

*PREHLADNÝ REFERÁT***HLA-SYSTÉM A REUMATICKÉ CHOROBY**

V. BOŠÁK

HLA SYSTEM AND RHEUMATIC DISEASES

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
 Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

V práci sa uvádza prehľad súčasných poznatkov o asociáciách medzi antigénmi HLA-systému a reumatickými chorobami. Pri každej nozologickej jednotke sa prezentujú základné imunogenetické údaje s dôrazom na ich význam a praktické využitie. Tieto údaje sú doplnené o nové poznatky a trendy výskumu predovšetkým z oblasti molekulovej genetiky. V prehľade sa rozoberá vzťah medzi antigénom HLA-B27 a séronegativnými spondartritidami, reumatoidnou artritídou a alelami HLA-DRB1*0401, 0404, 0101, vzťah medzi jednotlivými formami juvenilnej chronickej artritídy a asociovanými antigénmi HLA-DR, DQ, DP, asociácia niektorých alel HLA-DR/DQ so sérologickými podskupinami systémového lupus erythematosus a imunogenetické vzťahy pri primárnom Sjögrenovom syndróme, Lymfkej artritíde, polymyalgii, obrovskobunkovej artritíde a Behcetovom syndróme. Prehľad literatúry dopĺňajú výsledky imunogenetickej analýzy pri reumatických chorobách v slovenskej populácii.

Kľúčové slová: HLA-systém, asociácie, antigén HLA-B27, séronegativné spondartritídy, reumatoidná artritída, juvenilná chronická artritída, antigény HLA-DR, DQ, DP, SLE, reumatické choroby, slovenská populácia.

Summary

The review of current literature on associations of HLA complex with rheumatic diseases is presented. Each disease is characterized by basic immunogenetic data, their importance and usage in clinical practice. New knowledges and trends of the research especially in the molecular genetics complete this review. Relationships between the antigen HLA-B27 and seronegative spondylarthropaties, rheumatoid arthritis and associated HLA-DR, DQ, DP antigens, DR/DQ alleles and SLE and immunogenetic relationships in primary Sjögren's syndrome, Lyme arthritis, polymyalgia rheumatica and Behcet's disease are presented. As an appendix results of the immunogenetic analysis in the Slovak population are introduced.

Key words: HLA system, associations, antigen HLA-B27, seronegative spondylarthropaties, rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, HLA-DR, DQ, DP antigens, SLE, rheumatic diseases, Slovak population.

ÚVOD

História sledovania vzťahov medzi antigénmi HLA-systému a chorobami sa datuje od roku 1967, keď sa publikovali prvé údaje o nie jednoznačnej asociácii pri Hodgkinovej chorobe. I keď sa venovala pozornosť aj ďalším ochoreniam, zásadný zlom priniesol až rok 1973. Vtedy nezávisle zistili dve pracoviská výraznú asociáciu medzi antigénom HLA-B27 a ankylozujúcou spondylitídou (Brewerton a spol. a Schlosstein a spol.). To bol významný impulz pre hľadanie ďalších vzťahov. Doteraz sa publikovali asociácie s viac ako 500 nozologickými jednotkami. Pri mnohých z nich sa zistili slabšie vzťahy. Viac ako 40 chorôb však charakterizuje výrazná

asociácia s antigénmi HLA-systému. Medzi najvýznamnejšie patrí vzťah medzi HLA-B27 a ankylozujúcou spondylitídou, HLA-DQ6 a narkolepsiou, HLA-DQ2 a céliakiou, HLA-DR2, DQ6 a mnohopočetnou sklerózou, HLA-DQ8/DQ2 a juvenilným diabetom, HLA-Cw6 a psoriázou a HLA-B35 a subakútnou tyreotídou. Mnohé z asociovaných chorôb sú autoimunitné ochorenia, resp. choroby s poruchou imunity, alebo sa pri nich autoimunitná etiológia predpokladá.

Na objasnenie asociácií s antigénmi HLA-systému sa navrhli viaceré teórie. Niektoré sa bližšie rozvídzajú pri jednotlivých reumatických chorobách. Podľa toho, ako vysvetľujú podstatu asociácie, ich možno rozdeliť do dvoch základných skupín. Prvá vychádza z predpokladu, že

HLA-antigény sa priamo zúčastňujú na patogenéze ochorenia, čo môže vyplývať z ich funkcie molekúl prezentujúcich cudzorodý antigén (HLA-B27 a ankylozujúca spondylitída). Druhá skupina mechanizmov predpokladá, že HLA-antigény nemajú priamu súvislosť s ochorením. Sú len určitými markermi a odrážajú sekundárne vzťah s chorobou, predovšetkým v dôsledku väzbovej nerovnováhy medzi chorobným génom a niektorými HLA-antigénmi (HLA-A3 a hemochromatóza).

Pozorované vzťahy s antigénmi HLA-systému nachádzajú uplatnenie vo viacerých medicínskych odboroch, či už teoretických alebo aplikovaných. Možno ich využiť pri diagnostike a diferenciálnej diagnostike niektorých ochorení, štúdiu genetiky a genetických aspektov predispozície, nozologickom začleňovaní, pri posudzovaní prognózy i terapie, pri štúdiu heterogenity a objasňovaní patologických mechanizmov viacerých ochorení. HLA-systém má významné miesto aj v reumatológii. Problematika HLA-antigénov a reumatických chorôb je podrobne rozpracovaná a HLA-vyšetrenie nachádza uplatnenie aj v klinickej reumatologickej praxi.

SÉRONEGATÍVNE SPONDARTRITÍDY

Pre štúdiom imunogenetických vzťahov séronegatívnych spondartritíd bol významný rok 1973, keď sa zistila výrazná asociácia medzi antigénom HLA-B27 a ankylozujúcou spondylitídou (AS). Zvýšený výskyt antigénu HLA-B27 sa neskôr pozoroval aj pri ďalších séronegatívnych spondartritídach, pričom asociácia s HLA-B27 sa zaradila medzi typické črty tejto skupiny ochorení. Miera asociácie je však pri jednotlivých spondartritídach rozdielna, najsilnejšia je pri AS.

Ankylozujúca spondylitída – európske belošké populácie kaukazského pôvodu charakterizuje priemerná frekvencia HLA-B27 u chorých 97 %, v populácii 9 % a hodnota relatívneho rizika $RR=87$ (realívne riziko udáva, koľkokrát častejšie sa vyskytuje ochorenie u osôb, ktoré majú asociovaný antigén, oproti osobám, ktoré ho nemajú).

Reiterov syndróm (RS) – frekvencia HLA-B27 u chorých je v rozmedzí 60–80 %, pri súčasnom výskyte sakroileitídy až 90 %.

Reaktívne artritídy (ReA, Yersinia, Shigella, Salmonella, Chlamydia, Campylobacter) – v závislosti od toho, ktorý mikroorganizmus inicioval ochorenie, je frekvencia HLA-B27 33–90 %. Pri formách so sakroileitídou a postihnutím chrbtice je asociácia s HLA-B27 výraznejšia.

Psoriatická artritída (PsA) – antigén HLA-B27 má asi 20 % chorých, pri postihnutí axiálneho skeletu 50–60 % chorých. Okrem HLA-B27 sa pri PsA zistila zvýšená frekvencia ďalších antigénov, predovšetkým HLA-B38, B39, B13, B17, Cw6, DR7 a DQ3. Tieto antigény sú asociované aj so psoriázou, pričom vzťah s HLA-Cw6 je primárny voči

vzťahom s HLA-B13 a B17. Na asociácie uvedených antigénov s jednotlivými formami PsA nie sú v literatúre jednotné názory.

