

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

**PROLAKTIN A SYSTÉMOVÝ LUPUS
ERYTHEMATODES**

Autoreferát disertační práce

MUDr. Ludmila Moszkorzová

Praha 2007

Autor: MUDr. Ludmila Moszkorzová
Revmatologický ústav
Na Slupi 4
128 50 Praha 2
e-mail: mosz@revma.cz

Školitel: Prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc.

Oponenti: Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
Doc. RnDr. Kristian Šafarčík, Ph.D.

Oborová rada: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.

Autoreferát rozeslán dne:

Obhajoba disertační práce se koná:

Poděkování

Chtěla bych poděkovat všem, kteří mě při mé práci obklopovali a pomáhali.

Zvláštní dík patří mému školiteli prof. MUDr. Ctiboru Dostálovi, DrSc. Za jeho odborné vedení a neocenitelnou všestrannou pomoc v průběhu celého mého postgraduálního studia.

OBSAH

1. Úvod:

- 1.1. Prolaktin
- 1.2. Systémový lupus erythematoses

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 autoprotilátek 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. Summary

9. Literatura

10. Curriculum vitae

1. Úvod

Prolaktin (PRL) je polypeptidový hormon o molekulární hmotnosti 22 kDa tvořený 199 aminokyselinami. Je produkován tzv. laktotropy, 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 známo o možných souvislostech hyperprolaktinémie (hyper-PRL) a aktivity onemocnění, způsobem léčby SLE, délkou trvání choroby a v neposlední řadě se specifickým orgánovým postižením.

1.1. Prolaktin

PRL, produkováný v adenohipofýze, se do krve dostává ve formě prekuroru o molekulární hmotnosti 40-50 kDa. Jeho sekrece má pulzní charakter; sekreční vrchol nastává během 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.

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 (5). 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). PRL a jeho receptory se podobají strukturou i funkcí některým cytokínům a hemopoetickým růstovým

faktorům. Receptory PRL byly nalezeny v celém imunitním systému (B a T-lymfocyty, monocyty) (8,9) a 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 erytropoetinu (10).

Na podkladě těchto vlastností a funkcí můžeme PRL zařadit mezi imunomodulátory a dále hodnotit jeho účast v patogenezi 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 závažných nemocí. Výsledky recentních studií jsou zatím velmi nejednotné. Jistá je jeho spoluúčast v podobě významného imunomodulátoru, princip zůstává nejasný.

1.2. Systémový lupus erythematoses

Systémový lupus erythematoses (SLE) je multiorgánové systémové autoimunitní onemocnění. Je známo více, než sto let; 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.

Etiopatogeneze tohoto onemocnění není přes výrazný vědecký pokrok, známa. Abnormální imunitní reakce, resp. hyperaktivita T a B lymfocytů a porucha regulačních mechanismů jsou pravděpodobným výsledkem interakce mezi dědičnou složkou, hormonálními vlivy a některými vnějšími faktory. V posledním období se ukázalo, že jedním ze spoluodpovědných činitelů, ovlivňujících autoimunitní regulační systémy, by mohl být také PRL. Této problematice je nyní věnována velká pozornost s dosud sice nejednotnými, ale pro další postup ve výzkumu, důležitými závěry.

Celkové příznaky onemocnění SLE mají nespecifický charakter a jsou obecným signálem měnícího se zdravotního stavu jedince. Jde o zvýšenou únavnost, poruchy spánku, celkovou nevělu, 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. Mezi nejčastější specifické příznaky nemocných se SLE patří artritida, artralgie, postižení kůže, serozitida, dále pak specifické orgánové postižení, především postižení ledvin a CNS.

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, jsou běžně používána 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. (11) bylo zjištěno, že poporodní suprese PRL zprostředkovaná podáváním bromokriptinu, vedla k významnému snížení terapeutických dávek kortikosteroidů těchto nemocných žen. Jiná studie (12) vliv suprese PRL na průběh a standardní terapii neprokázala.

