

**UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Obor fyziologie a patofyziologie člověka

DISERTAČNÍ PRÁCE

Prolaktin a systémový lupus erythematodes

**Zpracovala: MUDr. Ludmila Moszkorzová
E-mail: mosz@revma.cz**

**Školitel: Prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc.
Pracoviště: Revmatologický ústav
Na Slupi 4
128 50 Praha 2
Tel. +420 234 075 111
Fax. +420 224 914 451**

Praha 2007

OBSAH

1. Úvod:

1.1. Prolaktin

- 1.1.1. Charakteristika
- 1.1.2. Produkce
- 1.1.3. Regulace sekrece
- 1.1.4. Funkce
- 1.1.5. PRL a těhotenství

1.2. Systémový lupus erythematoses

- 1.2.1. Historie
- 1.2.2. Epidemiologie
- 1.2.3. Etiopatogeneze
- 1.2.4. Klinický obraz
 - 1.2.4.1. Kožní forma
 - 1.2.4.2. Systémová forma
 - 1.2.4.2.1. Orgánová manifestace
 - 1.2.4.2.1.1. Postižení ledvin
 - 1.2.4.2.1.2. Postižení CNS
 - 1.2.4.2.1.3. Jiná orgánová postižení
- 1.2.5. Systémový lupus erythematoses a těhotenství
- 1.2.6. Terapie
 - 1.2.6.1. Nesteroidní antirevmatika
 - 1.2.6.2. Imunosuprese
 - 1.2.6.3. Biologická léčba
- 1.2.7. Prognóza

2. Cíl práce

3. Pracovní hypotéza

4. Metodika studie

- 4.1. Nemocní a kontrolní skupina
- 4.2. Stanovení sérového PRL
- 4.3. Stanovení cirkulujících autoprotilátek anti-dsDNA
- 4.4. Statistická analýza

5. Výsledky

- 5.1. Zvýšená sérová hladina PRL a aktivita lupusového onemocnění
- 5.2. Asociace sérových hladin PRL a přítomnosti autoantilátok anti-dsDNA
- 5.3. Asociace sérových hladin PRL a specifické orgánové postižení (GN, CNS)
- 5.4. Opakovaně vyšetření nemocní s SLE

6. Diskuse

- 6.1. Technika odběru PRL
- 6.2. Vztah hyper-PRL k projevům SLE
- 6.3. Dynamika sérových hladin PRL
- 6.4. Role protilátek proti PRL
- 6.5. Extrahypofýzární sekrece PRL

7. Závěr

8. Literatura

9. Seznam prací autorky

10. Přílohy

1. Úvod

Prolaktin (PRL) je polypeptidový hormon o molekulární hmotnosti 22 kDa tvořený 199 aminokyselinami. Je produkován acidofilními buňkami předního laloku hypofýzy. Syntéza PRL je zaznamenána také v jiných částech mozku a v některých periferních krevních elementech (1). PRL byl zařazen mezi imunomodulační činitele a byla vyslovena hypotéza o jeho možné spoluúčasti na patogenezi autoimunitních onemocnění (2). Je známa celá řada funkcí PRL, ale jen málo se ví o mechanismu účinku tohoto hormonu, indukci a působení v cílových buňkách.

Existuje mnoho zpráv o častějším výskytu vyšších hladin PRL u nemocných se systémovým lupus erythematoses (SLE) (3,4), jen málo je však známo o možných souvislostech hyperprolaktinémie (hyper-PRL) a aktivity onemocnění, způsobem léčby SLE, délkou trvání choroby a zvláště se specifickým orgánovým postižením.

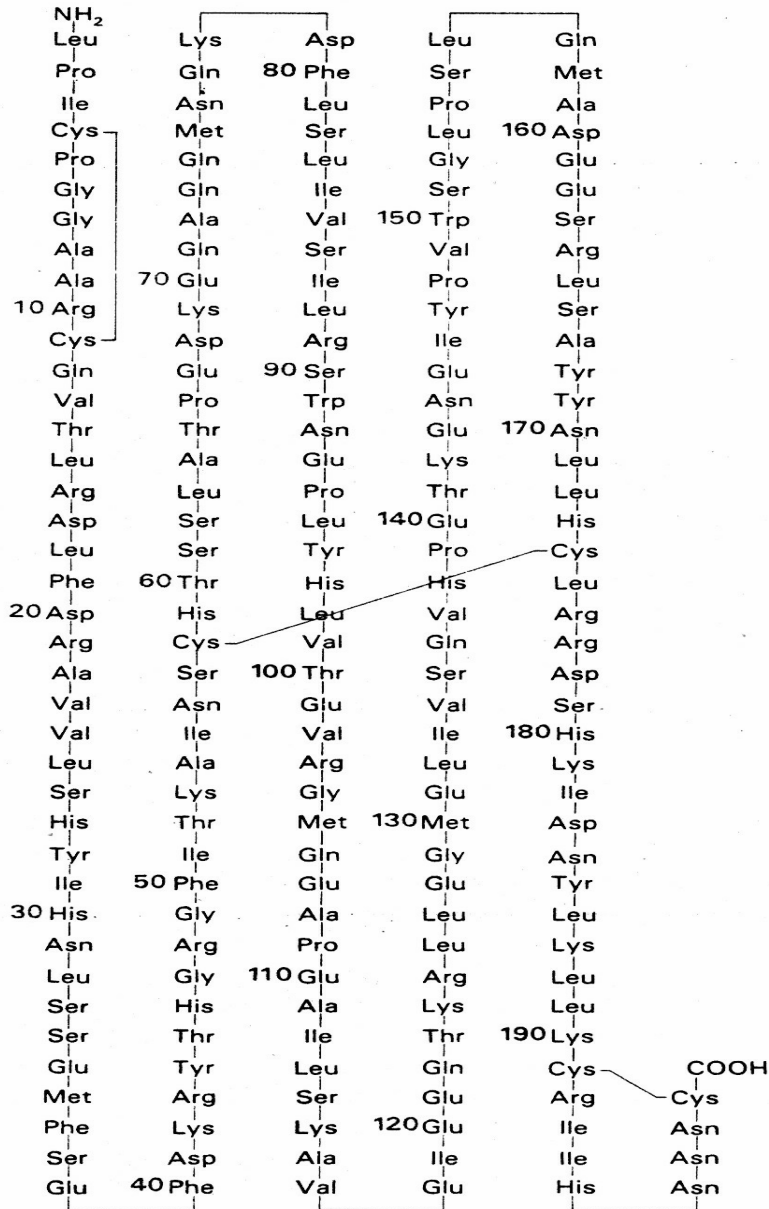
Sérová hladina PRL má dynamický charakter a během dne výrazně kolísá. Je to dáno nejen pulzním charakterem sekrece, ale také vlivem vnějších faktorů. Proto se nejednotnost v postupech při odebírání a době stanovení sérové hladiny jeví jako závažný problémem. Rovněž vliv vnějších faktorů, které mohou hladiny PRL značně modifikovat, je často zcela opomíjen. Standardizace podmínek stanovení hladiny PRL a zohlednění vlivu vnějších faktorů při provádění odběrů, by mohly urychlit výzkum této problematiky a částečně sjednotit závěry některých dosud publikovaných studií.

1.1. Prolaktin

1.1.1. Charakteristika

PRL, znázorněný na obr.1., se dostává do krve ve formě prekuroru o molekulární hmotnosti 40-50 kDa. Jak bylo zmíněno výše, jeho sekrece má pulzní charakter, sekreční vrchol je ve spánku a nejvyšších hodnot je dosahováno v časných ranních hodinách. Sérové hladiny PRL jsou velmi kolísavé a liší se pro muže a ženy před menopauzou. Pro muže se pohybuje okolo 8 $\mu\text{g} / \text{l}$, resp. 200 IU/l, pro ženy 10 $\mu\text{g} / \text{l}$, resp. 450 IU/l. Hodnoty závisí na použité standartě a liší se mezi jednotlivými laboratořemi.

Obr. 1. Struktura lidského prolaktinu (upraveno dle Bacha a kol.) (5).

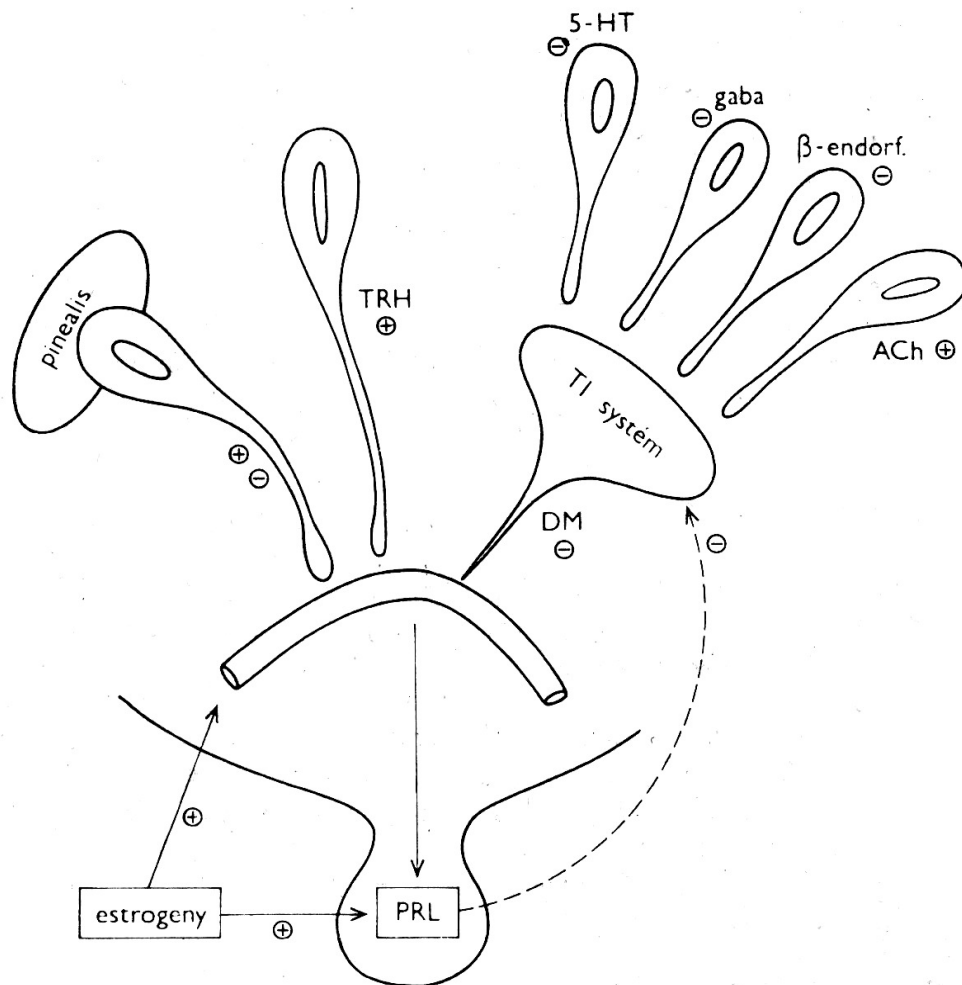


1.1.2. Produkce

PRL je produkován laktotropy - acidofilními buňkami adenohypofýzy, ale podle posledních studií také jinde v organismu. Zda tento extrahypofyzární PRL, někdy též označovaný jako PRL-like hormon, interferuje se stanovením sérového PRL radioimunoanalytickou metodou (RIA) a zda též zpětnovazebně ovlivňuje sekreci PRL v hypofýze, není zatím jasné. Potvrzena byla jeho apokrinní a parakrinní funkce růstového faktoru (6), kterou podporuje mitogenezi a diferenciaci lymfocytů v místě zánětu a tím i jejich produkci dalších mediátorů a imunomodulačních činitelů, včetně interleukinů (IL) a růstových faktorů. PRL rovněž přímo zasahuje do syntézy některých proteinů akutní fáze v játrech (stimuluje např. syntézu alfa-2-makroglobulinu) (7). Na podkladě těchto funkcí můžeme PRL zařadit mezi imunomodulátory a dále hodnotit jeho účast v patogenezi autoimunitních chorob.

