

PŮVODNÁ PRÁČA

ANTI SSA-Ro 52 kDa PROTILÁTKY A PARAMETRY
REPRODUKČNÍ FUNKCE U ŽEN SE SYSTÉMOVÝM LUPUS
ERYTHEMATODESZ. HRNČÍŘ, M. DRAHOŠOVÁ¹, Z. DVOŘÁK, P. BRADNAANTI SSA-Ro 52 kDa ANTIBODIES AND PARAMETERS OF THE
REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH SYSTEMIC
LUPUS ERYTHEMATOSUSII. interní klinika FN, Hradec Králové
Přednosta: prof. MUDr. Z. Hrnčíř, DrSc.¹Ústav klinické imunologie a alergologie FN, Hradec Králové
Přednosta: prim. MUDr. O. Kopecký, CSc.

Souhrn

Cíl: U žen se systémovým lupus erythematoses (SLE) a s anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami byly pozorovány poruchy reprodukce, zvláště riziko porodu dítěte se syndromem lupus novorozenců. Retrospektivní studie usiluje ozřejmit tuto problematiku ve vztahu k anti SSA-Ro 52 kDa protilátkám.

Metodika: U 60 SLE žen (kriteria ACR) z regionu Východní Čechy byly stanoveny anti SSA-Ro 52 kDa protilátky metodou immunoblotu (souprava ANA/AMA IMMUNOBLOT, D.P.C. Biermann). Data o těhotenství a dalších parametrech reprodukce byla získána standardizovaným dotazníkem a doplněna o další údaje z klinické dokumentace.

Výsledky: Anti SSA-Ro 52 kDa protilátky byly prokázány u 27 SLE žen, 33 bylo negativních. Mezi oběma podskupinami nebyly zjištěny signifikantní diference ($p > 0,05$) v počtu porodů, hmotnosti novorozenců (všichni zdraví), počtu spontánních abortů, v hormonální antikoncepci, věku při menarché, menopauze, klinické manifestaci a rozpoznání SLE. IV pulzní léčba 1 g dávkami metylprednizolonu a p.o. cyklofosfamidem byla signifikantně častější u skupiny SLE s anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami ($p < 0,01$, resp. $p < 0,05$).

Závěr: V hodnocení těhotenství a jeho výsledku a dalších parametrů reprodukce nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi podskupinami SLE žen s anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami v séru a bez těchto protilátek s významem pro kliniku. Skutečnost, že terapie IV 1 g pulzy metylprednizolonu a p.o. cyklofosfamid byly signifikantně častěji použity u SLE žen s anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami nasvědčuje tomu, že mohou signalizovat závažnější formu nemoci.

Klíčová slova: systémový lupus erythematoses, anti SSA-Ro 52 kDa protilátky, reprodukční funkce, těhotenství, IV pulzní léčba metylprednizolonem.

Summary

Objective: Reproduction disorders, especially a delivery of an infant suffering from neonatal lupus syndrome, were observed in women with systemic lupus erythematosus (SLE). This retrospective study focuses on the relation of anti SSA-Ro 52 kDa antibodies to this condition.

Method: In 60 SLE women (ACR criteria) from the Eastern part of Bohemia, anti SSA-Ro 52 kDa antibodies were examined by immunoblotting method (ANA/AMA IMMUNOBLOT, D.P.C. Biermann). Pregnancy and other reproduction parameters details were acquired by a standardized questionnaire and completed by other data from clinical documentation.

Results: Anti SSA-Ro 52 kDa antibodies were detected in 27 SLE females, in 33 the findings were negative. No significant difference was observed between the two groups ($p > 0.05$) in the number of deliveries, infants birth weigh (all the infants were healthy), number of spontaneous abortions, hormonal contraception, menarche age, menopause age and clinical manifestation/detection of SLE. IV pulse therapy by 1 g methylprednisolone and p.o. cyclophosphamide was significantly more frequent in the group of SLE patients with anti SSA-Ro 52 kDa antibodies ($p < 0.01$ or $p < 0.05$).