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 prostřednictvím vlivu na sérové hladiny PRL. Na podkladě výsledků několika publikovaných prací (11,12) se však ukázalo, že tato otázka je mnohem složitější a vyžadá si důkladnější posouzení vlastní funkce PRL jak při vzniku, tak také v průběhu SLE.

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. 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.

4.2. Stanovení sérového PRL

Všechny vzorky krve byly odebírány v dopoledních hodinách. Po 30 minutách naprostého klidu vyšetřovaného byla zavedena kanyla 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 immunoradiometrické metody (Immunotech IRMA Prolactin kód IM2121). Stanovení sérových hladin PRL 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 radioaktivita je odečtena 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, rozdělení do tří skupin podle stupně hyper-PRL na nemocné s mírnou, střední a vysokou hyper-PRL (viz. tab. 2). Je prokázáno, že příliš vysoké hladiny PRL nepodléhají cirkadiárnímu rytmu sekrece a za jejich sekreci je patrně zodpovědný trvalý zdroj produkce, nejspíše mikroadenom. Naopak jen mírné zvýšení může znamenat zvýšení pouze přechodné s rychlou normalizací, způsobené celkovým aktuálním stavem vyšetřovaného, nikoli poruchami neuroendokrinního nebo imunitního systému. Imunomodulační potenciál PRL je tedy pravděpodobně v rozmezí tzv. středních hodnot, tj. hodnot mezi 600-1000mIU/l, resp. 20-30µg/l.

Tab. 2

	celkem	hyper-PRL	mírná hyper-PRL (<600mIU/l)	střední hyper-PRL (600-1000mIU/l)	vysoká hyper-PRL (>1000mIU/l)
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 1). Zvýšení sérového PRL nad hranici normy pouze v jednom nebo ve dvou odebraných vzorcích bylo zjištěno u 30 vyšetřených (tj. 22,2%).

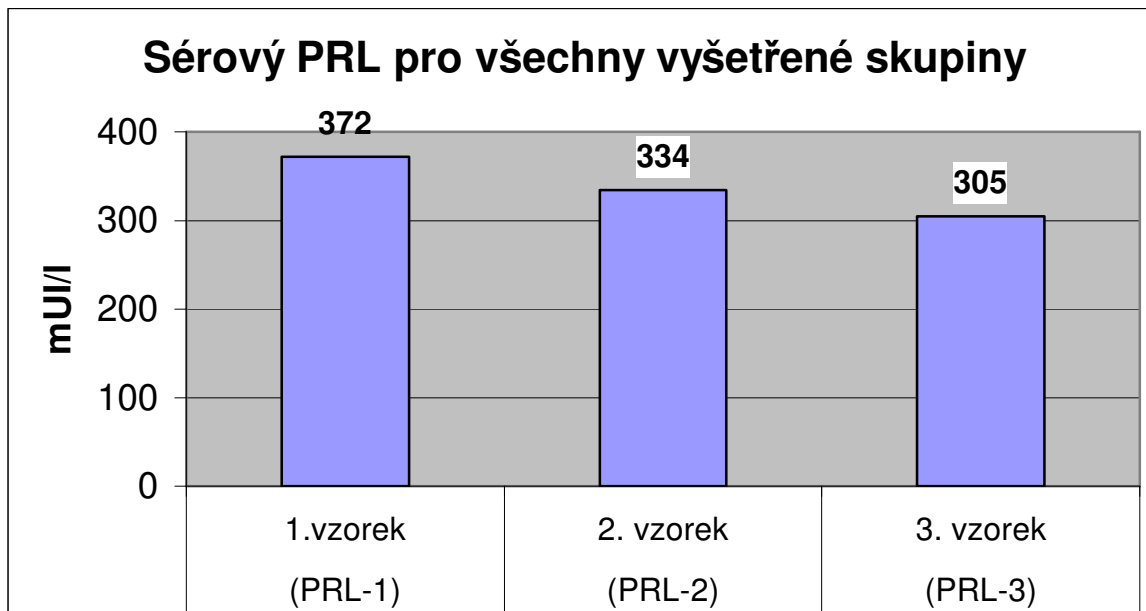
Tab. 3. Průkaz hyper-PRL u nemocných s SLE a jinou autoimunitní nemocí

	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 (mIU/l)	PRL-2 (mIU/l)	PRL-3 (mIU/l)	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 1. Pokles sérových hladin PRL v čase (počet vyšetřených n =135).