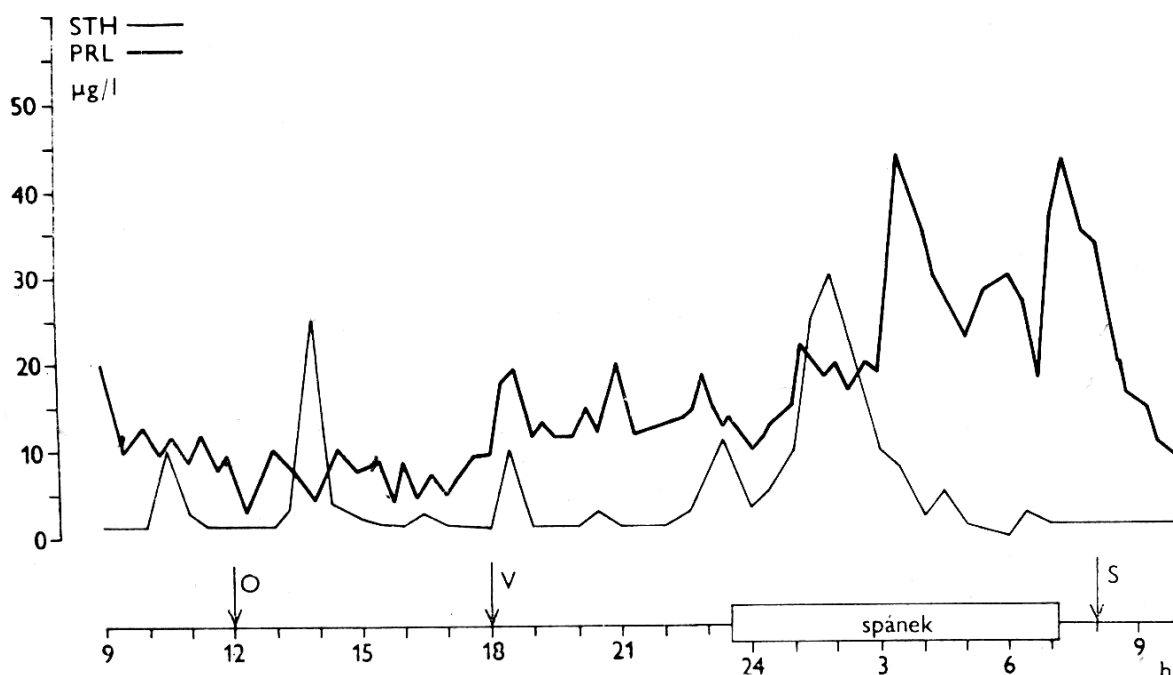
1.1.3. Regulace sekrece

Produkce PRL není regulována běžnou zpětnou vazbou, jako je tomu u většiny hormonů adenohypofýzy. Sekrece PRL je pulzní, epizodická a je ovlivněna řadou faktorů humorální povahy a pravděpodobně též oxidem dusnatým (8). Na řízení sekrece se podílí jak inhibiční tak stimulační mechanismus, přičemž převažuje inhibiční regulace. Tímto se PRL opět odlišuje od ostatních hormonů hypofýzy. Hlavním regulačním činitelem je PRL-inhibiční hormon (PIH), který je syntetizován v hypotalamu. Studie v 80. letech prokázaly, že PIH je totožný s dopaminem. Řada dalších autorů přesto předpokládá přítomnost polypeptidu produkovaného v hypotalamu, působícího paralelně s dopaminem. Dalšími hypotetickými regulačními činiteli jsou neurohormony, které mají stimulační i inhibiční efekt. Mezi obecně známé regulátory můžeme zařadit také estrogeny, především estradiol, a dále glukokortikosteroidy, hormony štítné žlázy, tyreoliberin (TRH, tyreotropin-releasing hormon), somatostatin a další (viz obr. 2).



Obr. 2. Schéma řízení sekrece prolaktinu. TI- systém : tuberoinfundibulární systém, 5-HT : 5 - hydroxytryptamin (serotonin), GABA : γ -aminomáselná kyselina, β -endorf. : β -endorfíny, Ach : acetylcholin, DM : dopamin. (upraveno dle Marka a kol.) (9).

Hlavním regulátorem sekrece PRL je dopamin. Na sekreci PRL má inhibiční vliv. Jeho produkce je ovlivněna zpětnovazebně hladinou PRL a také vzájemnou integrací řady neurotransmiterů z vyšších oddílů CNS stýkajících se v tzv. tuberoinfundibulárním systému. Mezi další samostatné regulátory sekrece PRL patří např. tyreoliberin produkovaný v hypotalamu, nebo melatonin tvořený v šišince.



Obr. 3. Porovnání typického cirkadiálního profilu sérových koncentrací PRL (————) a STH (-----). O -oběd, V - večeře, S - snídaně (upraveno dle Marka a kol.) (9).

Maximální produkce nastává během spánku, resp. těsně před probuzením, proto je nejvyšších sérových hladin dosaženo v časných ranních hodinách. Proto by měly být ve studiích, zabývajících se problematikou hyper-prolaktinémie (hyper-PRL), vzorky krve pro stanovení bazálních hladin sérového PRL, odebírány alespoň 1-2 hod po probuzení. Z grafu na obr. 3 je patrné, že zatímco pro stanovení bazální hladiny somatotropního hormonu (STH) je možné odebírat vzorky v časných ranních hodinách, u PRL je nutno vyčkat 1-2hod po probuzení, tj. po té, jakmile dojde k poklesu amplitudy vzestupu sekrece PRL na konci tzv. REM spánku.

Velmi významným faktorem ovlivňujícím syntézu a sekreci PRL je také stres, a to jak psychický tak fyzický, například vyvolaný pouhým příjmem potravy. Dále se uplatní přehřátí a horečka, v neposlední řadě některá farmaka, která mohou ovlivňovat přímo laktotropy hypofýzy nebo mohou působit na úrovni hypotalamu, inhibičně na sekreci dopaminu nebo zablokováním jeho účinku prostřednictvím receptorů (reserpin, methoclopramid, cimetidin, methylropa, některá

psychofarmaka). Estrogeny stimulují sekreci PRL jednak v hypofýze, tak se také zřejmě podílejí na jeho produkci přímo v buňkách děložní sliznice. I u netěhotných žen dochází ke konci luteální fáze cyklu k tvorbě PRL v buňkách endometria (10). Tento mechanismus je nejspíše spoluodpovědný za postupný nárůst sérových hladin PRL u dospívajících dívek a žen. Vyšší sérové hladiny přetrvávají - ve srovnání s mužskou populací, až do období menopauzy.

Postupný nárůst sérové hladiny PRL je zaznamenán během těhotenství a laktace. Během menstruačního cyklu - jak je uvedeno výše, je nejvyšších sérových hladin je dosaženo v období ovulace a následné luteální fázi. Z patologických stavů stoupá sérová hladina PRL při renální insuficienci, kdy je prodloužen biologický poločas PRL metabolizujícího se v ledvinách. To ale není jediná příčina, neboť bylo zjištěno, že při renální insuficienci dochází také k poklesu citlivosti inhibičních vlivů dopaminu na buňky hypofýzy (11). Přímo na laktotropy působí i tyreotropní hormon (TSH) a vyvolává hyper-PRL při periferní hypotyreóze. TSH může na sekreci PRL působit rovněž inhibičně, ale při daleko vyšších koncentracích, kdy na úrovni hypotalamu blokuje tvorbu dopaminu.

1.1.4. Funkce

Mezi základní funkce PRL patří vliv na pohlavní orgány a funkce s nimi souvisejícími (libido, potence, u žen především ovlivnění tvorby mléka v mléčné žláze během těhotenství a jeho sekrece při kojení, fertilita a další). Funkce PRL jsou mnohem širší a dosavadní práce prokázaly okolo stovky efektů v lidském organismu (12). Jak již bylo uvedeno, byla objevena jeho extrahypofyzární sekrece - především v lymfocytech aktivovaných zánětem (13). Takto vzniklý PRL podporuje mitogenezu a diferenciaci lymfocytů. Má funkci autokrinního a parakrinního růstového faktoru. Zatím není zcela jasné, zda ovlivňuje sérovou hladinu PRL a tím zasahuje do regulace syntézy hypofyzárního PRL.

Další výzkum byl soustředěn na otázku zapojení PRL do imunopatologických dějů. PRL byl zařazen mezi imunomodulátory a stal se tak spojnicí mezi hormonální a imunologickou regulací obranyschopnosti organismu. Dosud publikované práce provedené na zvířecích modelech i na nemocných s autoimunitními chorobami uvádějí velmi rozporuplné výsledky. Např. na myším modelu došlo navozením

hyper-PRL ke zvýšené protilátkové odpovědi po podání beraních erytrocytů (14). Další zvyšování dávky PRL (nad 400 μg prasečího PRL) již k akceleraci a zintenzivnění imunitní odpovědi nevedlo. Totální deprivace PRL navozena na králičím modelu (hypofyzektomie + anti-PRL protilátky) vedla k anemii, anémii a smrti do 8 týdnů (14). Podání PRL nebo růstového hormonu části zkoumaných zvířat zastavilo involuci sleziny a thymu. U lidských makrofágů byla prokázána indukce tvorby interferonu-gama navozená prolaktinem (15); naopak nedostatek PRL v organismu bývá spojen s deplecí makrofágů.

K výzkumu v tomto směru vedla samotná podobnost PRL a jeho receptorů s některými cytokiny a hemopoetickými růstovými faktory. Jeho receptory byly nalezeny v celém imunitním systému (B a T-lymfocyty, monocyty) (16). Byly zařazeny do tzv. cytokin-růstový hormon-prolaktin-receptorové superrodiny, kam patří také receptory IL-2 β , IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, růstového hormonu a erythropoetinu (17).

Tyto poznatky o syntéze a funkci PRL připouští jeho účast v patogeneze autoimunitních chorob. Další podrobnější výzkum, zaměřený na objasnění postavení PRL při vzniku a vývoji autoimunitních chorob, může v budoucnu přispět a rozšířit terapeutické možnosti těchto chorob. Výsledky recentních studií jsou zatím velmi nejednotné. Jistá je jeho spoluúčast v podobě významného imunomodulátoru, princip zůstává nejasný. Je známo, že PRL produkovaný aktivními lymfocyty v místě zánětu zvyšuje celkovou kolagenázovou aktivitu v aktivních kloubech u pacientů s revmatoidní artritidou (17). Mateo a kol. (18) prokázali, že zvýšení sérového PRL koreluje s délkou trvání a aktivitou revmatoidní artritidy. Nagafugi a kol. (19) studovali synovii aktivního kloubu rovněž u pacientů s revmatoidní artritidou a prokázali syntézu PRL T-lymfocyty a aberantními synoviálními buňkami přímo v aktivním kloubu. Dali tak podnět k dalším studiím v tomto směru.

Jiná studie sledovala hypotalamo - hypofýzární osu a sekreci PRL (20). Po stimulaci tyreoliberinem u pacientů s revmatoidní artritidou oproti kontrolám neshledali v sekreci PRL hypofýzou žádné významné rozdíly, což by podporovalo význam PRL syntetizovaného aktivovanými lymfocyty na periférii. Další autoři (3) zabývající se otázkou hypotalamo-hypofýzární osy sledovali pacienty se SLE. U skupiny pacientů s nízkou aktivitou onemocnění nebylo rozdílů v sekreci PRL ani

kortizolu ve srovnání s kontrolní skupinou, naproti tomu Gutierrez a kol.(4) prokázali určitý stupeň dysfunkce hypotalamo-hypofýzární osy a prolaktinové sekrece u SLE aktivních pacientů při stimulačních testech s TRH.

1.1.5. PRL a těhotenství

Zvláštní situace může nastat u žen trpících SLE v souvislosti s těhotenstvím. Je obecně známo, že gravidita je pro tyto nemocné vysoce rizikovým faktorem a donedávna byla kontraindikována. Vzhledem k rozvoji poznatků o této chorobě a rozšíření terapeutických možností existuje dnes již řada žen se SLE, které porodily zdravé děti. Vyžaduje to však lékařský dohled a dodržování určitých pravidel. Na mnoha studiích bylo ověřeno, že těhotenství by mělo být plánováno a choroba by měla být v remisi klinické i laboratorní (21,22,23). V opačném případě je zvýšeno riziko exacerbace základního onemocnění s následnou ztrátou plodu, vznik těhotenského diabetu, hypertenze a v neposlední řadě preeklampsie. Rovněž vysoké titry antikardiolipinových protilátek (aCL) jsou vysoce rizikovým faktorem pro schopnost donošení plodu, neboť se podílí na trombembolickém poškození fetoplacentární jednotky. Neobjasněnou otázkou zůstává, jakou roli hraje za této situace PRL. Během fyziologické gravidity jeho sérová hladina postupně stoupá mimo jiné také vlivem vzrůstající hladiny estrogenů, které sekreci PRL podporují. Svého maxima dosahuje PRL prakticky až po porodu. Fyziologické těhotenské hladiny ovšem nepřesahují ani v těhotenství ani během laktace desetinásobek normálních hodnot. Je nutno podotknout, že výsledky dosud publikovaných studií se ve zjištěných hodnotách opět výrazně liší (21,22,23).