Conclusion: No significant difference in pregnancy evaluation and its outcomes or other reproduction parameters was observed between the groups of SLE female patients with and without anti SSA-Ro 52 kDa antibodies. Difference observed had no clinical significance; significantly more frequent administration of methylprednisolone and p.o. cyclophosphamide to SLE female patients with anti SSA-Ro 52 kDa antibodies can suggest that their form of disease might be more severe.

Key words: systemic lupus erythematosus, anti SSA-Ro 52 kDa antibodies, reproduction function, pregnancy, IV pulse methylprednisolone therapy.

ÚVOD

Biologickou náplní reprodukční funkce ženy je schopnost otěhotnět, donosit plod a porodit zdravé dítě. U žen se systémovým lupus erythematoses (SLE) je tato schopnost ohrožena v několika směrech (1, 3, 5). K hlavním rizikovým faktorům patří aktivita nemoci a zejména její některé orgánové projevy, antifosfolipidový syndrom a poškození plodu při syndromu lupus novorozenců (LN). Prognosticky nejzávažnějším projevem LN je vrozený srdeční blok.

Imunologicky je LN definován jako autoimunitní onemocnění vzniklé pasivním transferem autoprotilátek z těla matky. Postihuje asi 5 % dětí matek se SLE. Při opakovaném porodu stoupá riziko LN u dětí těchto matek asi na 15 % (9). LN ohrožuje i děti některých matek se Sjögrenovým syndromem, nediferencovaným autoimunitním onemocněním, a dokonce klinicky zdravých žen, pokud jsou nositelkami autoprotilátek s významem v jeho patogenezi.

Pasivní transfer autoimunity z matky na plod je mediován především autoprotilátkami anti SSA-Ro 52 kDa a SSB-La s DD peptidem (9). Velmi pravděpodobná je variabilní spoluúčast i dalších permisivních vlivů, vč. místních. Příkladem toho je asymetrický výskyt LN u dvojčat (1, 5, 9).

Epidemiologicky lze SLE charakterizovat jako onemocnění dívek a žen ve fertilním věku s variabilní geografickou prevalencí ve výskytu a klinických projevech, reprodukční funkci nevyjímaje (5).

V tomto kontextu byla provedena retrospektivní analytická sonda v definovaném geografickém regionu (Východní Čechy). Pracovní hypotézou je odpověď na otázku možných rozdílů v parametrech spjatých s reprodukcí u SLE žen podle přítomnosti nebo chybění anti SSA-Ro 52 kDa protilátek v séru. Doplnkovou otázkou je, zda lze takto odhalit v rámci sledovaných ukazatelů mezi oběma podskupinami SLE žen i jiné rozdíly, tj. bez přímého vztahu k reprodukci.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

Zkoumanou sestavou je 60 žen se SLE podle kritérií ACR/1982 (10). Všechny jsou dlouhodobě sledovány a léčeny na II. interní klinice FN v Hradci Králové. Základní data o souboru shrnuje tabulka 1.

Údaje o časovém vztahu SLE k těhotenství (počet, výsledek, hmotnost novorozence) a údaje o menses (menarché, menopauza, dysmenorea) byly získávány z odpovědí na standardizovaný dotazník, ostatní data z klinické dokumentace.

Stanovení anti SSA-Ro 52 kDa protilátek v séru nemocných bylo prováděno metodou imunoblotu ANA/AMA IMMUNOBLOT (D.P.C. Biermann, Německo). Pracovní postup zahrnoval tyto dílčí kroky: blokování a rehydrataci pomocí blokovacího pufru po dobu 20 minut, odstranění blokovacího pufru, inkubaci se sérem naředěným 50x po

dobu 40 minut za stálého třepání, promytí 4x 2 minuty promývacím pufrem za stálého třepání, inkubaci s enzymovým konjugátem po dobu 30 minut za stálého třepání, promytí 4x 2 minuty promývacím pufrem a 1x destilovanou vodou za stálého třepání, inkubaci s chromogenem (substrátem) po dobu 5—15 minut podle potřeby, zastavení reakce STOP roztokem a sušení na filtračním papíře. Označené autoprotilátky jsou přítomny jako modré proužky a jejich identifikace provedena pomocí přiloženého templátu.