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. (13) 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 (3,14,15,16). Sérová hladina PRL má být stanovena v dopoledních hodinách a ani tato skutečnost není vždy zmiňována a dodržována (17,18). Odlišné výsledky jednotlivých dosud publikovaných prací tedy mohou být částečně vysvětleny také rozdílnou technikou odběru vzorku.

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 podmínek by bylo možné objektivně porovnávat výsledky jednotlivých prací a vyvozovat z nich další závěry.

6.2. Vztah hyper-PRL k projevům SLE

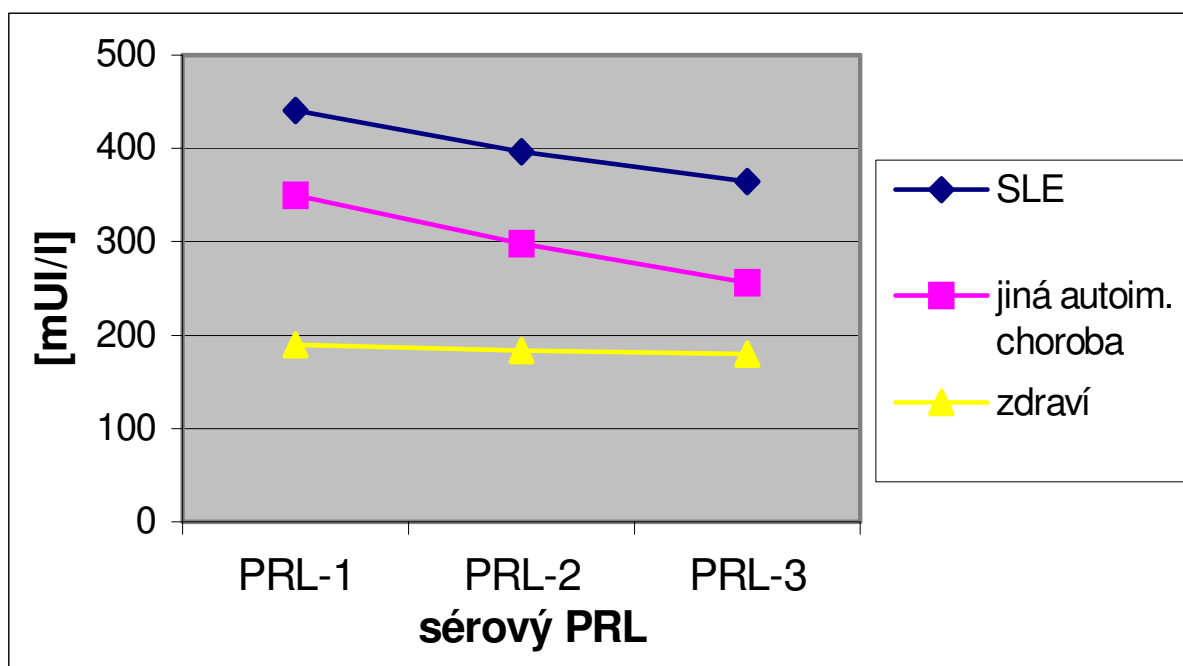
Stejně jako naše studie, zabývá se řada dalších autorů nejen průkazem hyper-PRL u nemocných se SLE, ale také vztahem zjištěné hyper-PRL např. k aktivitě onemocnění nebo k specifickému orgánovému postižení. Ověření zvýšené sérové hladiny PRL pro některý typ orgánového postižení, nebo potvrzení závislosti