PRL se jeví jako významný článek možného ovlivnění průběhu SLE během zátěže, kterou představuje i těhotenství a dává nový směr výzkumu. Pro praktické využití těchto poznatků je nezbytné u nemocných se SLE ověřit uvažovaný vztah PRL k aktivitě onemocnění, případně k dalším parametrům, jako je tvorba specifických autoproti látek, orgánové postižení apod. V neposlední řadě je nutné vysledovat souvislost sérové hladiny PRL a exacerbace onemocnění, délky trvání choroby, eventuálně se způsobem léčby. Zdá se, že by např. opakované stanovení PRL u nemocných se SLE s daným časovým odstupem a sledování dynamiky hladin PRL bez jeho medikamentózního ovlivnění ve vztahu k aktivitě a dalším parametrů

základního onemocnění, mohlo naznačit určitý směr dalšího zaměření ve výzkumu této problematiky (24,25,26).

1.2. Systémový lupus erythematoses

Systémový lupus erythematoses (SLE) je multiorgánové systémové autoimunitní onemocnění. Je známo více, než sto let, ale typické kožní projevy byly popsány již na začátku minulého tisíciletí. Systémový lupus může postihnout jakýkoli systém nebo samostatný orgán v těle, nejčastěji jsou to kůže, klouby, ledviny, mozek, serózní blány, kardiovaskulární systém, systém srážení krve, vzácněji i další.

1.2.1. Historie

Projevy systémového lupus erythematoses byly popsány již v dávné minulosti. První záznamy popisující kožní symptomy spadají do období 400 let před n.l.(27). Lupus latinsky znamená vlk a toto pojmenování vzniklo v období středověku patrně na podkladě kožních projevů, které francouzský lékař Rogerius přirovnal ke stopám vlčího pokousání (28). Souvislost kožních projevů a zánětlivého orgánového postižení poprvé pozoroval vídeňský dermatolog Kaposi ve druhé polovině 19. století a onemocnění nazval lupus erythematoses acutus disseminatus (29). Někdy začátkem 20.století bylo poprvé popsáno Wiliamem Oslerem ledvinné selhání v souvislosti s kožními symptomy odpovídajícími projevům lupusu a byl to právě Osler, který o několik let později určil SLE jako samostatnou klinickou jednotku (30).

V dalším období to byla práce patologů, imunologů, genetiků, kteří se zasloužili o zprofilování SLE do zcela specifické chorobné jednotky ač s celou řadou projevů. V 1940 bylo zaznamenáno, že někteří nemocní se SLE mají falešně pozitivní testy na syfilis. Dalším důležitým objevem byl v roce 1948 průkaz LE buněk nejdříve v kostní dřeni nemocných, následně také v periferní krvi (31). Nicméně průkaz LE buněk se časem ukázal jako nespecifický pro SLE a byl mnohdy zaznamenán také u jiných autoimunit jako například u revmatoidní artritidy. Velkým zlomem v diagnostice SLE se stal průkaz antinukleárních protilátek

imunoflourescenční metodou (32), kterou o několik let později doplnil objev nové protilátky proti dvouvláknové formě deoxyribonukleové kyseliny, anti-dsDNA. Oba tyto testy splňují v podstatě 100% diagnostický screening SLE.

1.2.2. Epidemiologie

Epidemiologická data tohoto onemocnění se výrazně liší v závislosti na pohlaví, věku a také na etnickém původu a geografické poloze. Jak incidence, tak prevalence mají obecně zvyšující se tendenci, což je do určité míry ovlivněno zdokonalováním a zpřesňováním diagnostických metod a rozvojem poznatků o etiopatogenezi tohoto onemocnění. Obecná prevalence SLE se udává mezi 30-50 nemocných na 100 000 obyvatel s vyšším výskytem u žen v poměru 6:1, které onemocní nejčastěji ve 2.-4. dekádě. Vzhledem k tomu, že v dětském věku a u žen v menopauze je poměr ženy: muži 3:1, předkládá se, že by hormonální dysregulace v oblasti pohlavních hormonů mohla hrát v etiopatogenezi onemocnění roli. Častější výskyt je zaznamenán u obyvatel negroidního původu (33), u kterých je mortalita posunuta do období věku mezi 45.-54. rokem ve srovnání s populací kavkazského původu, kde se mortalita pohybuje mezi 65-74 lety (34). Přežívání nemocných od stanovení diagnózy má v současné době prodlužující se tendenci a nyní přežije 10let asi 80% nemocných. Je to dáno opět rozvojem a zdokonalováním diagnostických metod, dále také zvyšující se povšechnou informovaností lékařské veřejnosti a s ní související včasná diagnostika a terapie, v neposlední řadě zavádění nových léčebných postupů.

Nejčastější příčinou smrti se v současnosti stávají infekční komplikace, pro které jsou tyto imunosuprimovaní nemocní náchylnější nejen vlivem imunosupresivní terapie, ale také vlastní chorobou, která imunitní systém přímo ovlivňuje (35).

1.2.3. Etiopatogeneze

SLE patří mezi autoimunitní onemocnění. Podstatou vzniku těchto chorob je poškození tkáně vlivem autoproti látek a/nebo autoreaktivních buněk. Mezi základní faktory, které mají vliv na vznik SLE patří genetické vlivy, abnormality v imunitní regulaci, hormonální vlivy, vliv zevního prostředí - infekce, toxiny, chemikálie, dále věk a pravděpodobně další dosud neznámé okolnosti. Pro genetikou predispozici

svědčí zvýšené riziko choroby pro sourozence nemocných se SLE (36), zvýšená korelace u jednovaječných (24-58%) a dvojvaječných (2-3%) dvojčat (37), dále také asociace s jednotlivými geny nebo celými haplotypy (38).

Častější onemocnění SLE u žen mladšího a středního věku než u mužů, svědčí o určité roli pohlavních hormonů v etiopatogenezi tohoto onemocnění. Zdá se, že nemocní se SLE mají výraznější estrogenní aktivitu. Ženy v menopauze, léčené estrogény v rámci hormone replacement therapy (HRT), mají pravděpodobně zvýšené riziko vzniku SLE (39). Určitá část nemocných se SLE má také zvýšené sérové hladiny PRL (40,41,42), což rovněž podporuje hormonální vliv na vznik a průběh choroby.

Přestože v etiopatogenezi SLE bylo uvažováno o celé řadě zevních faktorů, dosud u žádného z nich neexistuje nepochybný důkaz o takovém vlivu. Zdá se, že by určitou funkci při vzniku autoimunitního onemocnění mohly hrát tzv. superantigeny, což jsou solubilní produkty některých bakterií, virů a mykoplazmat, které se vážou na receptory T-lymfocytů a na rozdíl od klasické antigenní prezentace nevyžadují standardní antigenní zpracování a mohou ovlivnit daleko širší spektrum buněk. Také role virů není v etiopatogenezi autoimunitních chorob stále jasná. Předpokládá se schopnost permanentní integrace do genomu hostitelské buňky, což vyvolá stálou antigenémi s tvorbou protilátek, které pak mohou cirkulovat ve formě imunokomplexů. Rovněž ultrafialové světlo, resp. spektrum tohoto světla-UVB (vlnová délka 290-320nm) může vést v řadě případů k exacerbaci autoimunitního onemocnění (43) a to jednak prostřednictvím indukce povrchové exprese buněčných autoantigenů, dále také zvýšeným uvolňováním cytokinů buňkami kůže.

V neposlední řadě jsou to některé léky, např. metyldopa, chlorpromazin, isoniazid, prokainamid a další (44,45), jež mohou indukovat autoimunitní onemocnění, to se však od klasického SLE liší. Většinou nedochází k tvorbě anti-dsDNA autoproti látek, ale tvoří se protilátky proti fosfolipidům, leukocytům, erytrocytům, antihistonové protilátky a další. Mechanismus lékové indukce opět není znám.

Pravděpodobným výsledkem interakce mezi dědičnou složkou, hormonálními vlivy a některými vnějšími faktory jsou abnormální imunitní reakce, resp. hyperaktivita T a B lymfocytů a porucha regulačních mechanismů, které by tento

stav kontrolovaly. V posledním období se ukázalo, že jedním ze spoluodpovědných činitelů, ovlivňujících autoimunitní regulační systémy, by mohl být také PRL. Této problematice je v posledních letech věnována velká pozornost s dosud sice nejednotnými, ale další postup ve výzkumu, důležitými závěry.

1.2.4. Klinický obraz

Celkové příznaky onemocnění SLE mají nespecifický charakter a jsou obecným signálem měnícího se zdravotního stavu jedince. Jde o zvýšenou únavnost, poruchy spánku, celkovou nevlí, zvýšenou teplotu atd. Teprve další vývoj onemocnění, kdy dochází k postižení určitých orgánů nebo systémů, vede ke klinické manifestaci, jež má specifický charakter a vyplývá z poškození určité funkce. Klinická diagnóza je určena na podkladě mezinárodně platných klasifikačních kritérií, která sdružují vybrané klinické a laboratorní příznaky, jež jsou převážně již důsledkem postižení určitých orgánů či systémů. Některé laboratorní příznaky mohou být zjištěny ještě před vlastní manifestací onemocnění. V takovém případě je nezbytné dále jedince sledovat až do doby, kdy buď tyto laboratorní příznaky vymizí, nebo se choroba klinicky manifestuje a je nutné zahájit adekvátní terapii. Mezi nejčastější specifické příznaky nemocných se SLE patří artritida, artralgie, postižení kůže, serozitida, dále pak specifické orgánové postižení, především postižení ledvin a CNS.

1.2.4.1. Kožní forma

Označení kožní lupus erytematodes se užívá u nemocných, kteří mají postiženou kůži vlastním lupusovým onemocněním, bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost jiné orgánové manifestace, nebo mají nespecifické kožní změny doprovázející SLE. Specifické kožní změny, způsobené vlastním onemocněním dělíme na akutní, subakutní a chronické.

Nejnámějším kožním projevem je tzv. motýlový erytém (butterfly rash). Jde o akutní projev, spontánně bolestivý až pálivý, zarudlého zbarvení na obou tvářích, vynechávající kořen nosu. Tento kožní projev je často vyvolán slunečním zářením a trvá několik dní až týdnů. Patologicko-anatomicky jde o nespecifické zánětlivé změny. Při vyšetření vzorku kůže imunoflorescenční metodou (IF) se prokazují

klasická depozita imunokomplexů a to i v oblasti kůže, bez klinické manifestace. IF se tak stala významným vyšetřením při potvrzení správné diagnózy. Dalším akutním kožním projevem je generalizovaný erytém a bulozní změny. Jedná se opět o akutní nespecifický zánět, zprostředkovaný imunokomplexy, čímž se odlišuje od ostatních vesikulo-bulozních onemocnění kůže (46).

Subakutní kožní lupus je přechodná forma mezi akutním a chronickým postižením kůže v rámci základního onemocnění. Jde o přechodné, postupně mizející a vracející se kožní zánětlivé změny převážně na částech těla, vystavených slunečnímu záření, nezanechávající jizvy. Ty jsou charakteristické pro chronickou formu kožního postižení, jejíž nejčastější manifestace jsou tzv. diskoidní změny. Chronická forma SLE často probíhá bez další orgánové manifestace, bez projevů celkového onemocnění.

Mezi nespecifické kožní změny charakteristické pro SLE patří především alopecie, která může být celková nebo ložisková. Sleduje jednak stav choroby, nebo může vzniknout jako důsledek cytostatické terapie, v neposlední řadě je následkem jizvicích se ložisek diskoidního lupusu ve kštici. Dále mezi nespecifické změny patří projevy vaskulitidy a urtika. Méně častým projevem je panikulitida, nazývána také lupus profundus.

Zda má PRL vztah ke kožní manifestaci SLE a podílí se na jejím vzniku či průběhu, zatím nikdo nesledoval. Jestliže je však obecně přijímána teorie o účasti PRL v etiopatogenezi tohoto onemocnění, pak lze očekávat určitou roli také u kožní manifestace. Bližší souvislost bude nutné podrobněji sledovat v dalším výzkumu.

1.2.4.2. Systémová forma

Systémová forma SLE se vyznačuje velkou rozmanitostí klinických i laboratorních příznaků. Diagnóza je stanovena na podkladě mezinárodně stanovených klasifikačních kritérií, jejíž poslední úprava proběhla v roce 1993. Jde o soubor nespecifických a specifických příznaků dávající odpovídající obraz onemocnění. Existuje celá řada projevů od zcela mírných, benigních, nemocnými dobře tolerovaných a při adekvátní terapii s dobrou prognózou, až po stavy infaustní s multiorgánovým postižením, vedoucím i přes intenzivní léčbu nakonec k úmrtí. Příčina smrti často není jen vlastní choroba, ale komplikace jí způsobené. Nejčastěji

je to infekce, kdy imunosuprimovaný jedinec s primárním autoimunitním onemocněním není schopen na tuto komplikaci adekvátně reagovat a vzniklou situaci dostatečně kontrolovat. Optimální místo terapeutického zásahu, které by zastavilo již rozběhlý patologický proces končící často fatálně, se dosud nepodařilo spolehlivě určit. Zde se opět nabízí PRL jako jeden z mezičlánků zánětlivé kaskády, který je navíc možno relativně snadno ovlivnit. Otázkou zůstává správně časově, kvalitativně a kvantitativně toto ovlivnění definovat. Podobné úvahy jsou zatím jen hudbou budoucnosti a bude nutné nejdříve přesně charakterizovat místo a funkci PRL v celkovém imunologicko - patologickém procesu.

