie LF UP a FN Olomouc

³ Revmatologický ústav Praha

Úvod: V posledních letech byly navrhovány nové markéry u lupus nefritidy a její odpovědi na terapii. Sérové hladiny VCAM-1, trombomodulinu, anti-C1q protilátek a antinukleozomálních protilátek srovnávají schopnost cyklosporinu A (CsA) a cyklofosfamidů (CFA) vyvolat a udržet remisi u proliferativní lupus nefritidy (LN).

Metody: 25 pacientů (17 žen a 8 mužů) s proliferativní LN bylo zahrnuto do studie (typ III 16 pacientů, typ IV 9 pacientů dle WHO klasifikace LN). Jejich průměrný věk byl 31,8 (18–46), průměrné trvání onemocnění 2,9 roky (1–5), průměrné trvání LN 1,6 (1–2). Tito pacienti byli rozděleni na skupiny dle terapie (CsA 12 pacientů, CFA 13 pacientů). Jejich sérum bylo odebíráno v měsíci 0 (V1), měsíci 9 (V9) a měsíci 18 (V18). Sérové hladiny VCAM-1, trombomodulinu, anti-C1q protilátek a antinukleozomálních protilátek byly měřeny komerčními ELISA kity a porovnávány k ostatním klinickým a laboratorním parametrům SLE aktivity terapeutické odpovědi lupus nefritidy – SLEDAI, C3, C4, složky komplementu, anti-dsDNA protilátky obojí měřeno ELISA a imunoflorescencí (anti-dsDNA IF), proteinurie za 24 hodin, kreatinin, glomerulární filtrace, sedimentace erytrocytů.

Výsledky: Částečná nebo kompletní remise byla dosažena v 9 měsících u všech sledovaných pacientů. Sérové hladiny VCAM-1 v čase V1 byly 1529, v čase V9 1277 a v čase V18 1354. Hladiny trombomodulinu začaly na 31 IU/ml (V1), ná-

sledovány 17 (V9) a 23 (V18). Titry antinukleozomálních protilátek kolísaly od 151 IU/ml (V1) k 148 IU/ml (V9) a 132 IU/ml (V18). Hladiny anti-C1q protilátek byly zpočátku 190,24 IU/ml, klesly k 161,33 IU/ml (V9) a k 131 IU/ml (V18). Tyto změny mezi sérii měření nedosáhly statistické významnosti. Signifikantní změny mezi sériemi měření byly pozorovány pro pokles SLEDAI ($p = 0,0001$), proteinurie ($p = 0,01$) a anti-dsDNA měřené imunoflorescencí ($p = 0,05$) a vzestupem C3 ($p = 0,008$). Byla nalezena korelace mezi VCAM-1 a antinukleozomálními protilátkami ($r = 0,49$, $p = 0,002$), trombomodulinem ($r = 0,30$, $p = 0,04$), anti-dsDNA měřených metodou ELISA ($r = 0,49$, $p < 0,002$), anti-dsDNA IF ($r = 0,40$, $p < 0,01$), C3 ($r = 0,47$, $p = 0,003$), C4 ($r = 0,30$, $p < 0,045$), mezi trombomodulinem a kreatininem ($r = 0,38$, $p < 0,02$), proteinurie ($r = 0,48$, $p = 0,002$) a VCAM-1. Anti-C1q protilátky korelovaly s antinukleozomálními protilátkami ($r = 0,44$, $p = 0,002$), anti-dsDNA měřeno ELISA metodou ($r = 0,36$, $p = 0,008$) a C3 ($r = -0,50$, $p = 0,001$). Konečně antinukleozomální protilátky korelovaly s VCAM-1, ds-DNA měřeno ELISA metodou ($r = 0,47$, $p = 0,002$), s anti-dsDNA IF ($r = 0,43$, $p = 0,004$), C3 ($r = -0,59$, $p = 0,0001$).

Závěr: Hladiny anti-C1q protilátek a trombomodulinu mají tendenci se snižovat v odpovědi na terapii.

Za finanční podpory grantů: IGA-NR 8444-3 a IGA-NR 8406.