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. (19) např. vztah k aktivitě neprokázali, na rozdíl od jiných (20,21,22), kteří tuto závislost ve své studii potvrdili. El-Garf a kol. (23) popsali asociaci hyper-PRL u nemocných se SLE s postižením CNS ale pouze u dětské formy. Miranda a kol. (24) 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 (25,26). Tento poznatek sice podporuje závěry recentních studií, které prokazují hyper-PRL u nemocných s SLE ve 20-31% (27), 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 2). 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 2. Pokles sérových hladin PRL v čase pro sledované skupiny



Imunomodulační potenciál PRL se předpokládá u tzv. středních hodnot hyper-PRL, tj. v rozmezí od 600-1000 mIU/l (20-30ug/l) (28). 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 (29). Zda toto platí také pro nemocné s idiopatickou hyper-PRL a autoimunitní chorobou není jasné. Alvarez-Nemegyei a kol.(30) a také další autoři (31) 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 (32,33,34), závěry jsou opět rozporuplné a budou vyžadovat podrobnější analýzu i s otázkou zapojení autoprotiátěk proti PRL.

6.4. Role protiátěk proti PRL

Přítomnost protiátěk proti PRL u některých nemocných se SLE se může podílet na odlišných výsledných sérových hodnotách PRL. Po navázání protiátky na PRL patrně dochází ke změně jeho biologické aktivity (35,36). Přítomnost protiátěk proti PRL je vysvětlována různými způsoby. Nejvíce autorů se kloní k názoru, že vzniká jako následek obecně zvýšené tvorby autoprotiátěk u nemocných

s autoimunitní chorobou (37). Buskila a kol.(38) popsali vyšší výskyt různých autoprotilátek u nemocných se SLE a hyper-PRL. Leaños a kol. (39) zjistili, že u nemocných se SLE a hyper-PRL je rovněž častější výskyt autoprotilátek proti PRL, než u nemocných s idiopatickou hyper-PRL bez autoimunitní choroby. Zda se tyto autoprotilátky vyskytují také u jiných chorob pojivové tkáně než u SLE, není zatím zcela jasné. Stejně tak není jasné, zda jsou tyto autoprotilátky 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 autoprotilátku.

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. (34), kteří zjistili odlišné hodnoty sérového PRL při měření RIA metodou ve srovnání s IRMA metodou u nemocných se SLE a autoprotilátkami 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 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 (26,33,40), a to jak u nemocných se SLE, tak u zdravých jedinců a Gutiérrez a kol. (40) 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, práci 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 (po 90 minutách) 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. (27) 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 (41). 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. Summary

Prolactin (PRL) is a polypeptide hormone of 23 kDa molecular weight made up of 199 amino acids, and produced by lactotropes, acidophilic cells of the anterior lobe of the pituitary. PRL is also synthesized in some other parts of the brain and in certain peripheral blood elements. Whether this extra-pituitary PRL, also known as PRL-like hormone, interferes with serum PRL radioimmunoassay (RIA) and whether it also has a feedback effect on PRL secretion in the pituitary, has yet to be elucidated. There is, however, proof of its apocrine and paracrine function of cellular growth factor, a function enhancing mitogenesis and lymphocyte differentiation at the site of inflammation and thereby their own production of yet other mediators and immunomodulators - including interleukines (IL) and growth factors. PRL also directly interferes with the synthesis of some acute-phase proteins in the liver (stimulating, e.g., alpha-2-macroglobulin synthesis). As a result of these discoveries, PRL was classed among immunomodulators, and the hypothesis was advanced of its part in the pathogenesis of autoimmune diseases.

The aim of the thesis was to verify the presence of hyperprolactinemia (hyper-PRL) in SLE patients compare to patients with other auto-immune diseases and to healthy controls and to find its association with high disease activity, specific organ involvement or presence of anti-dsDNA antibodies.

We found a significantly higher rate of elevated PRL levels in SLE patients (40.0%) compared with the healthy controls (14.8%, $p < 0.017$). No proof was found of association with disease activity or with specific organ involvement or the presence of anti-dsDNA. Similarly, elevated PRL levels were found in RA patients (39.3%). The PRL elevation tended to decline from the 1st to the 3rd sample in the group of patients with SLE and patients with other auto-immune diseases but not in healthy controls.