Enteropatie (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) – ochorenie komplikované periférnou artritídou nie je asociované s HLA-B27. Zvýšená frekvencia HLA-B27 (40–75 %) sa pozoruje pri výskyte sakroileitídy a spondylitídy.

Juvenilné spondylartropatie – antigén HLA-B27 má viac ako 90 % chorých.

Uveitída – uveitída asociovaná s HLA-B27 je takmer vždy unilaterálna, akútna a predná. Frekvencia antigénu B27 je približne 50 %. U väčšiny B27-positívnych chorých sa zároveň rozvíja niektorá so séronegatívnych spondartritíd. Uveitída, resp. iridocyklitída asociovaná s AS sa vyskytuje bez HLA-B27 len ojedinele.

Populačné štúdie potvrdili, že asociáciu medzi antigénom HLA-B27 a AS, resp. séronegatívnymi spondartritídami možno pozorovať prakticky vo všetkých rasových a etnických skupinách. Medzi populáciami však existujú rozdiely vo frekvencii antigénu HLA-B27, v miere asociácie a vo výskyte AS. V populáciách s vyššou frekvenciou B27 je spravidla aj vyššia frekvencia AS a výraznejšia asociácia s HLA-B27 ako v populáciách s nižšou frekvenciou B27. Incidencia AS teda približne koreluje s prevalenciou antigénu HLA-B27. Najvýraznejšia asociácia s AS sa pozoruje v beloškých populáciách kaukazského pôvodu, slabšia u mongoloidov. U černochoch sa vyskytuje zriedkavo HLA-B27 aj AS. V niektorých pôvodných nezmiešaných populáciách v Južnej Amerike, rovníkovej Afrike a Austrálii sa dokonca nevyskytuje ani antigén HLA-B27 a pravdepodobne ani AS.

Pretože asociácia medzi antigénom HLA-B27 a AS, resp. ďalšími spondartritídami je relatívne tesná, nachádza uplatnenie aj v diagnostike. Pri jej využití si treba uvedomiť, že diagnóza AS je primárne založená na klinických a röntgenologických nálezoch, že asociácia nie je 100 % a že väčšina B27-positívnych osôb v populácii je zdravá. Odhaduje sa, že 5–20 % B27-positívnych osôb v populácii postihuje AS a približne rovnaké percento aj ReA. Preto pozitívny nález HLA-B27 absolútne nepotvrdzuje a negatívny nález absolútne nevyklučuje rozvoj AS. Pri vyšetrení sa zisťuje zvýšené riziko, ktoré možno číselne vyjadriť pomocou pravdepodobnosti (tab. 1). Ak je napríklad na základe klinických a rtg nálezov pravdepodobnosť diagnózy AS pred HLA-vyšetrením 50 %, po HLA-vyšetrení sa zvýši u B27-positívnych osôb až na 91 %, u B27-negatívnych osôb sa naopak zníži na 9 % (tab. 1). Teda pozitívny nález antigénu HLA-B27 výrazne zvyšuje pravdepodobnosť rozvoja AS. Vyšetrenie HLA-B27 ako pomocné diagnostické vyšetrenie je veľmi užitočné v niektorých klinických situáciách, predovšetkým v počiatočných štádiách ochorenia (objavenie sa prvých symptómov bez typických rtg zmien), pri klasifikácii monoartritíd a oligoartritíd, pri atypických formách ochorenia a podobne.

Tab. 1. Antigén HLA-B27 a ankylozujúca spondylitída – hodnoty užitočné pre diagnostiku AS (slovenská populácia).

Tab. 1. The HLA-B27 antigen and diagnosis of ankylosing spondylitis (the Slovak population).

Pravdepodobnosť diagnózy AS pred HLA-vyšetrením	Pravdepodobnosť diagnózy AS po HLA-vyšetrení u pacienta	
	HLA-B27 pozit.	HLA-B27 negat.
10 %	53 %	1 %
20 %	71 %	2 %
30 %	81 %	4 %
40 %	87 %	6 %
50 %	91 %	9 %
60 %	94 %	13 %
70 %	96 %	19 %
80 %	98 %	28 %
90 %	99 %	47 %

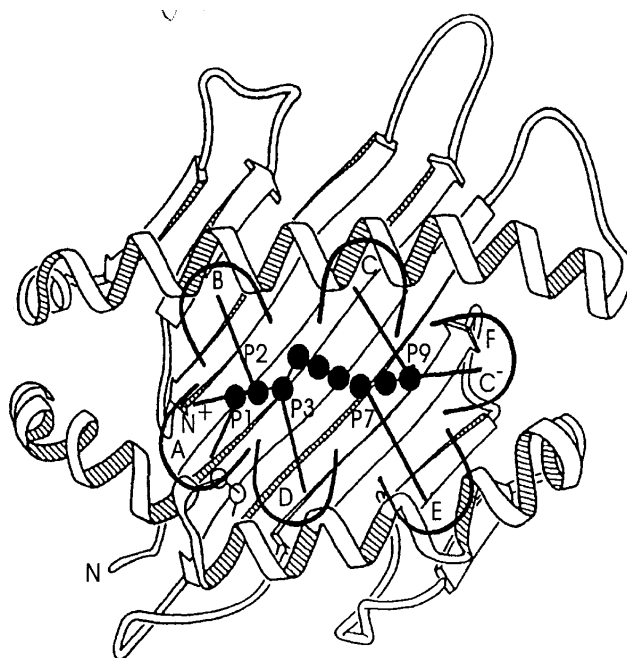
senzitivita testu – 91 %	špecifickosť testu – 91 %
falošná negativita – 9%	falošná pozitivita – 9 %
predikčná hodnota pozitívneho nálezu – 73 %	
predikčná hodnota negatívneho nálezu – 97%	

Pretože existujú aj B27-negatívne formy séronegatívnych spondartritíd, zaujímavé je ich porovnanie s B27-pozitívnymi formami. Ukázalo sa, že u B27-pozitívnych pacientov sa začína ochorenie (AS, RS, ReA) v mladšom veku, s častejším výskytom uveitídy, balanitídy, periférnej artritídy, s výraznejším postihnutím axiálneho skeletu a s chronickým priebehom. B27-negatívna forma sa spája vo vyššom percente s psoriázou, enteropatiami, erythema nodosum a zriedkavejším výskytom v rodinách. Teda antigén HLA-B27 pravdepodobne ovplyvňuje aj expresivitu a závažnosť ochorenia, čo poukazuje na možnosť využiť jeho vyšetrenie pri posúdení prognózy B27-asociovaných ochorení.

Medzi genetickými faktormi, ktoré vplyvajú na rozvoj AS, má dominantné postavenie antigén HLA-B27. Predpokladá sa však aj účasť ďalších génov dokonca z HLA-oblasti. Antigén HLA-B60 zvyšuje 3—6-krát riziko rozvoja AS u B27-pozitívnych aj negatívnych chorých a je pravdepodobne na HLA-B27 nezávislým genetickým faktorom.