1.2.4.2.1. Orgánová manifestace

SLE může postihnout jakýkoli orgán či systém v lidském organismu. Nejčastěji je to kůže, o které bylo hovořeno výše. Druhým nejčastěji postiženým orgánem jsou ledviny.

1.2.4.2.1.1. Postižení ledvin

Postižení ledvin patří mezi základní diagnostická kritéria (47). Je zde definováno jako opakovaná proteinurie vyšší než 0,5g/l nebo výskyt glomerulární erytrocyturie. Klinický obraz postižení ledvin (lupusová nefritida) může napodobit jakékoli renální onemocnění. V úvodu mohou být přítomny jen minimální známky postižení - asymptomatická proteinurie, mikroskopická hematurie, ale asi u 40% nemocných se renální postižení manifestuje nefrotickým syndromem, v menšině případů se sníženou renální funkcí. Akutní selhání ledvin jako první manifestace onemocnění, se vyskytuje jen vzácně. Asi u 5% nemocných je glomerulonefritida jediným příznakem onemocnění a předchází další manifestaci SLE až několik let. Dalším úvodním projevem postižení ledvin může být také renální tubulární acidóza s následnou hypokalémií. Možnost SLE u těchto nemocných by měla být vždy zvažována.

Spektrum změn, které se mohou vyskytovat v ledvinách při SLE je neobyčejně široké, od neurčitých odchylek od normálního obrazu až po těžkou destrukci glomerulů se současným poškozením tubulů, intersticia i cév (48). Bioptické vyšetření ledvin významně přispívá k diagnóze SLE. Histologické vyšetření

doplněné imunoflourescenčním a imunohistologickým vyšetřením, dále elektronovou mikroskopií napomáhá také k určení aktivity onemocnění. Morfologie glomerulárních změn je u SLE velmi pestrá, proto byla nutná její klasifikace. Nejčastěji používanou je klasifikace dle SZO, která rozlišuje pět základních typů glomerulárního postižení.

1.2.4.2.1.2. Postižení CNS

Další, velmi častá manifestace SLE se projevuje v oblasti CNS. Rovněž část těchto projevů je zařazena mezi klasifikační kritéria SLE. Jde o celou škálu jak neurologických, tak také psychiatrických a psychologických projevů specifického i obecného charakteru. Mnoho let neexistovala jednotná koncepce a klasifikace příznaků postižení CNS. Teprve v roce 1999 byla klasifikační kritéria SZO sjednocena a v současné době existuje 19 jednotek, charakterizujících postižení CNS. Jsou zde zahrnuty jak projevy neurologické, kam řadíme například křeče, epilepsii, cefaleu, tak také projevy psychologicko-psychiatrické od poruchy kognitivních funkcí, přes depresivní syndrom, demenci až těžký organický psychosyndrom. Diagnostika i terapie je v současné době pojímána velmi nejednotně a stále existují rozpory, zda jsou některé z projevů postižení CNS způsobeny vlastní chorobou, nebo se jedná o následek chronického onemocnění, resp. reaktivní změny. V současné době již existují vyšetření, která mohou některé projevy poruchy CNS objektivizovat. Často se však jedná o invazivní, riziková vyšetření. Slibnou vyšetřovací metodou se v poslední době jeví vyšetření magnetickou rezonancí, resp. volumetrickou metodou. Tato metodika je však zatím ve fázi výzkumu.

1.2.4.2.1.3. Jiná orgánová postižení

Kromě výše uvedených orgánových postižení existuje celá řada dalších orgánových projevů SLE. Mezi relativně častou manifestací patří postižení plic. Klinicky se projevuje velmi různorodě. Mezi akutní projevy patří akutní lupusová pneumonitida, která ač není příliš častá, ohrožuje jedince přímo na životě. Je důsledkem akutního poškození alveolo-kapilární jednotky (49). Nejčastějším chronickým postižením je intersticiální plicní choroba, která se vyvíjí jako následek akutní pneumonitidy nebo jako nezávislý příznak (50,51).

Z dalších projevů SLE stojí za zmínku artralgie, artritidy, které jsou velmi časté, obvykle jedny z prvních příznaků, které vedou nemocného k lékaři. Dalším, relativně častým projevem je serozitida, resp. perikarditida, pleuritida, nebo méně častá peritonitida. Serozitida je také jedním z klasifikačních kritérií a rovněž známkou aktivity onemocnění. Méně častou, ale o to závažnější manifestací je myozitida.

Jak bylo uvedeno výše, SLE může postihnou jakýkoli systém nebo orgán v lidském těle, výčet dalších projevů není předmětem této práce.

1.2.5. Systémový lupus erythematoses a těhotenství

SLE postihuje především mladé ženy. Dnes je mnoho známo o hormonálním vlivu na vznik a průběh tohoto závažného onemocnění. Toto poznání vyvolává nezbytné otázky o riziku, jakému je vystaveno těhotenství u těchto nemocných a o reálném předpokladu jeho úspěšného dokončení. SLE ovlivňuje průběh těhotenství a naopak těhotenství ovlivňuje průběh choroby. Jakými mechanismy a účinkem kterých hormonálních působků je zatím nejasné. Bezpochyby se jedná o souhru endogenních i exogenních změn, které ve svých důsledcích ovlivní aktuální stav těhotné nemocné.

Schopnost otěhotnět u žen se SLE je zpravidla normální. Je však prokázáno, že ženy trpící touto chorobou, častěji rodí nezralé plody, častěji se u nich vyskytují projevy hypertenze či diabetu mellitu, častěji je nutné, ve srovnání se zdravými těhotným, provést císařský řez. Rovněž opakovaná ztráta plodu je charakteristická pro ženy trpící SLE, resp. antifosfolipidovým syndromem, který se vyznačuje přítomností cirkulujících antifosfolipidových protilátek a může být buď součástí SLE, pak hovoříme o sekundárním antifosfolipidovém syndromu, nebo se vyskytuje jako samostatná chorobná jednotka, resp. primární antifosfolipidový syndrom. Ztráta plodu se vyskytuje v jakémkoli období těhotenství, avšak druhý trimestr je nejobvyklejší dobou (52). Pro takto nemocné ženy je charakteristická vysoká incidence opožděného nitroděložního růstu plodu, nezralost plodu a preeklampsie (53). Tyto problémy jsou z převážné většiny způsobeny poruchou feto-placentární jednotky.

Zdá se, že za část těchto skutečností by mohl být spoluodpovědný právě PRL. Vzhledem k tomu, že se SLE liší průběhem těhotenství od ostatních autoimunit, resp. že pro nemocné se SLE je charakteristická a relativně častá exacerbace v závěru gravidity se všemi jejími komplikace na rozdíl např. od revmatoidní artritidy, kdy je těhotenství provázeno naopak celkovým zlepšením zdravotního stavu a k relapsu dochází častěji až po porodu, opět se nabízí významná spoluúčast PRL v etiopatogenezi právě u SLE.

1.2.6. Terapie

Pro onemocnění SLE je charakteristický chronický průběh, během kterého se střídají období vzplanutí a opětovné spontánní remise. Léčebný přístup tedy zahrnuje jednak zvládnutí akutních vzplanutí, která mohou postiženého jedince přímo ohrozit na životě, tak také strategii léčení chronického, pozvolna progredujícího období nemoci. Léčení této choroby je vysoce individualizované a vychází z klinických a laboratorních příznaků každého jedince. V posledním období došlo k výrazné revoluci v léčbě nejen SLE, ale i ostatních autoimunitních chorob. Kromě již dlouhodobě užívaných kortikosteroidů, používáme dnes běžně antimalarika, některá imunosupresiva a cytostatika.

Novinkou v terapii autoimunitních chorob je v současné době biologická léčba. Terapeutické ovlivnění průběhu choroby prostřednictvím PRL je zatím jen ve fázi výzkumu a existuje pouze několik málo prací zabývajících se touto otázkou. Ve studii Yang a kol. (54) bylo zjištěno, že poporodní suprese RPL zprostředkovaná podáváním bromokriptinu, vedla k významnému snížení terapeutických dávek kortikosteroidů těchto nemocných žen. Jiná studie (55) vliv suprese PRL na průběh a standardní terapii neprokázala.

1.2.6.1. Nesteroidní antirevmatika (NSA)

Ačkoli v současné době existuje jen několik málo klinických studií s NSA u SLE, jsou tyto léky včetně salicylátu běžně užívány symptomaticky k léčbě kloubních a svalových projevů, stejně jako nespecifických příznaků jako je např. horečka.

1.2.6.2. Imunosuprese

Imunosupresivní terapie je v léčbě nemocných SLE vyhrazena pro nemocné s vážným orgánovým postižením. Mezi nejužívanější léky řadíme cyklofosamid a to jak v perorální kontinuálním podáváníí, tak častěji v pulzní i.v. formě a to především u nemocných s ledvinovým postižením. Je prokázáno že časná imunosuprese má v tomto případě příznivý účinek pro prognózu nemocného (56). Dále jsou běžně užívány methotrexat, a to při výrazné kloubní symptomatologii, cyklosporin A, mykofenolát a další. Lékem volby však i nadále zůstávají kortikosteroidy, při převažujícím kožním postižení, doplněné antimalariky.

1.2.6.3. Biologická léčba

Jedná se novodobý přístup k terapii autoimunitních chorob, kdy je podáním protilátky proti TNF-alfa, méně často proti jinému prozánětlivému působku, narušena kaskáda zánětlivého procesu, který vede v konečné fázi k poškození určitého systému, resp. orgánu. V terapii SLE je tato léčba zatím jen ve fázi klinického zkoušení na rozdíl od některých jiných autoimunitních chorob (např. revmatoidní artritida, ankylozující spondylartritida, Crohnova nemoc atd.), kde je tato léčba již s úspěchem aplikována, schopna navodit dlouhodobou remisi onemocnění. Zdá se, že tento způsob terapie má v léčbě autoimunitních chorob zlomový význam, srovnatelný se zavedením terapie kortikosteroidy v minulosti. V současné době má však jen přísná indikační kritéria a její plošné podávání si vyžádá ještě další výzkum a řadu klinických studií.

V současné době, kdy došlo k výraznému rozšíření poznatků o funkci PRL a jeho roli v etiopatogenezi autoimunitních chorob, zdálo se být slibným také terapeutické ovlivnění SLE právě prostřednictvím vlivu na sérové hladiny PRL. Na podkladě výsledků několika publikovaných prací (54,55) se však ukázalo, že tato otázka je mnohem složitější a vyžádá si důkladnější posouzení vlastní funkce PRL jak při vzniku, tak také průběhu SLE.

1.2.7. Prognóza

Naděje na přežití nemocných SLE v posledním období, díky výraznému pokroku v terapii, ale i diagnostice, významně vzrostla. Pravidelné sledování klinických objektivních, ale také subjektivních příznaků a laboratorních ukazatelů,

výrazně přispívá k včasnému rozpoznání exacerbace onemocnění a umožňuje časný adekvátní terapeutický zásah. V roce 1950 přežilo 5 let jen asi 50% nemocných. V roce 1990 přežilo 10 let více, než 90% nemocných a 70% přežívá dokonce 20let (56). Obecně tento trend platí především pro vyspělé západní země, v oblastech rozvojového světa mají nemocní s touto chorobou šanci na přežití daleko nižší.

Životní vyhlídky nemocných se SLE jsou zlepšené také díky všeobecnému pokroku v lékařské péči i léčebných možnostech, např. účinnější antibiotická léčba, antihypertenzní terapie, dostupnost dialyzační léčby apod. I přes tyto výrazné pokroky a prodloužení délky života nemocných, stále nemocní umírají třikrát častěji, než ostatní populace (57). Jako hlavní příčina úmrtí jedince nebo její hlavní činitel stále zůstává celková infekce (58,59).

Jisté naděje na prodloužení života nemocných se SLE překládají nová vědecká zjištění také ohledně vlivu PRL na vznik a průběh choroby (16,17,19). Další výzkum této problematiky může přinést nové možnosti terapeutického ovlivnění, ale také časnější a přesnější diagnostiku, eventuelně možnosti preventivních opatření. Na základě těchto faktů se PRL stává předmětem zájmu stále více vědeckých pracovníků i klinických odborníků.

2. Cíle práce

2.1. Potvrdit přítomnost zvýšené sérové hladiny PRL u nemocných se systémovým lupus erythematoses ve srovnání se zdravou populací, resp. u nemocných s jinou autoimunitní chorobou.