In conclusion, as follows from our measurements of prolactin serum values in SLE patients they are variable by definition. Summarizing in our study, we abided by certain physiological, pathophysiological and endocrinological rules in studying the PRL serum levels, hormones and a potential agent interconnecting the neurohumoral

and immune systems. The blood samples were taken repeatedly after a period of time following the introduction of the cannula, while the subjects were in a perfectly relaxed condition, and in the morning hours. We observed different physiological norms for men, for women in the child-bearing age, and for menopausal women. As positive results were regarded solely increased values in all three samples. However, even these aspects taken into account in our study are far from all the factors that call for closer examination if the PRL-SLE interconnection is to be fully elucidated. Our study has added to the number of potential factors likely to help expose the PRL relative to the immune system and, consequently, to autoimmune processes and SLE as such but further investigations are needed.

9. 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. 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
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 medicíně. *Trendy v medicíně* 2000; 2: 73-77.
8. Draca S, Levic Z: The possible role of prolactin in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 1996; 47(2): 89-92
9. 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.
10. 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.

11. 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
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Deapen D, Escalante A, Weinrib L et al. A revised estimate of twinconcordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 311-318.
16. 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)
17. Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveria LH, Martinez-Osuna P, Vassey FB, EspinozaLR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with diseases activity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 222-226.
18. Folomeev M, Prokaeva T, Nasonova V. Prolactin levels in men with SLE and RA. *J Rheumatol* 1990; 17: 1569-1570.
19. 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.
20. Pazner R, Urowitz MB, Gladman DD, Cough J. Prolactin in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 2064-2067
21. 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
22. 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

23. 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
24. Mirada JM, Prieto RE, Paniagua R et al. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998; 7: 387-391
25. Vance LM, Thomer MO. Prolactin: hyperprolactinemic syndromes and managment. In: DeGroot LJ (ed.). *Endocrinology*. WB Saunders: Philadelphia, PA, 1989, p.408-418.
26. Guitiérrez 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
27. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM et al Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 748-756
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patient with idiopatic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1226-1229.
34. 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.

35. Krause I, Blumenfeld Z, Malchinsky M et al. Anti-endothelial cell antibodies in the sera of hyperprolactinemic women. *Lupus* 1998; 7: 377-382.
36. Buskila D, Berezin M, Gur H et al. Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *J Autoimmun* 1995; 8: 415-424.
37. Leños A, Pascoe D, Fraga A, Blanco-Favela F. Anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia. *Lupus* 1998; 7: 398-403.
38. 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.
39. Nagy E, Berczi I. Hypophysectomized rats depend on residual prolactin for survival. *Endocrinology* 1991; 128: 2776-2784.
40. Guitierrez 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.
41. 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.

10. Curriculum vitae

Ludmila Moszkorzová, MUDr.

Narozena 8.7.1973 v Karviné.

Zaměstnání: Lékařka v Revmatologickém ústavu, Na Slupi 4, 128 50 Praha

Vzdělání:

1992-1999 - 1. lékařská fakulta UK, obor Všeobecné lékařství

Studium dokončeno v červnu 1999, MUDr.

IV/2004 atestační zkouška v oboru vnitřní lékařství

Od 1999 PGS biomedicíny v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka 1.LK UK

Pracovní zkušenosti:

- Od 1999 – sekundární lékař a pracovník výzkumu v Revmatologickém ústavu v Praze

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 erythematoses (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 erythematoses. 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 erythematoses. 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 erythematosus, 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 Erythematosus, Uživatelské setkání RIA, Smolenice X/2004
8. Systémový lupus erythematosus 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 erythematosus. Sjezd mladých internistů. Olomouc V/2005.
11. Diferenciální diagnostika periferní parézy u systémového lupus erythematosus. Sjezd mladých revmatologů, Skalní Mlýn V/2006

Postery:

1. Existuje vztah mezi sérovou koncentrací prolaktinu (PRL) a aktivitou autoimunitního onemocnění typu systémový lupus erythematosus (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 erythematosus, 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 erythematosus?, 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:

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