Statistické vyhodnocení dat bylo provedeno Fisherovým testem ve Středisku výpočetních analýz LFUK v Hradci Králové.

VÝSLEDKY

V sestavě 60 SLE žen bylo 27 anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami pozitivních a 33 anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami negativních. V základních parametrech takto definovaných podskupin souboru (tab. 1) nebyly zjištěny signifikantní difference ($p > 0,05$). Stejně tomu bylo při hodnocení podle věku v době menarché, menopauzy, údajů dysmenorei a hormonální antikoncepci (tab. 2), podle počtu spontánních abortů (tab. 3), úspěšných těhotenství (tab. 4) a podle porodní hmotnosti novorozenců (tab. 5). V dotazníku všechny ženy odpověděly, že jejich děti byly zdravé a normálně se vyvíjely.

Signifikantní difference byly zjištěny při vyhodnocení údajů o mechanické antikoncepci (tab. 2) a prováděné terapii (tab. 6). Léčba sérií intravenózních pulzů po 1 g metylprednizolonu (MP) byla u podskupiny SLE žen s anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami signifikantně častější ($p < 0,01$) a obdobně tomu bylo i při vyhodnocení údajů o p.o. terapii cyklofosfamidem ($p < 0,05$).

DISKUSE

Výsledky šetření anti SSA-Ro 52 kDa protilátek v séru 60 SLE žen z regionu Východní Čechy umožňují zaujmout stanovisko k frekvenci tohoto znaku ve zkoumaném vzorku nemocných a k očekávanému výskytu LN. Analýzou jiného vzorku žen české populace (4) jsme upozornili na to, že u SLE žen je lze prokázat signifikantně častější než u žen se Sjögrenovým syndromem a zdravých kontrol. Pro porovnání s údaji z jiných regionů jsou k dispozici výsledky šetření protilátek anti SSA-Ro bez specifikace na úrovni protilátek anti SSA-Ro 52 kDa (např. z Atén a Ioanniny), která zhruba odpovídají našim nálezům (8).

Vydeme-li z předpokladu, že asi 5 % dětí SLE matek s anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami má LN (9), tak bychom mohli očekávat ve vlastní sestavě dvě taková pozorování. Nejistili jsme však ani jedno. Příčinou může být poměrně malý počet šetřených SLE žen a retrospektivní princip stu-

Tab. 1. Základní data o souboru.

Parametry věku (roky) u SLE žen	Anti SSA-Ro 52 kDa protilátky		
	pozitivní	negativní	celkově
první klinická manifestace			
– průměr	31,1	30,3	30,7
– rozmezí	12-62	16-78	12-78
stanovení diagnózy			
– průměr	36,2	34,1	35,2
– rozmezí	13-62	17-78	13-78
vyšetření v této studii			
– průměr	45,3	39,5	42,4
– rozmezí	24-72	17-78	17-78

Tab. 2. Hodnocení podle věku v době menarché, menopauzy, údajů dysmenorei a hormonální antikoncepci.

Parametry věku (roky) a antikoncepce u SLE žen	Anti SSA-Ro 52 kDa protilátky		
	pozitivní	negativní	celkově
Menarché			
– průměr	13,4	13,3	13,35
– rozmezí	11-17	11-16	11-17
Menopauza			
– průměr	43,2	43,9	43,6
– rozmezí	29-54	18-56	18-56
Nepravidelnosti menses (dočasné)	4	11	15
Antikoncepce hormonální			
– před onemocněním	4	6	10
– během onemocnění	1	1	2
– před a během onemocnění	5	7	12
– nikdy	22	26	48
Antikoncepce mechanická			
– před onemocněním	7	2	9
– během onemocnění	4	2	6
– před a během onemocnění	11*	4*	15
– nikdy	17	28	45