Asociácia medzi HLA-B27 a séronegatívnymi spondartritídami sa považuje za kľúč k objasneniu patogenézy tejto skupiny ochorení. Základná otázka, či je antigén B27 markerom pre chorobný gén, alebo či sa priamo zúčastňuje na patogenéze ochorenia, sa v súčasnosti považuje za vyriešenú. Existuje viac dôkazov v prospech priamej účasti HLA-B27 v patogenéze. Preto sa venuje zvýšená pozornosť štúdiu štruktúry a funkcie antigénu HLA-B27. Antigén je typickým transplantáčnym antigénom triedy I. Zistilo sa, že pôvodne jediná sérologicky určovaná špecifita HLA-B27 sa skladá z niekoľkých subtypov, ktoré sú kódované príslušnými alelami (varianty génu B27). Doteraz sa definovalo 11 alel označených B*2701 až B*2711, o dvanástej alele sa diskutuje. Dominantný subtyp, ktorý sa vyskytuje vo

väčšine populácií, je B*2705, z ktorého v priebehu evolúcie pravdepodobne vznikli ostatné subtypy. Ich primárna štruktúra sa líši od štruktúry B*2705 v 1—5 aminokyselinách. Pre belošké kaukazoidné populácie sú typické alely HLA-B*2705, B*2701 a B*2702. Z pohľadu asociácie je dôležité, či sú všetky B27-subtypy asociované s AS. Táto otázka nie je v súčasnosti definitívne zodpovedaná, pretože niektoré subtypy sa spájajú s AS (B*2701, 02, 03, 04, 05, 07), iné súvisia so zníženým rizikom, resp. nie sú asociované s ochorením (B*2706, 09), ostatné si vyžadujú ďalšie štúdium (B*2708, 10, 11). Vyriešenie tohto problému môže významnou mierou prispieť k objasneniu mechanizmu asociácie s antigénom HLA-B27. Rozdiely v poradí aminokyselín medzi jednotlivými subtypmi sa lokalizujú do žliabku viažúceho peptid. Žliabok sa skladá z dvoch stien, ktoré tvorí α -helix, a z dna, ktoré má štruktúru skladaného listu (β -štruktúra) (obr. 1). Úlohou žliabku je viazať antigénny peptid endogénneho pôvodu (intracelulárne baktérie a vírusy) a prezentovať ho cytotoxickým T-lymfocytom (CD8+). Peptid sa v žliabku „ukotví“ v tzv. vreckách. Je ich 6 a sú označené písmenami A až F (obr. 1). HLA-molekuly triedy I prezentujú spravidla peptidy s 9 aminokyselinami (nonapeptidy, P1-P9). Rozdiely v primárnej



Obr. 1. Žliabok viažúci peptid s modelom naviazaného peptidu. (Upravené podľa Kellnera a Yuho, Rheumatol. Int., 12, 1992, s. 121–127). Pohľad zhora. A, B, C, D, E, F – vrecká, P1–P9 – pozícia aminokyseliny v naviazanom peptide.

Fig. 1. The peptide binding groove of HLA-B27 with the model of a bound peptide. (Adapted from Kellner and You, Rheumatol. Int., 12, 1992, pp. 121–127). Upper view. A, B, C, D, E, F – pockets, P1–P9 – amino acids positions.

štruktúre B27-subtypov môžu výrazne ovplyvniť väzbu peptidov a následne ich prezentáciu, čo môže mať významnú úlohu v patogenéze B27-asociovaných ochorení. Preto sa venuje oprávnená pozornosť molekulovej analýze žliabku viažúceho peptid. V molekule HLA-B27 sa zistilo niekoľko významných sekvencií, ktoré môžu súvisieť s patogenézou séronegatívnych spondartritíd. Je to predovšetkým kombinácia 6 aminokyselín lokalizovaných v B-vrecku (His9, Glu45, Cys67, Ala69, Lys70, Ala71, Asn97), ktorú nemá okrem HLA-B27 žiadny HLA-antigén triedy I, ďalej pozície Asp111, His116, ktoré sú typické pre neasociované alely B*2706, B*2709, a pozícia 59 v A-vrecku subtypu B*2703, ktorý má ako jediná molekula triedy I v tejto polohe histidín.

V súvislosti s úlohou antigénu HLA-B27 v patogenéze AS a ReA sa veľa diskutuje o význame bakteriálnej infekcie. Tento je viac zrejmy pri ReA ako AS. V súčasnosti sa všeobecne akceptuje, že v patogenéze spondylartropatií má centrálnu úlohu interakcia medzi antigénom HLA-B27 a niektorými baktériami (Chlamydia, Yersinia, Shigella, ...), pričom spúšťacím mechanizmom môžu byť cytotoxické T-lymfocyty odpovedajúce na endogénne peptidy z baktérií, ktoré prezentuje molekula HLA-B27. V poslednom období sa venuje pozornosť aj pomocným T-lymfocytom (CD4+). Zistilo sa, že väzba niektorých endogénnych peptidov s HLA-B27 nie je dostatočne pevná, čo môže viesť k uvoľneniu ťažkého α -refazca z molekuly HLA-B27. Voľný α -refazec je potom schopný viazať aj peptidy exogénneho pôvodu a prezentovať ich pomocným T-lymfocytom (CD4+). Takýto mechanizmus sa môže uplatniť aj v patogenéze spondartritíd. Význam bakteriálnej infekcie v spojitosti s antigénom HLA-B27 podporuje existencia anti-B27 protilátok, ktoré reagujú s komponentmi z bunkovej steny klebsiel, shigel a yersínií, nález protilátok proti klebsielle, ktoré lyzujú B27-positívne lymfocyty pacientov s AS, a objav sekvenčnej homológie (molekulové mimikry) medzi nitrogenázou z Klebsiella pneumoniae a molekulou HLA-B27.

Dominantnú úlohu antigénu HLA-B27 a bakteriálnej infekcie v patogenéze séronegatívnych spondylartritíd potvrdzujú aj štúdie s B27-transgénnymi zvieratami. Tieto zvieratá majú

vo svojom organizme zabudovaný gén pre humánny antigén HLA-B27, ktorý sa normálne exprimuje, teda zvieratá sú B27-positívne. V súčasnosti sa využíva niekoľko takýchto modelov. Medzi najvýznamnejšie patria myši transgénné pre HLA-B*2702, u ktorých sa rozvíja tzv. ankylozujúca entezopatia, myši transgénné pre B*2705, ale s chýbajúcim β 2-mikroglobulínom a predovšetkým potkany so zabudovaným génom B*2705, u ktorých sa spontánne rozvíja široké spektrum klinických manifestácií podobných prejavom pri spondartritídach (periférna artritída, zápalové gastrointestinálne a urogenitálne prejavy, kožné lézie, spondylopatia).