Současný výskyt nespecifického střevního zánětu a systémové vaskulitidy – tři případy

Kloudová M.¹, Tomš J.¹, Chovanec V.², Vodňanský P.³, Eliáš P.², Rejchrt S.¹, Bradna P.¹, Bureš J.¹

¹ II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

² Radiodiagnostická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³ Privátní kardiologická praxe Pardubice

Úvod: Takayasuova arteriitida je chronická vaskulitida nejasné etiologie postihující aortu a její primární větve. Crohnova choroba je chronický nespecifický střevní zánět postihující především tenké a tlusté střevo. Mohou však být postiženy i jiné části trávicího ústrojí. Současný výskyt autoimunitně podmíněných klinicky závažných, potenciálně smrtelných onemocnění Takayasuovy arteriitidy a Crohnovy choroby je velmi vzácný. V dostupné literatuře bylo popsáno 21 případů souběhu těchto dvou onemocnění.

Kazuistiky: Popisujeme tři případy mladých žen léčených na našem pracovišti, u kterých v mladém věku 16, 19, 34 let byla endoskopicky a histologicky diagnostikována Crohnova choroba. Všechny tři pacientky pro stenotizující formu onemocnění podstoupily chirurgickou resekci střeva. S odstupem 2–8 let od diagnózy Crohnovy choroby došlo u těchto pacientek k rozvoji Takayasuovy arteriitidy, která byla prokázána dopplerovským ultrazvukovým vyšetřením a následně potvrzena angiografickým vyšetřením. Histologická verifikace nebyla provedena u žádné z pacientek. Pacientky splňovaly 5–6 diagnostických kritérií pro Takayasuovu arteriitidu dle klasifikačních kritérií American College of Rheumatology z roku 1990. V jednom případě se onemocnění manifestovalo vysokými laboratorními známkami zánětu, subfebriliemi, anémií, systolickým šelestem nad aortální chlopní a magistralními tepnami, při klidovém endoskopickém nálezů na střevě a celkově dobrém klinickém stavu. Ve dvou případech se onemocnění projevilo námahovými bolestmi a nehmátnou pulzací na horních končetinách. U žádné z pacientek se neobjevilo oční ani mozkové postižení. Jedna z žen podstoupila angioplastiku 95% stenózy a. axilaris levé horní končetiny. Při manifestaci Takayasuovy arteriitidy byly dvě z pacientek zprvu léčeny parenterálními pulzy kortikoidů (125 mg metylprednizonu) a následně všechny tři měly perorální udržovací dávky kortikoidů s dobrým klinickým efektem. V jednom případě byla udržovací terapie potencována azathioprinem. U jiné pacientky byla léčba posílena metotrexátem. Všechny pacientky měly současně i odpovídající léčbu Crohnovy choroby.

Volumetrické měření patologických ložisek v bílé hmotě mozku u nemocných s neuropsychiatrickým systémovým lupus erytematodes

Linková L.¹, Peterová V.², Krásenský J.², Olejárová M.¹, Seidl Z.^{2,3}, Daneš J.², Dostál C.¹

¹ Revmatologický ústav Praha

² Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN Praha

³ Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Úvod: Systémový lupus erytematodes (SLE) je autoimunitní onemocnění postihující různé orgány. Postižení nervového systému – neuropsychiatrický lupus (NPSLE) se vyskytuje až u 50 % nemocných s projevy neurologickými, s postižením centrálního i periferního nervového systému a s psychiatrickými projevy. Pro zobrazení patologických ložisek v mozku u NPSLE nemocných je nejsenzitivnější magnetická rezonance (MR).

Pacienti a metodika: 11 pacientů (10 žen a 1 muž, průměrný věk 42 let) s diagnózou NPSLE a různými neuropsychiatrickými projevy bylo vyšetřeno 1,5 T MR pomocí 1,5 mm tenkých řezů v T1 a T2 vážených obrazech (T1W, T2W) v modech: spin-echo (SE), ultra-turbo spin-echo (UTSE, TSE) and flow attenuation inversion recovery (FLAIR). Volumetrické měření bylo prováděno v sekvenci FLAIR pomocí poloautomatického počítačového programu Scanview a výsledky byly korelovány s vyšetřením 11 zdravých kontrol.

Výsledky: Celkový objem patologických ložisek ve FLAIR u nemocných s NPSLE byl $9,56 \pm 6,3 \text{ cm}^3$ a u zdravých $0,78 \pm 0,88 \text{ cm}^3$. Po statistickém zpracování (T-test) byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami ($p < 0,01$). Nebyla nalezena žádná závislost celkového objemu patologických ložisek na věku vyšetřovaných.

Závěr: V naší studii jsme našli statisticky významný rozdíl v lesion load u nemocných s NPSLE a zdravými kontrolami. Závislost na věku vyšetřených nebyla prokázána. Tuto metodu lze v longitudinálním sledování s výhodou využít k hodnocení průběhu nemoci a úspěšnosti terapie.