p<0,05

die. Na druhé straně má určitou výpovědnou hodnotu i skutečnost, že jsme nenašli v hodnocené sestavě SLE žen signifikantní rozdíl v žádném z parametrů reprodukční funkce mezi těmi, které byly v anti SSA-Ro 52 kDa protilátkách pozitivní, a těmi, které byly v tomto znaku negativní. Podporuje to hypotézu, že k expresi patogenity anti SSA-Ro 52 kDa protilátek jsou zapotřebí další permissivní vlivy. Jedním z nich je zřejmě současná přítomnost HLA-DRB1*03011 (2).

Některá pozorování séropozitivity anti SSA-Ro 52 kDa protilátek u matek dětských SLE probandů (7) nasvědčují tomu, že takový nálezn nemá význam jenom ve vztahu k riziku LN, ale také v dlouhodobé predikci. Vysoké hodnoty byly pozorovány zvláště u matek dětí s manifestací SLE ve věku do 10 let. Na okraj k této skutečnosti poznamenáváme, že ve zde hodnocené sestavě jsme neprokázali významný roz-

Tab. 3. Hodnocení podle počtu spontánních abortů.

Samovolné potraty u SLE žen	Anti SSA-Ro 52 kDa protilátky		
	pozitivní	negativní	celkově
před onemocněním			
0	19	29	48
1	6	4	10
2	1	0	1
3	0	0	0
4	1	0	1
1-4	8	4	12
během onemocnění			
0	27	33	60

Tab. 4. Hodnocení úspěšných těhotenství.

Porody* u SLE žen	Anti SSA-Ro 52 kDa protilátky		
	pozitivní	negativní	celkově
před onemocněním			
0	7	13	20
1	7	4	11
2	8	13	21
3	5	3	8
1-3	20	20	40
během onemocnění			
0	22	30	52
1	4	2	6
2	1	1	2
3	0	0	0
1-3	5	3	8

* vždy živé dítě

Tab. 5. Hodnocení podle porodní hmotnosti novorozenců.

Hmotnost novorozenců (g) SLE matek	Anti SSA-Ro 52 kDa protilátky		
	pozitivní	negativní	celkově
Porod před onemocněním			
– průměr	3339	3163	3255
– rozmezí	1750-4700	2100-4380	1750-4700
Porod během onemocnění			
– průměr	3160	3242	3210
– rozmezí	2800-3350	2930-3800	2800-3800

Tab. 6. Vyhodnocení údajů o prováděné terapii.

Imunomodulační terapie u SLE žen	Anti SSA-Ro 52 kDa protilátky		
	pozitivní	negativní	celkově
syntetická malarika	9	14	23
glukokortikoidy			
– tabl.	23	29	52
– IV pulzy 1 g MP*	13**	4**	17
cyklofosamid			
– tabl.	6*	1*	7
– IV pulzy 0,5-1,1 g	5	4	9
azathioprin	1	1	

* metylprednisolon, * p<0,05, ** p0,01.

díl mezi podskupinou anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami pozitivních a negativních SLE žen, pokud jde o věk v době prvních projevů nemoci nebo věk v době stanovení diagnózy podle kritérií ACR/1982 (tab. 1).

Za informační zisk považujeme výsledky statistické analýzy údajů z farmakologické anamnézy našich nemocných. Skutečnost, že anti SSA-Ro 52 kDa protilátkami pozitivní podskupina SLE žen měla v anamnéze signifikantně častěji intravenózní pulzní léčbu 1 g dávkami MP a léčbu cyklofosfamidem p.o. nepřímo nasvědčuje tomu, že šlo o těžší případy SLE. Pulzní léčbu 1 g dávkami MP provádíme standardizovaným způsobem od roku 1985, a to pouze u aktivní formy nemoci s útrobními projevy (6). Považujeme proto popsání pozorování za příspěvek do diskuse o možném významu stanovení anti SSA-Ro 52 kDa protilátek pro aktuální predikci prognostické závažnosti SLE.