REUMATOIDNÁ ARTRITÍDA

Pre štúdiu imunogenetických aspektov reumatoidnej artritídy (RA) boli rozhodujúce roky 1976 a 1978, keď sa zistila asociácia RA s antigénmi HLA-Dw4, resp. HLA-DR4. Predchádzajúce práce zamerané na antigény HLA-A, B, C totiž priniesli nepresvedčivé výsledky. Asociácia medzi RA a antigénom HLA-DR4 sa potvrdila vo väčšine populácií v Európe, Ázii, Afrike a v Amerike. V niektorých populáciách sa však zistili aj vzťahy s HLA-DR1 (židia), HLA-Dw15 (Japonci) a HLA-DR14 (indiáni Yakima). Ako ukázali výsledky štúdií na molekulovej úrovni, tieto nálezy neboli náhodné. Zistilo sa, že s RA sú asociované len niektoré subtypy (alely) antigénu HLA-DR4, a to HLA-DRB1*0401 (HLA-Dw4), DRB1*0404 (Dw14), DRB1*0405 (Dw15). Tieto subtypy spolu s ďalšími asociovanými alelami DRB1*0101 (DR1) a DRB1*1402 (DR14) zdieľajú totožný úsek aminokyselín v β -refazci v žliabku viažúcom peptid v pozíciách 67–74 (leucín, leucín, kyselina glutamová, glutamín, lyzín/arginín, arginín, alanín, alanín – skrátený zápis: L,L,E,Q,R/K,R,A,A). Tento krátky úsek aminokyselín označovaný ako spoločný epitop (shared epitope) sa v súčasnosti považuje za primárne asociovaný s RA. V kaukazoidných beloškých populáciách je typický pre alely DRB1*0401, DRB1*0404 a DRB1*0101, ktoré má až 83 % pacientov s RA (tab. 2). Je zaujímavé, že kombinácia asociovaných antigénov (alel), ktoré nesú uvedený epitop, sa správa synergicky, to znamená, zvyšuje riziko výskytu ochorenia (efekt dávky génu). Heterozygoti Dw4/Dx majú relatívne riziko pre RA 6, homozygoti Dw4/Dw4 15, heterozygoti Dw4/DR1 21 a Dw4/Dw14 až 49. Hoci je frekvencia DRB1*0401, DRB1*0404 a DRB1*0101 pri RA zvýšená, treba si uvedomiť, že tieto alely majú v populácii aj zdraví jedinci. Populačné odhady uvádzajú, že frekvencia chorých s RA u DRB1*0401-positívnych osôb je 1/35, u DRB1*0404 1/20 a u DRB1*0101-positívnych osôb 1/80. Teda, absolútne riziko nositeľa asociovaných alel v populácii je nižšie ako relatívne riziko.

V súčasnosti je aj napriek určitým rozdielom v literatúre zrejme, že s antigénom HLA-DR4 sú asociované pro-

Tab. 2. Vzťah medzi alelami HLA-DRB1 a reumatoidnou artritídou v beloškých kaukazoidných populáciách (podľa Nepoma a Nepoma, Rheumatology, Mosby, 1998, s. 7.1–7.12)

Tab. 2. Associations between DRB1 alleles and rheumatoid arthritis in Caucasians. (Nepom and Nepom, Rheumatology, Mosby, 1998, pp. 7.1–7.12).

Asociovaná HLA-alela (antigén)	Frekvencia u chorých s RA	Relatívne riziko
DRB1*0401 (DR4, Dw4)	50 %	6
DRB1*0404 (DR4, Dw14)	30 %	5
DRB1*0101 (DR1, Dw1)	24 %	1

gnosticky závažnejšie formy RA (séropozitívna, erozívna, systémové komplikácie, extraartikulárne prejavy). Pri HLA-DR1 sa tento vzťah nezistil. Prejavuje sa tu efekt dávky génu, teda spoločný výskyt viacerých asociovaných alel antigénu HLA-DR4 ovplyvňuje výraznejšie závažnosť ochorenia. Tieto výsledky viedli dokonca k úvahám využiť vyšetrenie alel DRB1*04 spolu s reumatoidnými faktormi pri včasnej identifikácii pacientov so zlou prognózou RA a prípadnom zavedení agresívnejšej terapie.

Imunogenetický mechanizmus asociácie pri RA nie je známy. Pretože asociovaný epitop je súčasťou zliabku viažúceho peptid, zúčastňuje sa na väzbe a prezentácii antigénu a na interakcii s pomocnými T-lymfocytmi. Diskutuje sa o tom, či predispozícia k RA súvisí s prezentáciou autoantigénu alebo antigénu z prostredia, resp. ide o superantigén, alebo či predispozícia súvisí so selekciou, resp. toleranciou T-bunkových klonov.

Antigénom HLA-systému sa venovala pozornosť aj v súvislosti s terapiou RA soľami zlata a D-penicilamínom. Vo viacerých štúdiách sa potvrdil vzťah medzi antigénom HLA-DR3 a výskytom nežiadúcich účinkov terapie, predovšetkým proteinúriou.

JUVENILNÁ CHRONICKÁ ARTRITÍDA

Juvenilná chronická artritída (JCA), ktorá sa v severoamerickú literatúre označuje ako juvenilná reumatoidná artritída (JRA), je heterogénna nozologická jednotka. Tvoria ju niekoľko klinických podskupín vyčlenených na základe klinických symptómov a počtu postihnutých kĺbov v počiatočných štádiách ochorenia, resp. ďalších klinických a laboratórnych nálezov. Heterogenita sa prejavuje aj na imunogenetickej úrovni. Pozorovali sa vzťahy s viacerými antigénmi HLA-systému, ktoré sú spravidla typické pre každú podskupinu JCA.

JCA so systémovým začiatkom. Imunogenetická situácia pri tejto forme JCA nie je doriešená. Najviac sa diskutuje o antigéne HLA-DR4 (RR=3—5), predovšetkým u chorých so závažným kĺbovým postihnutím. Asociácia sa však nezistila vo všetkých populáciách a navyše sa pozorovali aj vzťahy s inými HLA-antigénmi.

Séropozitívna (RF+) JCA s polyartikulárnym začiatkom. Táto forma JCA je klinicky podobná RA dospelých. Preto ju charakterizujú aj rovnaké imunogenetické vzťahy, a to asociácia s antigénom HLA-DR4 (Dw4, Dw14, relatívne riziko RR=4—7) a slabší vzťah s HLA-DR1 (DRB1*0101). Diskutuje sa o podobnom mechanizme asociácie ako pri RA, kde má významnú úlohu krátky úsek aminokyselín v pozíciách 67—74 v β -reťazci molekuly HLA-DR (spoločný epitop).

Séronegatívna (RF-) JCA s polyartikulárnym začiatkom. Charakteristická je asociácia s antigénom HLA-DR8 (alela DRB1*0801, RR=5—9) predovšetkým v spojení

s niektorými alelami HLA-DQ (DQA1*0401, DQB1*0301-2, DQB1*0402) a s antigénom HLA-DPw3 (DPB1*0301, RR=3—10). Spoločný výskyt asociovaných antigénov (alel) zvyšuje riziko vzniku ochorenia.