2.2. Zjistit, zda existuje korelace zvýšené hladiny PRL s aktivitou základního onemocnění (SLE), s orgánovým postižením a přítomností specifických autoprotilátek proti dvouvláknové deoxyribonukleové kyselině (anti-dsDNA).

3. Hypotéza

Zánětem aktivované elementy periferní krve, mohou produkovat nejen prozánětlivé elementy jako jsou interleukiny, cytokiny, anti-TNF-alfa, ale také některé působky jako je např. PRL, který rovněž vstupuje do etiopatogeneze autoimunitních chorob (2,3,4). Potvrzení zvýšených hladin PRL, resp. potvrzení korelace hyper-PRL s aktivitou základního onemocnění, s přítomností anti-dsDNA nebo orgánovým postižením, by mohlo výrazně přispět k odhalení postavení PRL v etiopatogenezi autoimunitních chorob, resp. SLE a následně otevřít další možnosti terapeutického ovlivnění této dosud nevléčitelné choroby.

4. Metodika

4.1. Nemocní a kontrolní skupina

Celkem bylo vyšetřeno 80 nemocných s SLE, 73 žen, 7 mužů, věkový průměr $40,8 \pm 11,3$ (diagnóza stanovena na základě ACR kritérií). Výsledky byly porovnány s 28 nemocnými s jinou autoimunitní chorobou, 23 žen a 5 mužů, věkový průměr $54,6 \pm 14,5$ (24 nemocných s revmatoidní artritidou v různém stádiu choroby, 2 nemocní se smíšeným onemocněním pojiva, 2 nemocní s primárním Sjögrenovým syndromem) a s 27 zdravými jedinci (16 žen, 11 mužů, věkový průměr $39,6 \pm 19,8$). (tab. 1). Po 6 měsících bylo opakovaně vyšetřeno 34 nemocných se SLE.

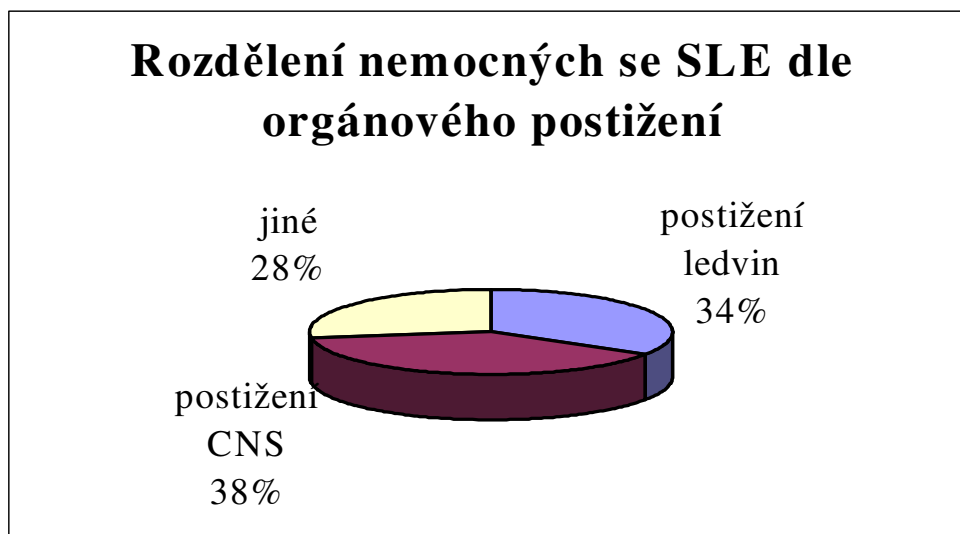
Tab.1. Demografické údaje

	SLE	věk. průměr	jiné autoim. onem.	věk. průměr	zdraví	věk. průměr
n	80	40,8±11	28	54,6±14	27	39,6±20
fert. ženy	49	34,4±8	8	37,1±12	11	29,7±10
postm. ženy	24	54,0±3	15	62,2±7	5	63,4±14
muži	7	40,0±9	5	60,0±11	11	38,5±21

U všech nemocných se SLE byla hodnocena aktivita onemocnění dle mezinárodně uznávaného indexu - systemic lupus erythematosus activity index, tzv. SLEDAI skóre. Za „inaktivní“ byli považováni nemocní se SLEDAI < 4. Tato hranice aktivity, resp. inaktivity, byla vytvořena uměle a použita pouze v naší práci. K tomu, aby bylo aktivitu možné vzájemně u jednotlivých nemocných porovnávat, bylo nutné ji přesně kvantitativně definovat. SLEDAI skóre zahrnuje 24 symptomů, které jsou bodově ohodnoceny. Součet všech bodů, charakterizuje aktuální stav nemoci.

Dále byli nemocní rozděleni dle přítomnosti, či nepřítomnosti specifické autoprotilátky anti-dsDNA a dle aktuálního orgánového postižení - glomerulonefritida (GN), postižení CNS a ostatní, viz graf 1. Všichni nemocní s jinými příčinami hyper-PRL (těžká renální insuficience, hypothyreóza, prolaktinom, těhotenství, terapie léky vyvolávajícími hyper-PRL) byli ze studie vyloučeni. U všech zdravých jedinců bylo provedeno základní screeningové vyšetření k vyloučení autoimunitního nebo endokrinního onemocnění.

Graf 1



4.2. Stanovení sérového PRL

Všechny vzorky krve byly odebírány v dopoledních hodinách. Po 30 minutách naprostého klidu vyšetřovaného byla zavedena kanylka a následně po dalších 30 minutách byl odebrán 1. vzorek. Druhý a třetí vzorek byl odebrán se stejným časovým intervalem, tj. vždy po 30min. Za hyper-PRL bylo považováno pouze zvýšení sérových hladin PRL ve všech třech odebraných vzorcích.

V naší práci byly sérové hladiny PRL hodnoceny pomocí immunoradioanalytické assay (IRMA IMMUNOTECH). Principem stanovení sérových hladin PRL založené na této metodě vyžaduje dvě monoklonální protilátky proti dvěma různým epitopům na molekule PRL. PRL reaguje v testovaných vzorcích a ve standardech s první specifickou monoklonální protilátkou, imobilizovanou na stěnách zkumavek a s druhou specifickou monoklonální protilátkou v roztoku, značenou ¹²⁵I. Po inkubaci se odsaje obsah zkumavek a vymyje se nenavázaná značená protilátka. Odpovídající impulsy jsou odečteny na gama čítači, koncentrace v neznámých vzorcích je odečtena z kalibrační křivky sestavené pomocí standardů. Standardy použitého kitu jsou kalibrovány pomocí mezinárodního standardu WHO 84/500.

Dle naměřených hodnot sérového PRL byli nemocní, u kterých byla zjištěna hyper-PRL, rozděleni do tří skupin podle stupně hyper-PRL na nemocné s mírnou, střední a vysokou hyper-PRL (viz. tab. 2).

Tab. 2

	celkem	hyper-PRL	mírná hyper-PRL	střední hyper-PRL	vysoká hyper-PRL
SLE	80	32 (40,0%)	20 (25,5%)	9 (11,3%)	3 (3,8%)
zdraví	27	4 (14,8%)	4 (100,0%)	0 (0%)	0
jiné autoim. onem.	28	11 (39,4%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0

4.3. Stanovení cirkulujících autoprotilátek anti-dsDNA

Přítomnost autoprotilátek anti-dsDNA byla u vyšetřených detekována imunoflourescenční metodou v Imunologické laboratoři Revmatologického ústavu v Praze. Stanovení této autoprotilátky bylo prováděno jako součást standardního vyšetření nemocných SLE. Její přítomnost patří mezi diagnostická kritéria, zároveň má velikost jejího titru určitý prognostický význam, v neposlední řadě přispívá k posuzování celkového stavu nemocného a aktuální aktivity choroby.

4.4. Statistická analýza

Výsledky všech provedených vyšetření byly vyjádřeny průměrnou hodnotou. Pro průkaz častějšího výskytu zvýšeného PRL (hyper-PRL) u nemocných se SLE, u nemocných s jinou autoimunitní nemocí a u zdravích jedinců (porovnáváno vzájemně) byl použit χ^2 test. Pro průkaz souvislosti hyper-PRL a aktivity onemocnění, přítomnosti autoprotilátek anti-dsDNA nebo specifického orgánového postižení (GN, CNS) byl rovněž použit χ^2 test. Pro průkaz statistického rozdílu průměrných hodnot 1. a 3. vzorku byl použit Friedmannův test. Pomocí Mc Nemarova testu byly hodnoceny změny hyper-PRL po daném časovém období (6 měsíců).

5. Výsledky

Zjistili jsme statisticky významně častější výskyt zvýšených hladin PRL u nemocných s SLE a u nemocných s jinou autoimunitní chorobou ve srovnání se skupinou zdravých jedinců (tab.3). Další tabulka (tab. 4) zaznamenává průměrné hodnoty a standardní odchylky PRL v 1., 2. a 3. odebraném vzorku u jednotlivých skupin. V tabulce je pomocí Friedmannova testu vyjádřen statisticky významný rozdíl mezi průměrnými hodnotami 1. a 3. vzorku sérového PRL u nemocných se SLE a nemocných s jiným autoimunitní chorobou. Pro zdravé jedince, ačkoli byla zachována klesající tendence od prvního ke třetímu vzorku, není rozdíl průměrných hodnot 1. a 3. vzorku statisticky významný. Nejvyšší průměrné hodnoty sérového PRL byly významně častěji zjištěny v prvním ze tří odebíraných vzorků u všech sledovaných skupin -u nemocných se SLE, u nemocných s jiným autoimunitních onemocněním, tak u zdravých jedinců (graf 2). Zvýšení sérového PRL nad hranici normy pouze v jednom nebo ve dvou odebraných vzorcích bylo zjištěno u 30 vyšetřených (tj. 22,2%).

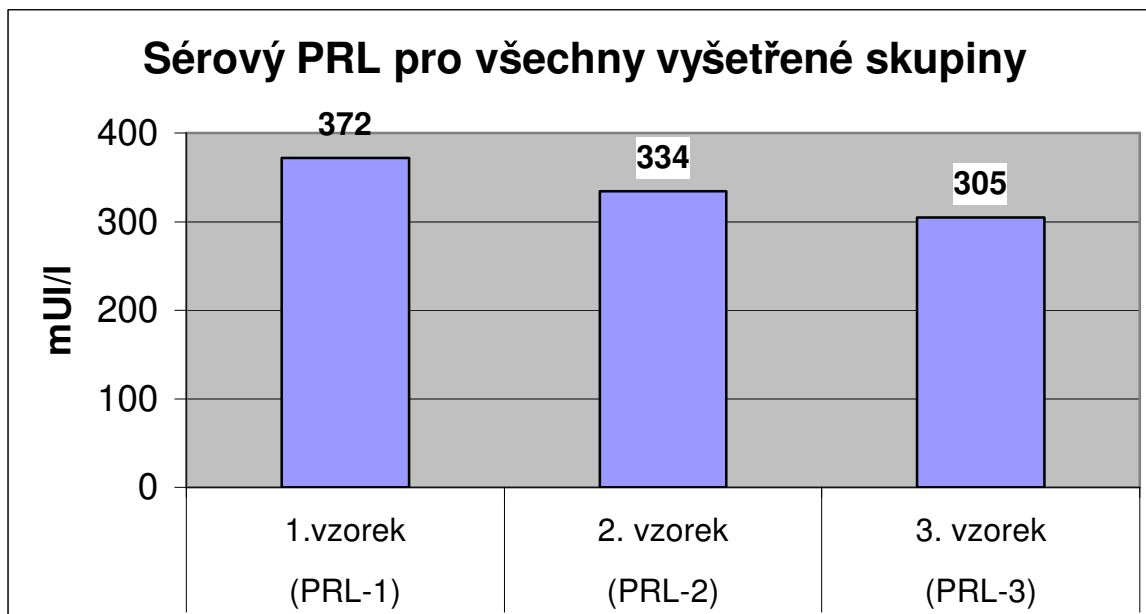
Tab. 3. Průkaz hyper-PRL u nemocných s SLE a jinou autoimunitní nemocí

	počet	hyper-PRL	%	výsledek χ^2 testu
SLE	80	32	40,0	p < 0,02
jiné autoim. onem.	28	11	39,4	p <0,04
zdraví	27	4	14,8	

Tab. 4. Rozdíl průměrných hodnot 1. a 3. vzorku

skupiny vyšetřených	počet	PRL-1	PRL-2	PRL-3	Friedm. test
všichni vyšetření	135	371,8 ± 308	333,6 ± 270	305,1 ± 248	p< 0,001
nemocní se SLE	80	440,6 ± 338	396,8 ± 301	364,6 ± 288	p< 0,001
nemocní s jinou autoim. nemocí	28	350,1 ± 286	298,4 ± 238	255,8 ± 171	p< 0,001
zdraví	27	190,0 ± 84	182,7 ± 73	180,1 ± 79	ns

Graf 2. Pokles sérových hladin PRL v čase.