LITERATURA

1. **Bunyon, J.P.:** Neonatal lupus and autoantibodies reactive with SSA-Ro-SSB/La. *Scand J Rheum*, 27, 1998, Suppl. 107, s. 23—30.
2. **Colombo, G., Brucato, A., Coluccio, E. a spol.:** DNA typing of maternal LA in congenital complete heart block. *Arthritis Rheum*, 42, 1999, s. 1757—1764.

3. **Dostál, C., Vencovský, J. a spol.:** Systémový lupus erythematosus. Praha, Medprint 1997, 239 s.
4. **Drahošová, M., Slezák, R., Hrnčíř, Z., Andrýs, C., Kopecký, O.:** Anti SSA-Ro 52 kDa and anti SSA-Ro 60 kDa antibodies in patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. 10th International Congress of Immunology, New Delhi November 1—6, 1998.
5. **Hardy, C.J., Palmer, B.P., Morton, S.J. a spol.:** Pregnancy outcome and family size in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Rheumatology*, 38, 1999, s. 559—563.
6. **Hrnčíř, Z.:** Pulzní léčba u revmatických chorob. S. 899—906. In: Rovenský J. a spol. (Eds.): *Reumatologie v teorii a praxi*. V. Martin, Osveta 1998.
7. **Lehman, T.J.A., Reichlin, M., Santer, T.J. a spol.:** Maternal antibodies to Ro(SS-A) are associated with body early onset of disease and male sex among children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 32, 1989, s. 1414—1420.
8. **Mavragani, C.P., Dafni, U.G., Tzioufas, A.G. a spol.:** Pregnancy outcome and anti-Ro/SSA in autoimmune disease: a retrospective cohort study. *Brit J Rheum*, 37, 1998, s. 740—745.
9. **Schur, P.H., Bermas, B.L.:** Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Up-to-date*, 7, 1999, s. 1—6.
10. **Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F. a spol.:** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25, 1982, s. 1271—1277.

Do redakce došlo 13.4.2000.

Adresa autora: Prof. MUDr. Z. Hrnčíř, DrSc., II. interní klinika Fakultní nemocnice, 500 05 Hradec Králové, Česká republika.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

FYZIOLOGIE A LÉČEBNÁ REHABILITACE MOTORIKY ČLOVĚKA

S. TROJAN, R. DRUGA, J. PFEIFFER, J. VOTAVA
Praha, Grada Publishing 1996, 1118 obrázků, 180 stránek.

Hned v úvodu při představování této knihy, kterou už určité mnozí naši čitatelé poznají, treba uvést, že vydavatelství právě tomuto dílu udelilo Cenu Grada '96 za odborný přínos a čitateľský ohlas. Kniha skúsených autorov na malom priestore poskytuje široký okruh základných a nadstavbových poznatkov z oblasti motoriky - regulácie, centrálnych mechanizmov jej riadenia. Vo všeobecnej časti autori charakterizujú pohybovú sústavu s klinického hľadiska (reflex, polyelektromyografia a ďalšie prístrojové metodiky). V špeciálnej časti sa venujú vybraným poruchám pohybovej sústavy - funkčné poruchy, centrálna paréza - spasticita, extrapyramídové syndrómy, mozočkový syndróm, vestibulo-

lárny syndróm, spinálna ataxia, paréza periférneho neurónu. Záver knihy tvorí kapitola venovaná liečebnej rehabilitácii detí s poruchou centrálného motoneurónu. V tejto časti sú obsiahnuté aj princípy a postupy Vojtovej metódy reflexnej lokomocie, metodika manželov Bobathových a metodika profesora Tardieu. Kniha je určená všetkým odborníkovi, ktorí sa vo svojej praxi stretávajú s uvedenými telesnými postihnutiami, ale aj priamo postihnutým osobám, ktoré môžu porozumieť podstate postihnutia a cielene zamerať svoju aktivitu pri rehabilitácii a kompenzácii handicapu.

M. BERNADIČ