Pauciartikulárna (oligoartikulárna) JCA so včasným začiatkom. Tento typ JCA, ktorý sa v literatúre označuje ako EOPA JCA (**E**arly-**O**nset **P**auci-**A**rtikular JCA), patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce formy JCA. Imunogenetická situácia je pomerne zložitá. Zistili sa asociácie s antigénmi troch lokusov HLA-systému – HLA-A, HLA-DR/DQ a HLA-DP. Dobre definované sú vzťahy s antigénmi HLA-A2 (alela A*0201, RR= 2-6), HLA-DR8 (alela DRB1*0801, RR=5—12), HLA-DR11 (alela DRB1*1104, RR=3—7), HLA-DPw2 (alela DPB1*0201, RR=3—6) a vzťah s antigénom HLA-DR6 (alela DRB1*1301, RR=2—10), ktorý sa však nepotvrdil vo všetkých populáciách. Asociované antigény DR8 a DR11 sa na základe výraznej väzbovej nerovnováhy vyskytujú spoločne s niektorými alelami HLA-DQ (DQA1*0401, 0501, 0601 a DQB1*0301, 0402). V súčasnosti nie je jednoznačne vyriešená otázka, či možno považovať za primárne vzťahy s DR alebo DQ-alelami. Ukázalo sa, že asociácie s antigénmi lokusov HLA-A, HLA-DR/DQ a HLA-DP sú navzájom nezávislé, pričom spoločný výskyt viacerých asociovaných alel zvyšuje riziko rozvoja ochorenia (relatívne riziko sa zvyšuje z 2—10 na 30—99). Pri EOPA JCA sa zistila aj tzv. negatívna asociácia. Ide o znížený výskyt antigénu u chorých oproti bežnej populácii s hodnotou relatívneho rizika menšou ako 1. V tomto prípade asociovaný antigén súvisí so zníženým rizikom, resp. rezistenciou proti daným ochoreniam a môže mať protektívny účinok. Pri EOPA JCA sa zistil takýto vzťah s antigénmi HLA-DR4 (alela DRB1*0401, RR=0,03–0,4) a HLA-DR7 (alela DRB1*0701, RR=0,04–0,4).

Mechanizmus asociácií pozorovaných pri jednotlivých formách JCA nie je v súčasnosti známy. Predpokladá sa priama účasť HLA-antigénov v patogenéze ochorenia. Štúdium imunogenetických vzťahov pri JCA môže prispieť predovšetkým k objasneniu autoimunitných patogenetických mechanizmov ochorenia. Zistené asociácie však nachádzajú uplatnenie aj v klinickej praxi pri štúdiu heterogenity, pri riešení diagnostických problémov a odhade prognózy JCA, pretože výsledky HLA-typizácie kombinované s ďalšími klinickými a laboratórnymi parametrami zvyšujú validitu jednotlivých nálezov.

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATOSUS

Systémový lupus erythematosus (SLE) bol jedným z prvých reumatických ochorení, pri ktorom sa sledovali antigény HLA-systému (už roku 1971). Medzi antigénmi HLA-A, B, C sa zistila najsilnejšia asociácia s antigénom HLA-B8. Ako sa neskôr ukázalo, vzťah s HLA-B8 sa pozoruje ako

**Tab. 3. Sérologické podskupiny SLE a antigény HLA-systému. Upravené podľa Arnetta, Dubois' Lupus Erythematosus, 1997, s. 77–117).
Tab. 3. Serological subgroups of SLE and antigens of the HLA system. Adapted from Arnett, Dubois' Lupus Erythematosus, 1997, p. 77–117).**

Autoprotilátka	Klinické príznaky	Asociovaný HLA-antigén (alela)	molekulová úroveň
anti-dsDNA	lupus nefritída	DQ2 (DQB1*0201) – DR3 (*0301) DQ6 (DQB1*0601) – DR2, DR13 DQ8 (DQB1*0302) – DR4	DQB1* leu 26
anti-Sm	–	DQ6 (DQB1*0601), DR2 (*1501) epitop neznámy	
anti-U1 RNP	Raynaudov fen. myozitída, myokarditída, pľúcna fibróza	DR2 (DRB1*1501), DR4 (*04) DQ6 (DQB1*0602), DQ8 (*0302) (DR alebo DQ) DQ7 (DQB1*0301), DQ5 (*05)	epitop neznámy
anti-Ro (SS-A) anti-La (SS-B)	Sjögrenov syn., postihnutie kože, hematologické cytopénie	DQ7 (DQA1*0501) – DR5, DR4 DQ4 (DQA1*0401) – DR8, DR3 DQ8 (DQB1*0302) – DR4 DQ2 (DQB1*0201) – DR3 (*0301) DQ6 (DQB1*0601) – DR2, DR13	DQA1 – glu 34 DQB1 – leu 26
antifosfolipi- dové (APAs)	chorea, trombocytopenia, endokarditída ...	DQ7 (DRB1*0301) – DR5, DR4 DQ8 (DRB1*0302) – DR4 DQ4 (DRB1*0402) – DR8, DR3	DQB1 pozície 71-74 epitop – TRAEDET

dôsledok väzbovej nerovnováhy s niektorými antigénmi HLA-DR a HLA-DQ. Až štúdium HLA-antigénov triedy II odhalilo výraznejšie asociácie. Výsledky boli však dosť heterogénne, čo spôsobila komplexnosť vlastného ochorenia aj rozdiely medzi sledovanými rasami a populáciami. Medzi najvýraznejšie, predovšetkým u bielej rasy kaukazského pôvodu, patria asociácie s antigénmi HLA-DR3 (DRB1*0301, RR=5), HLA-DR2 (DRB1*1501, RR=3), HLA-DQ2 (DQB1*0201) a HLA-DQ6 (DQB1*0601), najčastejšie ako súčasť haplotypov HLA-A1, B8, Cw7, DR3, DQ2 a HLA-A3, B7, DR2, DQ6. Pri HLA-DP antigénoch sa zistili spravidla negatívne výsledky. Početné štúdie vzťahov medzi HLA-antigénmi a klinickými príznakmi SLE neodhalili žiadnu presvedčivú asociáciu, ktorú by potvrdili viaceré pracoviská. Akceptuje sa len vzťah medzi antigénmi HLA-DR3 a neskorším začiatkom SLE (nad 35 rokov) a HLA-DR2 a rozvojom SLE v mladšom veku (do 22 rokov). Asociované DR a DQ-antigény najvýraznejšie korelujú s výskytom niektorých autoprotilátok typických pre SLE. Z toho vychádza aj súčasná predstava o asociácii SLE s antigénmi HLA-systému. SLE možno na základe výskytu autoprotilátok rozdeliť do sérologických podskupín. Každú podskupinu charakterizujú určité klinické príznaky, ktoré korelujú s určitými autoprotilátkami. Dokonca pri niektorých protilátkach sa predpokladá priama účasť v patogenéze klinickej manifestácie. Pretože DR a DQ-antigény súvisia s prezentáciou antigénu exogénneho pôvodu a s tvorbou protilátok, asociácia s výskytom autoprotilátok pri SLE môže vyplývať z ich funkcie. Súčasné názory na

asociáciu HLA-antigénov s autoprotilátkami anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-U1RNP a APAs (antifosfolipidové) sa uvádzajú v tabuľke 3. Pretože viaceré alely DR a DQ sú vo výraznej väzbovej nerovnováhe, nie je ľahké rozhodnúť, ktoré asociácie sú primárne. U väčšiny protilátok sa za dôležitejšie považujú vzťahy s antigénmi (alelami) HLA-DQ.

V súvislosti s DR-antigénmi treba upozorniť, že SLE indukovaný hydralazínom charakterizuje zvýšená frekvencia antigénu HLA-DR4, čo poukazuje na rozdielnú patogenézu SLE vyvolaného liekmi.