5.1. Zvýšená sérová hladina PRL a aktivita lupusového onemocnění

62 nemocných se SLE bylo dle našich určených kritérií aktivních (SLEDAI >4), 26 z nich (tj. 41,9 %) mělo zvýšené hladiny PRL (hyper-PRL). 18 bylo inaktivních, zvýšení hladin PRL bylo zaznamenáno u 6 z nich (tj. 33,3 %). Souvislost mezi aktivitou a hladinami PRL nebyla prokázána, $p < 0,512$ (tab.5).

Tab. 5. Hyper-PRL a aktivita

	Celkem (%)	aktivní (%) (SLEDAI >4)	neaktivní (%) (SLEDAI <4)
SLE	80 (100)	62 (77,5)	18 (22,5)
hyper-PRL	32 (40,0)	26 (41,9)	6 (33,3)
ost.	48 (60,0)	36 (58,1)	12 (66,7)

5.2. Asociace sérových hladin PRL a přítomnosti autoprotilátek anti-dsDNA.

U 42 nemocných se SLE byly zjištěny cirkulující anti-dsDNA autoprotilátky v době odběru krve pro stanovení sérového PRL. Z nich 42,9 % mělo zvýšené hladiny PRL. Souvislost přítomnosti anti-dsDNA a sérových hladin PRL u nemocných se SLE nebyla prokázána, $p < 0,0583$ (tab. 6)

Tab. 6. Hyper-PRL a přítomnost autoprotilátek anti-dsDNA.

	Celkem (%)	anti-dsDNA (%)	bez anti-dsDNA (%)
SLE	80 (100)	42 (52,5)	38 (47,5)
hyper-PRL	32 (40,0)	18 (42,9)	14 (36,8)
ost.	48 (60,0)	24 (57,1)	24 (63,2)

5.3. Asociace sérových hladin PRL a specifické orgánové postižení (GN, CNS)

V tab.7 byly nemocní se SLE rozděleni do tří skupin dle specifické orgánové manifestace: CNS postižení (nemocní zařazení dle kritérií z r.1999), GN a ostatní (tj. bez orgánové manifestace základního onemocnění a/nebo s jinou formou postižení, např. kožní postižení, plicní postižení, vaskulitida atd.). Nebyla prokázána asociace zvýšených hladin PRL se specifickým orgánovým postižením, pro GN $p < 0,563$, pro postižení CNS $p < 0,261$.

Tab. 7. Hyper-PRL a orgánová manifestace.

Nemocní se SLE	GN	CNS	jiné
80	27	31	22
hyper-PRL	12	10	10
%	44,4	32,3	45,5

5.4. Opakovaně vyšetření nemocní se SLE

Opakovaně po 6ti měsících bylo vyšetřeno 34 nemocných se SLE. U 8 nemocných došlo ke změně sérových hladin PRL (u 5 ke spontánní úpravě původně zjištěné hyper-PRL, u 4 naopak při opakovaném odběru hyper-PRL nově vznikla a to

bez závislosti na aktivitě nebo přítomnosti anti-dsDNA). Celkový profil zjištěné hyper-PRL u nemocných se SLE se tedy po 6 měsících nijak významně neměnil, $p < 0,7398$.

6. Diskuse

6.1. Technika odběru

Z kontinuálního monitorování sekrece PRL je patrné, že jeho hladina PRL v séru má kolísavý charakter. Jak bylo uvedeno v úvodu, je sekrece PRL ovlivněna řadou regulačních mechanismů. Dále se fyziologické hladiny PRL liší pro muže a fertilní ženy. V menopauze dochází u žen k poklesu na hodnoty totožné s mužskými, což je vyvoláno nejspíše poklesem estrogenů (3). Sekrece PRL je ovlivněna také vnějšími vlivy, např. stresovým faktorem; PRL byl zařazen mezi tzv. stresové hormony, kam patří také kortizol, růstový hormon, ACTH atd. Dle endokrinologického doporučení je u stresových hormonů, pro jejich správné stanovení nezbytné provádět opakované odběry. Dostál a kol. (25) prováděli pro stanovení sérového PRL opakované odběry u nemocných se SLE. Prokázali nejen častější výskyt hyper-PRL u těchto nemocných, ale také zjistili statisticky významný rozdíl průměrných hodnot 1. a 3. odebíraného vzorku. Většina recentních studií ale nevěnuje tomuto fenoménu pozornost a průkaz hyper-PRL je hodnocen pouze z jednorázových odběrů (3,26,37,60). Sérová hladina PRL má být stanovena v dopoledních hodinách a ani tato skutečnost není vždy zmiňována a dodržována (61,62). Odlišné výsledky jednotlivých dosud publikovaných prací tedy mohou být částečně vysvětleny také rozdílnou technikou stanovení.

V naší práci jsme dodržovali jednotnost doby odběru, odběry byly prováděny v naprostém fyzickém i psychickém klidu, byly rozlišeny fyziologické hodnoty pro muže, fertilní ženy a ženy v menopauze, v neposlední řadě byla u fertilních žen zohledněna fáze menstruačního cyklu. Nemocní s možnou sekundární hyper-PRL byly ze studie vyloučeny. Při obecném dodržování takovýchto podmínek by bylo možné objektivně porovnávat výsledky jednotlivých prací a vyvozovat z nich další závěry.

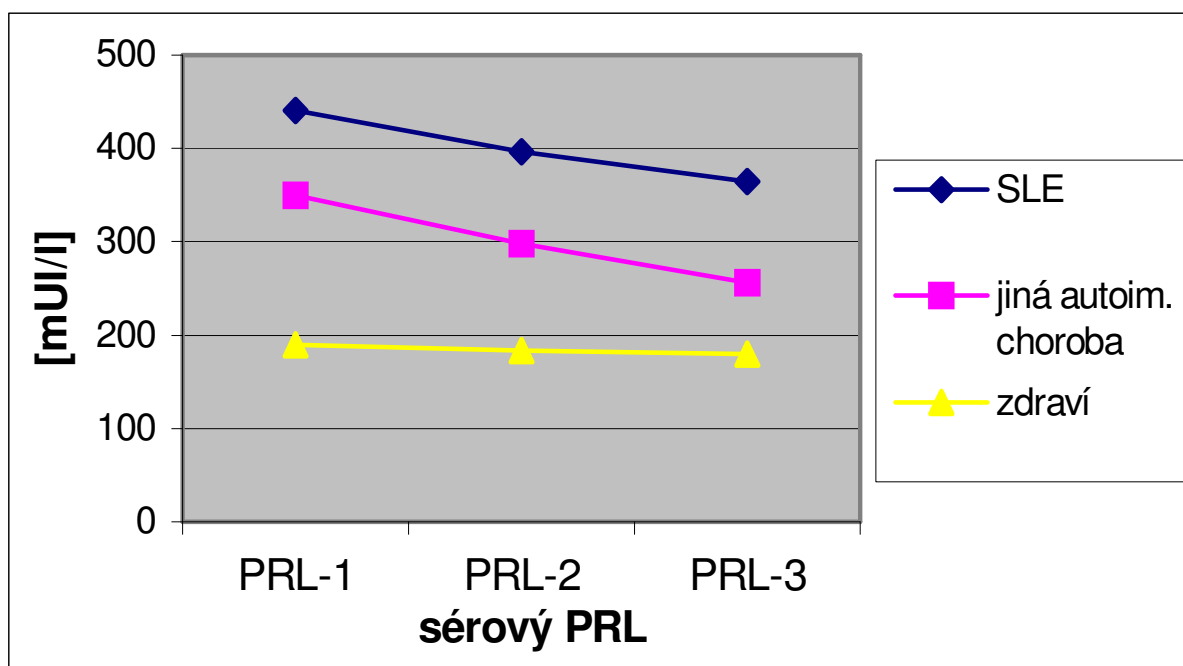
6.2. Vztah hyper-PRL k projevům SLE

Stejně jako naše studie, zabývá se řada dalších autorů nejen průkazem hyper-PRL u nemocných se SLE, ale také vztahem zjištěné hyper-PRL např. k aktivitě onemocnění nebo k specifickému orgánovému postižení. Ověření zvýšené sérové hladiny PRL pro některý typ orgánového postižení, nebo potvrzení závislosti zvýšených hladin PRL na aktivitě choroby mohou pomoci ozřejmit roli a vliv PRL na průběh a charakter onemocnění včetně prognostického významu. Výsledky dosud publikovaných prací jsou však velmi nejednotné. Buscila a kol. (40) např. vztah k aktivitě neprokázali, na rozdíl od jiných (63,64,65), kteří tuto závislost ve své studii potvrdili. El-Garf a kol. (66) popsali asociaci hyper-PRL u nemocných se SLE s postižením CNS ale pouze u dětské formy. Miranda a kol. (67) zase zjistili souvislost hyper-PRL a aktivní lupusové GN. V naší studii jsme žádnou souvislost s aktivitou, specifickým orgánovým postižením a ani s přítomností anti-dsDNA protilátek neprokázali; zjistili jsme, že 40 % nemocných s SLE má zvýšené sérové hladiny PRL nad běžnou normu, ale pouze 11,3% má tzv. střední hyper-PRL (tab.2). Toto rozmezí je většinou autorů považováno za významné v souvislosti s imunitním systémem, event. s jeho poruchami (68,69). Tento poznatek sice podporuje závěry recentních studií, které prokazují hyper-PRL u nemocných s SLE ve 20-31% (70), nicméně odlišnost v celkovém počtu nemocných s hyper-PRL a těch, kteří mají pouze střední hodnoty zvýšení, může také naznačovat původ odlišných výsledků jednotlivých prací.

6.3. Dynamika sérových hladin PRL

Další neméně zajímavé a důležité zjištění plynoucí z naší studie naznačuje, že sérové hladiny PRL měly při opakovaných odběrech ve 30 min intervalu tendenci k poklesu až normalizaci a že průměrné hodnoty 1. odebraného vzorku a 3. odebraného vzorku se významně lišily u nemocných se SLE a také u nemocných s jinou autoimunitní chorobou, nikoli u skupiny zdravých jedinců (graf 3). To může souviset s poruchou imunitního systému, která vyvolává zánětlivé procesy a může mít za následek mimo jiné nižší odolnost a vyšší labilitu vůči stresovým vlivům.

Graf 3. Pokles sérových hladin PRL v čase pro sledované skupiny



Imunomodulační potenciál PRL se předpokládá při tzv. středních hodnot hyper-PRL, tj. v rozmezí od 600-1000 mIU/l (20-30ug/l) (71). Zda je mírné zvýšení jen přechodné a tudíž vyvolané fyziologickými mechanismy a nebo zda se jedná již o patologii vyžadující terapii, je stále diskutabilní bod. Dle endokrinologického konsensu idiopatická hyper-PRL v tomto rozmezí vyžaduje pouze sledování, nikoli suprimující terapii (72). Zda toto platí také pro nemocné s idiopatickou hyper-PRL a autoimunitní chorobou není jasné. Alvarez-Nemegyei a kol.(73) a také další autoři (74) popsali u skupiny nemocných se SLE statisticky významný pokles aktivity po 6 měsících terapie bromocriptinem, inhibítorem sekrece PRL. Studií týkajících se této problematiky není dosud mnoho (75,76,77), závěry jsou opět rozporuplné a budou vyžadovat podrobnější analýzu i s otázkou zapojení autoprotilátek proti PRL.

6.4. Role protilátek proti PRL

Přítomnost protilátek proti PRL u některých nemocných se SLE se může podílet na odlišných výsledných sérových hodnotách PRL. Po navázání protilátky na PRL patrně dochází ke změně jeho biologické aktivity (78,79). Přítomnost protilátek proti PRL je vysvětlována různými způsoby. Nejvíce autorů se kloní k názoru, že vzniká jako následek obecně zvýšené tvorby autoprotilátek u nemocných

s autoimunitní chorobou (80). Buskila a kol.(79) popsali vyšší výskyt různých autoprotiilátek u nemocných se SLE a hyper-PRL. Leaños a kol. (80) zjistili, že u nemocných se SLE a hyper-PRL je rovněž častější výskyt autoprotiilátek proti PRL, než u nemocných s idiopatickou hyper-PRL bez autoimunitní choroby. Zda se tyto autoprotiilátky vyskytují také u jiných chorob pojivové tkáně než u SLE, není zatím zcela jasné. Stejně tak není jasné, zda jsou tyto autoprotiilátky vlastními vyvolavateli hyper-PRL u nemocných se SLE a to buďto narušením zpětné vazby a sekrece v hypofýze, nebo narušením biologické aktivity PRL po jeho navázání na autoprotiilátku.

Pro objasnění souvislosti zvýšených hladin PRL a autoimunitních chorob bude nezbytné oddělit při diagnostice volný PRL a PRL navázaný v komplexu PRL-protilátka a zjistit jejich fyziologické a patofyziologické funkce.