Práce vychází z grantového projektu NR8459-3 a výzkumného projektu MZČR 00000023728 Revmatologického ústavu.

Prolaktin a systémový lupus erythematoses

Moszkorzová L.¹, Lacinová Z.², Dohnalová A.³, Marek J.², Dostál C.¹

¹ Revmatologický ústav Praha

² III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

³ Fyziologický ústav 1. LF UK Praha

Úvod: Prolaktin (PRL) je imunomodulační činitel s pravděpodobnou účastí v etiopatogenezi autoimunitních chorob. Systémový lupus erythematoses (SLE) je systémové autoimunitní onemocnění s celou řadou manifestací, často postihující kůži, ledviny, mozek a jiné orgány, pro které je typická přítomnost autoprotilátek proti nativní (dvoušroubovitě) jaderné DNA (anti-ds-DNA).

Cíl: Prokázat, zda nemocní s SLE, v aktivním nebo neaktivním stadiu choroby a s přítomností orgánového poškození nebo bez něj, mají výrazně zvýšené sérové hladiny PRL (idiopatická hyper-PRL) ve srovnání se skupinou zdravých jedinců a zda toto zvýšení souvisí s aktivitou choroby, s orgánovou manifestací nebo přítomností anti-ds-DNA autoprotilátek.

Metodika: Vzorky krve byly odebírány v dopoledních hodinách, v naprostém klidu vyšetřovaného, 1/2 hodiny po zavedení kanyly do periferní žíly, vždy ve 3 vzorcích v půlhodinovém intervalu. Normální hladina PRL pro fertilní ženy byla do 450 mIU/l, pro postmenopauzální ženy a muže do 200 mIU/l. Za hyper-PRL bylo považováno pouze zvýšení nad uvedené limity současně ve všech 3 odebraných vzorcích. Vyloučení byli jedinci se sekundární hyper-PRL. Hladina sérového PRL byla stanovena soupravou od firmy IMMUNOTECH, jedná se o radioimunometrické stanovení. Přítomnost autoprotilátek anti-ds-DNA byla stanovena imunofluorescenční metodou. Aktivita SLE byla hodnocena dle SLEDAI (SLE-diseases activity index).

Výsledky: Celkem bylo vyšetřeno 80 nemocných s SLE. Byl prokázán signifikantně vyšší výskyt hyper-PRL u nemocných s SLE ve srovnání se zdravou populací. Souvislost hyper-PRL s aktivitou onemocnění, s orgánovým poškozením ani s přítomností anti-ds-DNA v této skupině vyšetřených prokázána nebyla. Současně byl zjištěn statisticky významný rozdíl průměrných hodnot 1. a 3. odebraného vzorku ($p < 0,001$) u všech vyšetřených.

Závěr: V této studii byl prokázán signifikantně vyšší výskyt hyper-PRL u nemocných s SLE ve srovnání se zdravou populací. U nemocných s SLE nebyla prokázána korelace hyper-PRL s aktivitou onemocnění, orgánovým poškozením ani přítomností autoprotilátek anti-ds-DNA. Dále byla prokázána tendence k poklesu zjištěné hyper-PRL od 1. ke 3. odběru, nejspíše na podkladě stresových faktorů. Toto tvrzení však vyžaduje další studie, které v současné době probíhají.

Podporováno grantem IGA MZD ČR NK 5370–3.

TNF polymorfismus u revmatoidní artritidy

Němec P.^{1,2}, Goldbergová M.², Souček M.¹, Polášková D.², Vašků A.²

¹ II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

² Ústav patologické fyziologie LF MU Brno

Úvod: Revmatoidní artritida je modelem polygenně podmíněného onemocnění, u něhož genetické faktory mohou ovlivňovat jak vnímavost ke vzniku choroby, tak závažnost jejího průběhu. TNF- α je pleotropní prozánětlivý cytokin,

který hraje významnou roli v indukci T-buněčné imunitní odpovědi, stimulaci produkce proteolytických enzymů, prostaglandinů, chemokinů, zvýšené exprese adhezivních molekul či HLA antigenů II. třídy v patogenezi revmatoidní artritidy. Zvýšené koncentrace TNF- α prokázané v plazmě a synoviální tekutině pacientů s revmatoidní artritidou mohou být asociovány s polymorfizmy v genech pro TNF- α a TNF- β .