Okrem HLA-génov triedy II sa na predispozícii k SLE zúčastňujú aj HLA-gény a molekuly triedy III. Sú to predovšetkým gény pre C2 a C4 zložku komplementu, TNF a HSP70. Úloha TNF a HSP-génov pri SLE si vyžaduje ešte ďalšie štúdium. Viac vieme o vzťahoch SLE s C2 a C4 zložkou komplementu. Deficit zložky C2 (C2QO) sa v homozygotnom stave často spája so SLE. Defektná alela je súčasťou haplotypu HLA-A25, B18, DR2, DQ6, C2QO. Pretože výskyt deficitu C2 pri SLE je nízky, nepovažuje sa C2QO za frekventný rizikový faktor pre SLE. Zložka C4 komplementu je determinovaná dvoma génmi – C4A, C4B. Pre rozvoj SLE je významný predovšetkým defekt génu C4A (C4AQO), ktorý sa často spája so SLE a je súčasťou haplotypu HLA-A1, B8, DR3, DQ2, C4AQO. V haplotype sú teda dva významné gény súvisiace s rozvojom SLE – DR3/DQ2 a C4AQO. Posledné výskumy naznačili, že oba gény sú nezávislými genetickými rizikovými faktormi predisponujúcimi na rozvoj SLE.

Tab. 4. Antigény HLA-systému a reumatické choroby v slovenskej populácii.
Tab. 4. Antigens of the HLA system and rheumatic diseases (the Slovak population).

Choroba	Počet chorých	Asociovaný antigén HLA	Frekvencia antigénu		Pcorr	Relatívne riziko
			chorí	populácia		
Ankylozujúca spondylitída	204	B27	90,7%	8,9%	<0,01	99
Reiterov syndróm	52	B27	92,3%	8,9%	<0,01	122
Yersíniová artritída	57	B27	73,7%	8,9%	<0,01	29
Chlamýdiová artritída	18	B27	66,7%	8,9%	<0,01	15
Crohnova choroba	51	B27	9,8%	8,9%	n.s.	–
Crohnova choroba +sakroileitída	3	B27	66,6%	8,9%	–	20
Psoriáza	31	Cw6	80,6%	12,5%	<0,01	29
Psoriatická artritída	102	B38 (16)	25,8%	4,0%	<0,01	8
		Cw6	41,2%	12,5%	<0,01	5
		B38 (16)	17,6%	4,0%	<0,001	* 5
Psoriatická spondylartropatia	28	B27	22,5%	8,9%	<0,01	3
		B27	46,4%	8,9%	<0,01	9
		DR1	43,2%	12,5%	<0,01	5
Reumatoidná artritída	132	DR4	45,5%	21,4%	<0,01	3
		DR1/DR4	74,2%	32,1%	<0,01	6
		DR4	61,9%	21,4%	<0,01	6
Reumatoidná art. -erozívna foma	42	DR4	61,9%	21,4%	<0,01	6
Systémový lupus erythematosus	133	DR3	55,1%	19,6%	<0,01	5
Primárny Sjögrenov sy	34	DR3	70,6%	19,6%	<0,01	10
Sjögrenov sy +anti-Ro/La	26	DR3	84,6%	19,6%	<0,01	23
Sjögrenov sy +reumatoidná art.	27	DR1/DR4	74,1%	32,1%	<0,01	6
Polymyalgia rheumatica	20	DR4	56,3%	21,4%	<0,01*	5
Temporálna arteritída	10	DR4	50,0%	21,4%	<0,004*	4
Deficit C2 zložky komplementu	–	A25,B18,DR2	rodinné	štúdie	–	–

Pcorr – P korigované na počet antigénov

n.s. – štatisticky nevýznamný rozdiel

* – nekorigované P

Pozorované vzťahy s génni HLA-systému napomáhajú pri objasňovaní genetických mechanizmov predispozície k SLE, pri štúdiu patogenézy a vyčleňovaní jednotlivých sérologických podskupín tejto heterogénnej nozologickej jednotky.

PRIMÁRNY SJÖGREN OV SYNDRÓM

Problematike imunogenetických vzťahov pri primárnom Sjögrenovom syndróme (prim. SjS) sa venuje pozornosť od roku 1974. Už prvé štúdie potvrdili vzťah s antigénom HLA-B8, neskôr s HLA-Dw3 a HLA-DR3, ktoré má 50–80 % pacientov s prim. SjS. Asociácia s týmito antigénmi sa zistila predovšetkým u chorých s extraglandulárnymi klinickými prejavmi a najmä s výskytom autoprotilátok anti-Ro (SS-A) a anti-La (SS-B). Neskôr sa opísali vzťahy aj s ďalšími DR-antigénmi – DR2, DR52, DR5 (Gréci), DR11 (židia), DR53 (Japonci), ale aj DQ-antigénmi (DQB1*0201, DQA1*0501). Vzhľadom na výraznú väzbovú nerovnováhu medzi antigénmi DR a DQ je neľahké rozhodnúť, ktoré vzťahy sú primárne, resp. predstavujú priame genetické ri-

ziko. V súčasnosti sa väčší dôraz kladie na asociáciu s DQ-antigénmi. Vo väčšine sledovaných populácií sa asociované DR-antigény nachádzajú v haplotype spolu s alelami DQA1*0501, resp. DQB1*0201. Tieto alely súvisia s výskytom autoprotilátok anti-Ro a anti-La, pričom sa za patogeneticky významnú považuje pozícia 34 v α -reťazci (glutamín) a pozícia 26 v β -reťazci (leucín) molekuly HLA-DQ. Tento mechanizmus objasňujúci podstatu asociácie pri prim. SjS naznačuje, akým spôsobom sa môžu antigény HLA-systému zúčastňovať na vzniku autoimunitných reakcií a následnom rozvoji autoimunitného ochorenia.

SjS sa vo viac ako polovici prípadov spája s RA. Táto forma sekundárneho SjS je asociovaná s antigénom HLA-DR4 podobne ako RA. To poukazuje na rozdielne imunogenetické pozadie primárneho a sekundárneho SjS.

SYSTÉMOVÁ SKLERÓZA (SKLERODERMIA)

Prvé imunogenetické štúdie pri systémovej skleróze (SSc), ktoré sa publikovali už pred vyše 20 rokmi, priniesli dost heterogénne výsledky. Heterogenitu spôsobili rasové,

etnické a geografické rozdiely, ale aj heterogenita vlastného ochorenia. Až vyčlenenie jednotlivých klinicko-sérologických podskupín SSc umožnilo odhaliť asociácie s antigénmi HLA-systému. Medzi najvýraznejšie patrí vzťah medzi SSc s pľúcnou fibrózou a antigénom HLA-DR52 (RR=17). Najviac asociácií sa však zistilo v súvislosti s výskytom niektorých autoprotilátok pri SSc. U chorých s anticentromérovými protilátkami sa pozoroval častejší výskyt antigénov HLA-DR11(5), HLA-DR4 (Dw13), HLA-DR1, HLA-DR8 a HLA-DQ5, HLA-DQ7. Vzťahy s DQ-antigénmi sa v súčasnosti považujú za primárne voči vzťahom s DR-antigénmi. Na molekulovej úrovni sa za významné považujú alely HLA-DQB1*0401, DQB1*0301, DQB1*0402 a pozícia 26, na ktorej sa v týchto alelách vyskytuje tyrozín alebo glycín. Výskyt protilátok proti topoisomérase (anti-Scl-70) sa spája s antigénmi HLA-DR5, HLA-DR2, HLA-DR52 a niektorými alelami DQB1, napr. DQB1*0301. Výrazná asociácia sa zistila aj medzi antigénmi HLA-DR3, HLA-DQ2 a protilátkami anti-PM/ScI.