K zajímavému poznatku dospěli Hattori a kol. (77), kteří zjistili odlišné hodnoty sérového PRL při měření RIA metodou ve srovnání s IRMA metodou u nemocných se SLE a autoprotiilátkami proti PRL. Tento poznatek by mohl být dalším důvodem nejednotnosti mezi dosud publikovaným studiemi a jen dokládá nezbytnost oddělení těchto složek.

6.5. Extrahypofýzární sekrece PRL

Dalším stále neobjasněným jevem je extrahypofýzární sekrece PRL. Při stanovení sérového PRL běžnými technikami nelze odlišit tento zánětlivými elementy vyprodukovaný PRL a tak ani blíže charakterizovat jeho funkci a vliv na autoimunitní proces. Sekrece PRL polymorfonukleáry byla prokázána již řadou autorů (69,76,83), a to jak u nemocných se SLE, tak u zdravých jedinců a Gutiérrez a kol. (83) popsali u nemocných se SLE tuto sekreci vyšší, než u zdravé kontrolní skupiny. Podíl na patogenezi a průběhu choroby zůstává neobjasněn a bude potřeba nejen přesně definovat funkci takto vzniklého PRL, ale také zhodnotit jeho podíl na ovlivnění řízení a sekreci PRL v adenohipofýze. V tomto smyslu se zdá být slibné stanovení genové exprese PRL, prací s touto problematikou je však zatím velmi málo a mají opět nejednotné výsledky.

7. Závěr

Naše studie prokázala vyšší výskyt zvýšených hladin PRL u nemocných se SLE ve srovnání se zdravou populací. Stejná skutečnost byla prokázána také u nemocných s jiným autoimunitním onemocněním. Souvislost zvýšených hladin PRL s aktivitou SLE, hodnocenou SLEDAI skóre, prokázána nebyla. Rovněž souvislost hyper-PRL s orgánovým postižením nebo přítomností autoprotilátek anti-dsDNA nebyla zaznamenána.

V této studii byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi průměrnými hodnotami prvního a třetího odebraného vzorku a to jak pro všechny vyšetřené, tak pro nemocné se SLE a pro nemocné s jiným autoimunitním onemocněním. Pro zdravé jedince tento rozdíl nebyl statisticky významný.

Dvacet dva procent všech vyšetřených mělo zvýšenou hladinu PRL pouze v jednom, nebo ve dvou odebraných vzorcích.

Pro vyšetření sérových hladin PRL, hormonu a potenciálního působku spojujícího neurohumorální a imunologický systém, jsme v naší studii dodržovali určitá fyziologická, patofyziologická a endokrinologická pravidla. Přesto, že tento postup není obecně standardizován, byly odběry prováděny opakovaně, s časovým odstupem po zavedení kanyly, v naprostém klidu vyšetřovaného, v dopoledních hodinách. Byly dodržovány odlišné fyziologické normy pro muže, fertillní ženy a ženy v menopauze, u fertillních žen byla zohledněna fáze menstruačního cyklu. Za pozitivní výsledek bylo považováno pouze zvýšení ve všech třech stanovených vzorcích. Ani tyto aspekty, které jsme v naší studii respektovaly, však nejsou zdaleka všechny, kterými se je nutné -pro odhalení vztahu PRL k SLE, dále podrobněji zabývat. Jara a kol. (70) ve své práci poukazují mimo jiné také na otázku perzistující hyper-PRL (např. při mikroadenomu, nebo vlivem dědičné poruchy inhibičního mechanismu sekrece PRL) jako možného spouštěcího mechanismu samotného autoimunitního onemocnění. Další otázkou jsou PRL-receptory, jejichž počet během onemocnění stoupá (84). Jaký je jejich vztah k aktivitě onemocnění zatím nikdo nestudoval.

Tato naše studie částečně jistě pomohla rozšířit okruh potencionálních faktorů, které mohou pomoci odhalit vztah PRL k imunitnímu systému a tedy i

k autoimunitním procesům a samotnému SLE. Poukázala na nezbytnost standardizace podmínek při samotném odběru krve pro stanovení sérové hladiny PRL. Jedině při jednotném postupu při vlastním vyšetření je v budoucnu možné dojít k jednoznačným a konkrétním závěrům.

8. Literatura

1. Neidhart M: Prolactin in autoimmune diseases. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217 (4): 408-19.
2. Larrea F, Martinez-Castillo A, Cabrera V, Alcocer-Varela J, Queipo G, Carino C, Alarcon-Segovia D: A bioactive 60-kilodalton prolactin species is preferentially secreted in cultures of mitogen-stimulated and nonstimulated peripheral blood mononuclear cells from subjects with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11): 3664-9.
3. Rovenský J, Blažíčková S, Rauová L, Ježova D, Koska J, Lukáč J, Vigaš M: The hypothalamic-pituitary response in SLE. Regulation of prolactin, growth hormone and cortisol release. *Lupus* 1998; 7(6): 409-13.
4. Gutierrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA, Rivero S, Jacobelli S: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7(6): 404-8
5. Bach JE, Baulieu EE, Birnbaumer L, Brown MS, Chambon P, Corvol P, Paul AK : Hormones from molecules to disease. Hermann publishers in arts and science chapman and hall, New York and London, 1990.
6. Montgomery DW, Shen GK, Ulrich ED, Steiner LL, Parrish PR, Zukoski CF: Human thymocytes express a prolactin-like messenger ribonucleic acid and synthesize bioactive prolactin-like proteins. *Endocrinology* 1992; 131(6): 3019-26.
7. Maruna P, Gürlich R, Fraško R, Chachkhiani I: Proteiny akutní fáze v urgentní medicíně. *Trendy v medicíně* 2000; 2: 73-77.
8. Maruna P, Krijt J: Oxid dusnatý v endokrinním systému. *Klin Biochem Metab* 1995; 3:243-248. Marek J: Růstový hormon, somatomediny a prolaktin v klinické praxi. Avicenum, Praha, 1982.
9. Marek J: Růstový hormon, somatomediny a prolaktin v klinické praxi. Avicenum, Praha, 1982.
10. Gomez F, de la Cueva R, Wauters JP, Lemarchand-Beraud T: Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. The role of prolactin. *Am J Med* 1980, 68(4): 522-30
11. Bach JE, Baulieu EE, Birnbaumer L, Brown MS, Chambon P, Corvol P, Paul AK : Hormones from molecules to disease. Hermann publishers in arts and science chapman and hall, New York and London, 1990.

12. Draca S, Levic Z: The possible role of prolactin in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 1996; 47(2): 89-92
13. Spangelo BL, Hall NR, Ross PC, Goldstein AL: Stimulation of in vivo antibody production and concanavalin-A-induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin. *Immunopharmacology* 1987; 14(1): 11-20
14. Cesario TC, Yousefi S, Carandang G, Sadati N, Le J, Vaziri N: Enhanced yields of gamma interferon in prolactin treated human peripheral blood mononuclear cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205(1): 89-95.
15. Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, Kelly PA: Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol* 1992; 6(7): 1023-31
16. Thoreau E, Petridou B, Kelly PA, Djiane J, Mornon JP: Structural symmetry of the extracellular domain of the cytokine/growth hormone/prolactin receptor family and interferon receptors revealed by hydrophobic cluster analysis. *FEBS Lett* 1991 22; 282(1): 26-31.
17. Nagafuchi H, Suzuki N, Kaneko A, Asai T, Sakane T: Prolactin locally produced by synovium infiltrating T lymphocytes induces excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26 (9): 1890-900.
18. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D: High serum prolactin levels in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25(11): 2077-82.
19. Nagafuchi H, Suzuki N, Kaneko A, Asai T, Sakane T: Prolactin locally produced by synovium infiltrating T lymphocytes induces excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26 (9): 1890-900.
20. Gutierrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA, Mardonez G, Jacobelli S, Rivero S: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with active rheumatoid arthritis: a controlled study using insulin hypoglycemia stress test and prolactin stimulation. *J Rheumatol* 1999; 26(2): 277-81.
21. Stefos T, Sotiriadis A, Tsirkas P, Messinis I, Lolis D: Maternal prolactin secretion during labor. The role of dopamine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(1): 34-8
22. Pascoe-Lira D, Duran-Reyes G, Contreras-Hernandez I, Manuel-Apolinar L, Blanco-Favela F, Leanos-Miranda A: Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 924-9
23. Lin J, Toft DJ, Bengtson NW, Linzer DI: Placental prolactins and the physiology of pregnancy. *Recent Prog Horm Res* 2000; 55: 37-51; discussion 52.

24. C. Dostál, J. Marek, L. Moszkorzová et al: Serum prolactin stress values in patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis*. 2003 May;62(5): 487-8.
25. C. Dostál, J. Marek, L. Moszkorzová et al: Stress affects serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Proceedings of International Conference on the Neuroendocrine Immune Basis of the Rheumatic Diseases II*, Geneva, Ann. N. Y. Acad. Sci. 966: 247-251, 2002.
26. C. Dostál, J. Marek, L. Moszkorzová et al: Serum prolactin stress values in patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis*. 2003 May;62(5): 487-8.
27. Smith CD, Cyr M: The history of lupus erythematosus: From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin Nosth Am* 1988; 14:1-14.
28. Blotzer JW. Systemic lupus erythematosus 1: Historical aspects. *Md State Med J* 1983; 32: 439-443.
29. Kaposi M. Neu Beitrage zur Kenntniss des lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syphyl* 1872; 4: 36-41.
30. Benedek TG, Rodnan GP. Brief history of the rheumatic diseases. *Bull Rheum Dis* 1983; 32: 59-65.
31. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the „tart“ cell ant the „LE“ cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948; 23: 25-28.
32. Friou GJ. Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using flourescent antibody technique. *J Clin Invest* 1975; 36: 390-393.
33. Steinberg AD, Wyngaarden JB, Smith LB. Systemic lupus erythematosus. *Cecil texbook of medicine*. Philadelphia: Saunders 1988; 2011-2018.
34. Lopez-Acuna D, Hochberg MC, Gittelsohn AM. Do persons of Spanish –heritage have an increased mortality from SLE compared to other Caucasians? *Arthr Rheum* 1982; 25(Suppl.): S67-69.
35. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in SLE: a rewiew of hospitalized patients. *J Rheumatol* 1991; 21: 84-86.
36. Vyse JT, Kotzin BL. Genetic Basis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 843-851.
37. Deapen D, Escalante A, Weinrib L et al. A revised estimate of twinconcordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 311-318.

38. Hahn BH. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Kelly WN, Ruddy S, Hariss ED, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*, 5th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1997: 1015-1027.
39. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 430-433.
40. Buskila D, Lorber M, Neumann L, Flusser D, Shoenfeld Y. No correlation between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 629-632.
41. Neidhart M. Elevated serum prolactin or elevated prolactin/cortisol ratio are associated with autoimmune processes in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1996; 23: 476-481.
42. Ostendorf B, Fischer R, Santen R, Schmitz-Linneweber B, Schneider M. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus? *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 97-102.
43. McGrath H, Martinez-Osuna P, Lee FA, . Ultraviolet-A1 (340-400nm) irradiation therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 265-274.
44. Morris LF, Lemak NA, Arnett FC Jr, Jordon RE, Duvic M. Systemic lupus erythematosus diagnosed during interferon alpha therapy. *South Med J* 1996; 89: 810-814.
45. Hahn BH. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois Lupus Erythematosus*. Lea&Febiger, Philadelphia, London 1993: 67-70.
46. Gammon RV, Briggaman RA, Inman AO et al. Evidence supporting a role for immune complex-mediated inflammation in the pathogenesis of bullous lesion of SLE. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 320-325.
47. Tan EM et al. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
48. Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons from path lab. *Kidney Int* 1994; 45: 928-938.
49. Wiedemann HP, Mathay RA. Pulmonary manifestation of SLE. *J Thorac Imag* 1992; 7: 1-1a.
50. Weinrib L, Sharma OP, Quismoric FP Jr. A long-term study on interstitial lung disease in SLE. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 48-56.