Cíl: Cílem studie bylo prokázat možný vztah mezi polymorfizmem v promotorové oblasti genu pro TNF- α na pozici -308A/G, NcoI polymorfizmem v intronu genu pro TNF- β a vnímavostí ke vzniku a závažnosti revmatoidní artritidy.

Pacienti: Celkem 100 pacientů, kteří splnili diagnostická kritéria ACR (1987) pro revmatoidní artritidu, s délkou trvání choroby minimálně 2 roky, bylo rozděleno do 4 skupin podle rentgenové progresy (standardní klasifikace dle Steinbrockera: stadium I: nedestruktivní – 10 pacientů, stadium II–IV: destruktivní – 90 pacientů). Kontrolní skupina zahrnovala 150 zdravých dobrovolníků obdobné distribuce věku a pohlaví.

Výsledky: Nebyl zjištěn rozdíl v genotypových distribucích a frekvencích alel polymorfizmu -308A/G TNF- α , ani polymorfizmu NcoI TNF- β mezi pacienty s revmatoidní artritidou a kontrolní skupinou. Signifikantní rozdíly byly pozorovány v zastoupení genotypů polymorfizmu -308A/G TNF- α v rámci souboru pacientů s revmatoidní artritidou, a to mezi nedestruktivní (stadium I) a destruktivní formou (stadium II–IV) tohoto onemocnění s vyšším zastoupením GG genotypu u destruktivní formy RA ($p = 0,025$, OR = 4,70). Při srovnání destruktivní formy (stadium IV) a nedestruktivní formy (stadium I) bylo patrné signifikantní více než 10krát vyšší zastoupení GG genotypu u pacientů s destruktivní formou RA ($p = 0,0087$, OR = 10,5).

Závěr: Výsledky poukazují na asociaci polymorfizmu -308A/G TNF- α se závažností průběhu revmatoidní artritidy a naznačují možnou přítomnost rizikového genotypu GG u závažných forem onemocnění.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/7812-3.

Varia

Sekundární nekonvulzivní epileptické záchvaty – opomíjená možnost v diferenciální diagnostice kvalitativních poruch vědomí – delirií u pacientů starších 65let, vyšetření a terapie

Ferancová J., Kaňa R.

Odborný léčebný ústav neurologicko-geriatrický Moravský Beroun

Motto: V roce 2003 bylo na XI. kongresu mezinárodní psychogeriatrické asociace v Chicagu referováno o příznivém efektu i.v. podaného valproátu při farmakoterapeuticky rezistentních deliriích u 4 pacientů (L. Schneider).

Deliriantní stavy jsou nejčastější neuropsychiatrickou patologií u hospitalizovaných pacientů vyššího věku. Delirium ve stáří představuje akutní, v případech motorického neklidu s vyšším rizikem zranění až život ohrožující stav. Nerozpoznané a neléčené delirium zvyšuje úmrtnost, prodlužuje hospitalizaci, vede ke ztrátě funkčních schopností a podle některých studií zvyšuje incidenci demence v následujících 5 letech. V zahraniční literatuře byl publikován názor některých geriatrů, kteří považují vysoký výskyt deliria ve zdravotnickém zařízení za indikátor nesprávné a nedostatečné péče o geriatrické pacienty. S deliriantními stavy ve stáří se setkávají především lékaři akutních oddělení. Již při přijetí na interní oddělení nebo oddělení typu emergency se delirium vyskytuje u osob starších 65 let v 15–30 % případů. V průběhu hospitalizace dosahuje kumulativní výskyt deliria 30–60 %, na odděleních JIP dokonce 61 %. Svým výskytem se tak delirium stává v našich podmínkách s malým počtem akutních geriatrických lůžek interdisciplinární diagnózou. S ohledem na nejčastější etiologické faktory může příčinu deliria kauzálně léčit internista, neurolog, symptomaticky v akutním stavu zasahuje spíše psychiatr a výjimečně geriatr. Dle recentních údajů dosahuje roční incidence epilepsie u jedinců nad 60 let hodnoty asi 100/100 000 jedinců a v průběhu 8. a 9. dekády se zvyšuje až na 150/100 000 jedinců (pozn. – obecně se u epilepsie uvádí incidence mezi 30–50 na 100 000 obyvatel a rok). Prevalence epilepsie v populaci nad 60 let se uvádí okolo 7/1000 obyvatel. S ohledem na uvedená fakta upozorňují autoři na nezastupitelnost EEG vyšetření a vyloučení nekonvulzivních epileptických záchvatů u přetrvávajících či recidivujících „farmakoterapeuticky rezistentních“ delirií u pacientů starších 65 let.