Aj chemicky indukovaná SSc má pravdepodobne imunogenetické pozadie. Syndróm toxického oleja je asociovaný s HLA-DR4 a choroba vyvolaná vinylchloridom podobná SSc s antigénmi HLA-DR5 a HLA-DR3.

Pozorované asociácie SSc s antigénmi HLA-systému možno využiť pri definovaní jednotlivých klinicko-sérologických podskupín SSc, pri štúdiu mechanizmov tvorby niektorých autoprotilátok a objasnení ich významu v patogenéze ochorenia.

LYMSKÁ ARTRITÍDA

Jedným z klinických prejavov lymskej boreliózy je artritída, ktorá má dosť variabilný priebeh – od akútnej epizodickej monoartritídy, resp. oligoartritídy, až po chronickú artritídu. Chronická lymská artritída (LA) patrí k najzávažnejším reumatickým prejavom ochorenia. Imunogenetické analýzy naznačili, že chronická LA môže byť asociovaná s antigénmi HLA-systému. I keď sa tejto problematike venuje pozornosť od roku 1979, výsledky sú čiastočne protirečivé. V súčasnosti sa vo všeobecnosti akceptuje názor, že chronická LA je asociovaná s antigénmi HLA-DR4 (alely HLA-DRB1*0401, DRB1*0403, DRB1*0404, DRB1*0407) a HLA-DR2 (alela HLA-DRB1*1501). Až 89 % pacientov s chronickou LA má jeden z dvojice asociovaných antigénov. Antigén HLA-DR4 sa zároveň dáva do súvislosti s rezistenciou proti liečbe lymskej boreliózy antibiotikami. Treba však upozorniť, že sú aj populácie, v ktorých sa uvedené vzťahy nezistili. Antigén HLA-DR4 je asociovaný aj s RA, ktorá má podobnú synoviálnu histopatológiu ako chronická LA. Analýzy na molekulovej úrovni naznačili, že s RA sú asociované iné alely génu DRB1 a že asociácia s HLA-DR4 má pravdepodobne iný molekulový základ.

Štúdium antigénov HLA-systému pri chronickej LA, resp. lymskej borelióze môže prispieť k objasneniu patogenetických mechanizmov ochorenia a k lepšej charakteristike rizikovej skupiny osôb, ktoré predisponujú na rozvoj chronickej artritídy a rezistenciu proti terapii antibiotikami.

POLYMYALGIA RHEUMATICA A OBROVSKOBUNKOVÁ ARTERITÍDA

Imunogenetické vzťahy pri polymyalgii rheumatica (PMR) a obrovskobunkovej arteritíde (GCA – giant cell arteritis) sa študujú od roku 1975. Spočiatku sa zistili len nevýrazné vzťahy s niektorými antigénmi HLA-A,B,C (HLA-Cw3, HLA-Cw6, HLA-B40). Až štúdium DR-antigénov poukázalo na výraznejšiu asociáciu s HLA-DR4. Frekvencia antigénu u chorých je v rozmedzí 40–58 %, relatívne riziko RR=2–6. Treba však upozorniť, že názory na to, či je s antigénom DR4 asociovaná len PMR alebo GCA, resp. oba klinické syndrómy, nie sú jednotné. Zistili sa totiž rozdiely medzi populáciami a navyše sa oba syndrómy často prekrývajú. Asociácia sa potvrdila aj na molekulovej úrovni (alely HLA-DRB1*04). Je zaujímavé, že s HLA-DR4 je asociovaná aj RA. Vzťah s HLA-DR4 je pri PMR a GCA slabší ako pri RA, nepozoruje sa súvislosť s dávkou génu DRB1*04 (homozygoty) a antigén nesúvisí so závažnosťou a aktivitou PMR a GCA. Keďže HLA-DR4 je rizikový faktor pre RA aj GCA, sledoval sa vplyv DR4 na rozvoj oboch ochorení. Ukázalo sa, že u DR4-positívnych pacientov s RA je výskyt GCA veľmi zriedkavý, teda antigén HLA-DR4 má pri RA protektívny účinok voči rozvoju GCA. Podstata asociácie medzi HLA-DR4 a PMR a GCA je stále predmetom diskusie. Niektoré výsledky podporujú totožný mechanizmus ako pri RA (asociované alely DRB1 majú spoločný epitop v 3. hypervariabilnej oblasti HLA-molekuly – pozície 67-74) iné poukazujú na rozdielny mechanizmus (významný je epitop v 2. hypervariabilnej oblasti molekuly DRB1*04 – pozície 28–31). I keď vzťah medzi HLA-DR4 a PMR, resp. GCA, nepatrí medzi výrazné asociácie, môže nájsť uplatnenie v klinickej praxi ako doplnkové diagnostické vyšetrenie.

BEHCETOV SYNDRÓM

História sledovania imunogenetických vzťahov pri Behcetovom syndróme siaha do roku 1973, keď sa zistila asociácia tejto systémovej vaskulitídy s antigénom HLA-B5 (frekvencia u chorých 50–75 %). Antigén HLA-B5 sa v súčasnosti delí na dva sérologicky definované subtypy (splity) HLA-B51 a HLA-B52. Asociácia Behcetovho syndrómu s HLA-B51 je výraznejšia (RR=5–10). Asociácia preukazuje určité geografické rozdiely. Pozoruje sa predo-

všetkým v oblastiach s častejším výskytom ochorenia (Turecko, Irán, Japonsko, Stredomorie). Pacienti s antigénom HLA-B51 majú spravidla prognosticky závažné formy Behcetovho syndrómu, preto môže nájsť vyšetrenie HLA-B51 uplatnenie aj v klinickej praxi.

ARTROPATIA PRI HEMOCHROMATÓZE

Idiopatická hemochromatóza je autozomálnorecesívne dedičné ochorenie vyvolané zvýšenou absorpciou železa v tkanivách. Z reumatologického hľadiska je dôležité, že k najčastejším klinickým príznakom patrí okrem postihnutia pečene aj symetrická artropatia, ktorá sa vyskytuje u 40–60 % chorých a môže byť jedným z prvých klinických prejavov ochorenia. Rodinné štúdie a DNA-analýza potvrdili, že gén pre hemochromatózu sa nachádza na 6. chromozóme v oblasti HLA blízko génu HLA-A. V dôsledku väzbovej nerovnováhy sa pozoruje asociácia hemochromatózy s antigénom HLA-A3 spravidla ako súčasť haplotypov HLA-A3, B7 a HLA-A3, B14 (RR=23). Účinkom rekombinačného procesu možno však v niektorých rodinách pozorovať aj genetickú väzbu s inými HLA-haplotypmi, teda pre každú rodinu je typický vlastný asociovaný haplotyp (marker). I keď HLA-vyšetrenie nie je nevyhnutné pre diagnostiku hemochromatózy, možno ho využiť pri včasnom záchyťe osôb s týmto genetickým defektom ešte pred manifestáciou prvých klinických príznakov choroby (spravidla medzi 40. až 60. rokom). To umožní začať včasnú terapiu, čím sa zabráni poškodeniu niektorých orgánov.