51. Silver RM, Branch W. Recurrent miscarriage: autoimmune considerations. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 745-760.
52. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMM, Kerslake S et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome *Clin exp Rheumatol* 1996; 1: 133-136.
53. Esdaile JM, Abramowicz M, MacKenzie T et al. The time-dependence of long-term prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 359-368.
54. Yang XY, Liang LQ, Xu HS, He M, Yao SZ, Zhan ZP, Ye YJ. Efficacy of oral bromocriptine in protecting the postpartum systemic lupus erythematosus patients from disease relapse. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2003 Sep;42(9): 621-4. Chinese
55. Walker SE, Smarr KL, Parker JC, Weidensaul DN, Nelson W, McMurray RW. Mood states and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus treated with bromocriptine. *Lupus*. 2000;9(7): 527-33.
56. Gladman DD. Indicators of disease activity, prognosis, and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 487-492.
57. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD. Improved survival in cohort of SLE patients compared to the general population over a 25-year period of observation. *Arthritis Rheum* 1994; 37(suppl 9): S216.
58. McLaughlin JR, Bombardier C, Farewell VT, Gladman DD, Urowitz MB. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus: III. Survival analysis controlling for clinical and laboratory variables. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 559-567.
59. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus: patients characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 274-283.
60. Gutierrez MA, Molina JF, Jara JF et al. Prolactin and systemic lupus erythematosus: prolactin secretion by SLE lymphocytes and proliferative (autocrine) activity. *Lupus* 1998; 7: 27 (abstract)
61. Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveria LH, Martinez-Osuna P, Vassey FB, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 222-226.
62. Folomeev M, Prokaeva T, Nasonova V. Prolactin levels in men with SLE and RA. *J Rheumatol* 1990; 17: 1569-1570

63. Pauzner R, Urowitz MB, Gladman DD, Cough J. Prolactin in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 2064-2067
64. Bianco-Favea F, Quintal-Alvarez G, Leños-Miranda A. Association between prolactin and diseases activity in systemic lupus erythematosus, Influence of statistical power. *J Rheumatol* 1999; 26: 55-59
65. Vera-Lastra O, Méndez C, Ariza R, Miranda J, Altamirano E, Jara LJ. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: associatin with clinical activity. *Lupus* 1995; 4: 348-352
66. El-Garf A, Salah S, Shaarawy M et al. Prolactin hormon in juvenile systemic lupus erythematosus: a possible relationship to disease activity and CNS manifestations. *J Rheumatol* 1996; 23: 374-377
67. Mirada JM, Prieto RE, Paniagua R et al. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998; 7: 387-391
68. Vance LM, Thomer MO. Prolactin: hyperprolactinemic syndromes and managment. In: DeGroot LJ (ed.). *Endocrinology*. WB Saunders: Philadelphia, PA, 1989, p.408-418.
69. Guitiérez MA, Molina JF, Jara LJ et al. Prolactin-induced immunoglobulin and autoantibody production by periferial blood mononuclears cells from systemic lupus erythematosus and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 229-235
70. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM et al Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 748-756
71. Jacobi AM, Rohde W, Volk HD, Dorner T, Burnester GR, Hiepe F. Prolactin enhances the in vitro production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus but not from healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 242-247.
72. Batrinos ML, Panitsa-Fafli C, Tsiganou E, Liapi C. Incidence and characteristics of microprolactinomas (3-5mm) in 4199 women assayed for prolactin. *Horm Metag Res* 1992; 24: 384-391.
73. Alvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay F, Sosa-Munoz J, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus* 1998; 7: 414-419.
74. McMurray RW, Weidensaul D, Allen SH, Walker SE. Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22: 2084-2091.

75. Rabinovich CE, Schanberg LE, Kredich DW. Intravenous immunoglobulin and bromocriptine in the treatment of refractory neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 23: 374-377.
76. Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patient with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1226-1229.
77. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi K. A normal ovulatory women with hyperprolactinemia: presence of antiprolactin autoantibody and regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 497-500.
78. Krause I, Blumenfeld Z, Malchinsky M et al. Anti-endothelial cell antibodies in the sera of hyperprolactinemic women. *Lupus* 1998; 7: 377-382.
79. Buskila D, Berezin M, Gur H et al. Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *J Autoimmun* 1995; 8: 415-424.
80. Leañós A, Pascoe D, Fraga A, Blanco-Favela F. Anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia. *Lupus* 1998; 7: 398-403.
81. Larrea F, Martinez-Castillo A, Cabrera V et al. A bioactive 60-kilodalton prolactin species is preferentially secreted in cultures of mitogen-stimulated and nonstimulated peripheral blood mononuclear cells from subjects with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3664-3669.
82. Nagy E, Berczi I. Hypophysectomized rats depend on residual prolactin for survival. *Endocrinology* 1991; 128: 2776-2784.
83. Guitiérrez MA, Molina JF, Jara et al. Prolactin and systemic lupus erythematosus: prolactin secretion by SLE lymphocytes and proliferative (autocrine) activity. *Lupus* 1995; 4: 348-352.
84. Gagnerault MC, Touraine P, Savino W, Kelly PA, Dardenne M. Expression of prolactin receptors in murine lymphoid cells in normal and autoimmune situations. *J Immunol* 1993; 150: 5673- 5681.

9. Seznam prací autorky

Publikační činnost:

1. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, L.Musilová, J. Marek, C.Dostál: Existuje vztah mezi sérovou koncentrací prolaktinu (PRL) a aktivitou autoimunitního onemocnění typu systémový lupus erythematos (SLE)? (předběžné výsledky) *Ces. Revmatol.*, 4, 2000, No.8: 181-182
2. L. Moszkorzová, Z.Lacinová, L.Musilová, J. Marek, C.Dostál: Prolactin in Systemic Lupus Erythematosus. The 6th International Lupus Conference, Barcelona, Spain, 24-28 March 2001. Abstracts. *Lupus* 2001; 10, Suppl.1: S1-103.
3. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, L.Musilová, J. Marek, C.Dostál: Vliv stresu na hladinu sérového prolaktinu u nemocných se systémovým lupus erythematos. 22. Pracovní dny o radioimunoanalýze, Sborník abstrakt 2001, 4/2001: 63
4. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, L.Musilová, J.Marek, C.Dostál: Prolactin in Systemic Lupus Erythematosus, *EULAR 2001, Abstracts Book 2001*, 137
5. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, L.Musilová, J.Marek, C.Dostál: Prolaktin u nemocných se systémovým lupus erythematos. *Revmatol.*, 9, 2001, No.9: 145-149
6. C.Dostál, J.Marek, L.Moszkorzová et al: Stress affects serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Proceedings of International Conference on the Neuroendocrine Immune Basis of the Rheumatic Diseases II*, Santa Margarita Ligure, Geneva, Abstracts, Sep 2001
7. Z.Lacinová, V.Justová, L.Moszkorzová: Ovlivní rozdílné podmínky skladování imunoanalýzu prolaktinu? 23. Pracovní dny o radioimunoanalýze, Sborník abstrakt 2002, 5/2002
8. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, L.Musilová, J.Marek, A.Dohnalová, C.Dostál: Hyperprolactinemia and Systemic Lupus Erythematosus, *EULAR 2002, Abstracts book 2002*
9. C.Dostál, J.Marek, L.Moszkorzová et al: Stress affects serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Proceedings of International Conference on the Neuroendocrine Immune Basis of the Rheumatic Diseases II*, Geneva, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 966: 247-251, 2002
10. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, L.Musilová, J.Marek, A.Dohnalová, C.Dostál: Hyperprolactinemia in patients with systemic lupus erythematosus, *Clin Exp Rheu.*, 20: 807-812, 2002

11. C.Dostál, J.Marek, L.Moszkorzová et al: Serum prolactin stress values in patients with systemic lupus erythematosus, Ann Rheum Dis. 2003 May;62(5): 487-8.
12. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, J.Marek, A.Dohnalová, C.Dostál: Existuje korelace mezi hyperprolaktinemií a přítomností autoprotilátek anti-dsDNA u nemocných se systémovým lupus erythematosus?, VI. Celostátní Sjezd České Společnosti Klinické Biochemie, 2003
13. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, A.Dohnalová, J.Marek, C.Dostál: Hyperprolaktinémie (hyper-PRL) u autoimunitních chorob; 25. Pracovní Dny o Radioimunoanalýze, Sborník abstrakt 2004
14. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, J.Marek, A.Dohnalová, C. Dostál: Hyperprolactinemia and Autoimmune Diseases; Central European Rheumatology Congress, Abstract book 2004
15. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, J.Marek, A.Dohnalová, C.Dostál. Prolactin and Systemic Lupus Erythematosus; 7. International Lupus Congress, Abstract book 2004
16. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, J.Marek, A.Dohnalová, C.Dostál. Is there the correlation between hyperprolactinemia and the presence of autoantibodies anti-dsDNA in patients with systemic lupus erythematosus?; EULAR 2004, Abstracts book 2004
17. L.Moszkorzová: Zpráva z evropského kongresu, Česká revmatologie, 2004
18. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, J.Marek, A.Dohnalová, C.Dostál. Can the long-term therapy with glucocorticoides affect the serum level of prolactin and other stress hormones?; EULAR 2005, Abstracts book 2005
19. L.Moszkorzová, Z.Lacinová, J.Marek, C.Dostál: Hyperprolactinemia and autoimmune diseases, Central European Rheumatology Congress, Abstract book 2006

Přednášková činnost:

1. Nediferencované onemocnění pojiva -kazuistika, Bohdanečské revmatologické dny, XI/2000.
2. Vliv stresu na hladinu sérového prolaktinu u nemocných se systémovým lupus erythematosus, Sjezd mladých revmatologů, Nové Město na Moravě III/2001

3. Prolaktin u nemocných s systémovým lupus erythematoses, Sjezd mladých revmatologů, Jáchymov I/2002
4. Prolaktin u SLE, Klinická výroční konference, XII/2002
5. Septická artritida jako komplikace abscesu po i.m. injekci -kazuistika, Slapské revmatologické dny, V/2003
6. Nediferencované onemocnění pojiva (UCTD) –kazuistika, Sjezd mladých revmatologů, Kutná Hora, I/2004.
7. Prolaktin a Systémový Lupus Erythematoses, Uživatelské setkání RIA, Smolenice X/2004
8. Systémový lupus erythematoses s rozvojem sekundárního imunodeficitního stavu s infekčními komplikacemi po imunosupresivní terapii. Třeboňské revmatologické dny I/2005.
9. Bolesti ramene jako první projev plazmocytomu –kazuistika, Slapské revmatologické dny IV/2005.
10. Prolaktin a systémový lupus erythematoses. Sjezd mladých internistů. Olomouc V/2005.
11. Diferenciální diagnostika periferní parézy u systémového lupus erythematoses. Sjezd mladých revmatologů, Skalní Mlýn V/2006

Postery:

1. Existuje vztah mezi sérovou koncentrací prolaktinu (PRL) a aktivitou autoimunitního onemocnění typu systémový lupus erythematoses (SLE)? (předběžné výsledky), 44. Výroční sjezd českých a slovenských revmatologů, Hradec Králové, IX/2000.
2. Vliv stresu na hladinu sérového prolaktinu u nemocných se systémovým lupus erythematoses, 22. Pracovní dny o radioimunoanalýze, Zlín, V/2001.
3. Ovlivní rozdílné podmínky skladování imunoanalýzu prolaktinu?, 23. Pracovní dny o radioimunoanalýze, Plzeň, V/2002.
4. Hyperprolaktinémie (hyper-PRL) u autoimunitních chorob, 23. Pracovní dny o radioimunoanalýze, Bechyně, V/2003.
5. Existuje korelace mezi hyperprolaktinemií a přítomností autoprotilátek anti-dsDNA u nemocných se systémovým lupus erythematoses?, VI. Celostátní Sjezd České Společnosti Klinické Biochemie, Hradec Králové, X/2003.

6. Prolaktin a revmatoidní artritida; 25. Pracovní dny o radioimunoanalýze, Poděbrady, IV/2004.

Prezentace na mezinárodních kongresech:

Postery:

1. EULAR, Praha, Česká republika VI/2001, aktivní účast: poster- Prolactin in Systemic Lupus Erythematosus. Moszkorzová L., Dostál C., Marek J., Lacinová Z., Musilová L.
2. EULAR, Stockholm, Švédsko, VI/2002, aktivní účast: poster - Hyperprolactinemia and Systemic Lupus Erythematosus. Moszkorzová L., Dostál C., Marek J., Lacinová Z., Dohnalová A.
3. Central European Rheumatology Congress, Budapešť, Maďarsko, IV/2004, aktivní účast: poster – Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. Moszkorzová L., Dostál C., Marek J., Lacinová Z., Dohnalová A.
4. 7. International Lupus Congress, New York, USA, V/2004, aktivní účast: poster - Prolactin and Systemic Lupus Erythematosus. Moszkorzová L., Dostál C., Marek J., Lacinová Z., Dohnalová A.
5. EULAR, Berlín, Německo, VI/2004, aktivní účast – poster: Is there the correlation between hyperprolactinemia and the presence of autoantibodies anti-dsDNA in patients with systemic lupus erythematosus? Moszkorzová L., Dostál C., Marek J., Lacinová Z., Dohnalová A.
6. EULAR, Vídeň, Rakousko, VI/2005, aktivní účast -poster: Can the long-term therapy with glucocorticoides affect the serum level of prolactin and other stress hormones? Moszkorzová L., Dostál C., Marek J., Lacinová Z.

Přednášky:

1. Central European Rheumatology Congress, Bled, Slovinsko, V/2006, aktivní účast: přednáška - Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. L. Moszkorzová.

10. Přílohy