IMUNOGENETICKÉ VZŤAHY V POPULÁCIÍ SLOVENSKA

Aj keď sa mnohé asociácie s antigénmi HLA-systému, napr. pri AS, RA, SLE a podobne, zistili vo viacerých rasových a etnických skupinách, existujú určité rozdiely medzi jednotlivými populáciami. Týkajú sa predovšetkým frekvencie antigénu u chorých a v populácii a miery asociácie. Preto pri praktickom využití výsledkov treba vychádzať z údajov pre konkrétnu populáciu. V tabuľke 4 sa prezentujú hodnoty zistené v slovenskej populácii.

LITERATÚRA

- 1. Arnett, F.C.:** The genetics of human lupus. S. 77–117. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Baltimore, Williams and Wilkins 1997.
- 2. Black M.C., Denton, P.C.:** Scleroderma and related disorders. S. 1217–1248. In: Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford University Press 1998.
- 3. Bošák, V.:** Antigén LAHHHH HLA-B27 a jeho význam v reumatológii. S. 200–211. In: Rovenský, J. a spol. (Eds.): Pokroky v reumatológii. Martin, Osveta 1994.
- 4. Bošák, V.:** Imunogenetika reumatických chorôb. S. 191–212. In: Rovenský, J. a spol. (Eds.): Reumatológia v teórii a praxi IV. Martin, Osveta 1994.
- 5. Buc, M.:** Klinická imunológia. Bratislava, Veda 1997, 364 s.
- 6. Buc, M., Ferenčík, M.:** Imunogenetika. Bratislava, Alfa Plus 1994.
- 7. Dostál, C., Černá, M.:** Genetické podmienky ľudského lupusu. S. 16–24. In: Dostál, C., Vencovský, J. a spol. (Eds.): Systémový lupus erythematoses. Cheb, Medprint 1997.
- 8. Dwyer, E., Winchester, R.:** Genetic basis of chronic Lyme disease. S. 38–45. In: Lyme disease. Mosby-Year book Inc, USA, 1993.
- 9. Feltkamp, T.E.W., Khan, M.A., de Castro, J.L.:** The pathogenetic role of HLA-B27. Immunology Today, 17, 1996, s. 15–18.
- 10. López-Larrera, C., Gonzales-Roces, S., Alvarez, V.:** HLA-B27 structure, function and disease association. Curr Opinion Rheumatol, 8, 1996, s. 296–308.
- 11. Nepom, G.T., Nepom, B.:** Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. S. 7.1.–7-12. In: Rheumatology. Mosby, 1998.
- 12. O'Duffy J.D.:** Bechet's disease. Curr Opinion Rheumatol, 6, 1994, s. 39–43.
- 13. Olsson, K.S.:** Hemochromatosis. S. 26.1.–26.4. In: Rheumatology. Mosby 1998.
- 14. Payami, H., Thomson, G., Khan, M.A. a spol.:** Genetics of rheumatoid arthritis: family and population study. Tissue Antigens, 27, 1986, s. 57–63.
- 15. Prieur, A.M., Stavropoulos-Giokas, C., Germenis, A. a spol.:** Juvenile chronic arthritis. S. 398–407. In: Genetic diversity of HLA. Volume I. Paris, EDK 1997.
- 16. Schwartz, B.D.:** Hlavní histokompatibilní komplex leukocytárních antigénů (HLA). S. 49–61. In: Základní a klinická imunologie. Praha, Victoria Publishing, a.s., 1994.
- 17. Thorsby, E.:** HLA-associated disease susceptibility – which genes are primary involved? The Immunologist, 3, 1995, s. 51–58.

V prehľade literatúry sa vzhľadom na rozsah citácií uvádza len základná literatúra. Ostatnú literatúru si možno vyžiadať od autora.

Do redakcie došlo 3.11.1998.

Adresa autora: RNDr. V. Bošák, CSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.

RECENZIA

SARKOIDÓZA – ZNÁMÉ A NEZNÁMÉ

V. KOLEK a spol.

Praha, Grada Publ. 1998, ISBN 80-7169-468-1, 242 stran, 8 stran barevných a černobílých obrazů, cena 220 Kč.

Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, CSc., je náš přední badatel v problematice sarkoidózy. Zabývá se jí více než 20 let. Z bilancování této etapy komplexního výzkumu vzešla sympatická monografie. K jejímu sepsání přizval pět reprezentantů Lékařské fakulty UP v Olomouci. Jsou to prof. MUDr. J. Dušek, CSc. (patolog), MUDr. M. Heřman (radiodiagnostik), prof. RNDr. K. Lenhart, DrSc. (genetik), doc. MUDr. M. Mysliveček, CSc. (nukleární medicína) a MUDr. M. Petřek, CSc. (imunolog). Šestým členem autorského kolektivu je MUDr. I. Stříž, reprezentant pražské imunologie.

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění s mnohotvárnými klinickými a imunologickými projevy. Představuje tak typicky interdisciplinární problém. Její výskyt je celosvětový. Proto je jí věnována taková pozornost na všech kontinentech. Od roku 1987 funguje Světová asociace sarkoidózy a jiných granulomatózních nemocí. Prof. Kolek patří k jejím zakladatelům.

Sarkoidóza svou incidenci nepatří mezi nejzávažnější zdravotnické problémy. Nicméně však pro své mnohočetné orgánové projevy tanguje a zajímá stále více medicínských oborů. Vyplývá z toho i mnohotvárná klinická symptomatologie, i když v ní dominuje postižení dýchacího ústrojí. Pestrá je sarkoidóza i v rentgenologickém zobrazení (i v jiných zobrazovacích technikách). Autoři neopomíjejí rozbor ani dalších extrapulmonálních manifestací onemocnění. Při postižení vitálně důležitých orgánů může dojít k závažným poruchám celkového stavu nemocného. Pozornost je upřena oprávněně k následným imunitním mecha-

nismům, které se vedle genetické dispozice podílejí na vzniku a rozvoji onemocnění.

Kniha je rozdělena do 19 kapitol, z nichž vyjímám aspoň některé: Názory na etiologii, Granulom, Epidemiologické hodnocení, Genetické aspekty, Imunologické mechanismy, Klinické projevy, Vyšetřovací metody, Biopsie, Vyšetřovací algoritmus, Diferenciální diagnostika, Terapie, Posuzování pracovní schopnosti, Psychologické aspekty, Kazuistiky sarkoidózy.

Seznam literatury zabírá úctyhodných 50 stran knihy. Nechybí v něm poprávu české a slovenské publikace. Čestně obстоjí ve srovnání s ostatními celosvětovými prameny.

Olomoucká pneumologická škola vůbec získala v bádání o sarkoidóze celosvětově dobré jméno a uznání. V tomto duchu pokračuje i tato Kolkova publikace. Jedinou monografií o sarkoidóze sepsal u nás doc. MUDr. V. Votava, CSc., a to už v roce 1985. Kolkova kniha přichází proto na trh právě včas. Představuje moderní, ucelenou monografií, která obsahuje všechny soudobé poznatky o sarkoidóze ze všech důležitých a zajímavých hledisek.

Kniha je pečlivě vybavena, dokonalá a instruktivní je obrazová dokumentace. Publikace je prezentována se vši skromností jako pomůcka pro postgraduální studium. Znamená však mnohem více. Je určena lékařům všech klinických oborů, stejně jako vědeckým a teoretickým badatelům, či laboratorním pracovníkům. Užitečná bude i pro studující lékařství.

M. VYKYDAL