

## PÔVODNÁ PRÁCA

VÝZNAM NEOPTERÍNU PRI SLEDOVANÍ AKTIVITY  
OCHORENIA U PACIENTOV SO SYSTÉMOVOU  
VASKULITÍDOU

R. STANČÍK, R. IŠTÓK, J. LUKÁČ

THE IMPORTANCE OF NEOPTERINE IN MONITORING  
DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC  
VASCULITISVýskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany  
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

## Súhrn

**Pozadie problému:** Pteridínový derivát neopterin je nepriamym ukazovateľom aktívácie bunkami sprostredkovanej imunitnej reakcie, ktorá má významnú úlohu aj pri zápalových reumatických ochoreniach. Predchádzajúce štúdie poukázali na koreláciu aktivity ochorenia pri niektorých systémových reumatických ochoreniach (SLE, RA, Wegenerova granulomatóza) s koncentráciou neopterinu.

**Cieľ:** V práci sme sa zamerali na určenie neopterinu v moči u pacientov s rôznymi primárnymi systémovými vaskulitidami a na porovnanie týchto hodnôt s aktivitou ochorenia podľa Birmingham Vasculitis Activity Score. Súčasne sme sledovali aj hodnoty neopterinu v závislosti od dlhodobej imunosupresívnej liečby.

**Výsledky:** Zistili sme signifikantne zvýšené hodnoty neopterinu v súbore pacientov s vaskulitídou, ako aj koreláciu týchto hodnôt s aktivitou ochorenia. U sledovanej pacientky s Henochovou—Schönleinovou purpurou sme zaznamenali aj pokles koncentrácie neopterinu pri dlhodobej kombinovanej liečbe prednizónom a cyklosporínom A.

**Záver:** Výsledky našej práce ukazujú, že aj napriek určitým nevýhodám (nízka špecifickosť) sa táto metóda vďaka svojej vysokej senzitivite a neinvazívnosti môže stať užitočným pomocníkom pri monitorovaní pacientov s vaskulitídou a pri sledovaní účinnosti cytostatickej liečby.

**Kľúčové slová:** vaskulitída, neopterin, terapia.

## Summary

**Background:** The pteridine derivatives, neopterin, is an indirect indicator of cell-mediated immune response, which plays an important role in inflammatory rheumatic diseases. Previous studies pointed towards a correlation of disease activity in some systemic rheumatic diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Wegener's granulomatosis) with neopterin concentration.

**Objective:** In this study we concentrated on the determination of neopterin in the urine of patients with primary systemic vasculitides and compared these values with disease activity according to Birmingham Vasculitis Activity Score. At the same time we monitored the values of neopterin in relation to long-term immunosuppressive therapy.

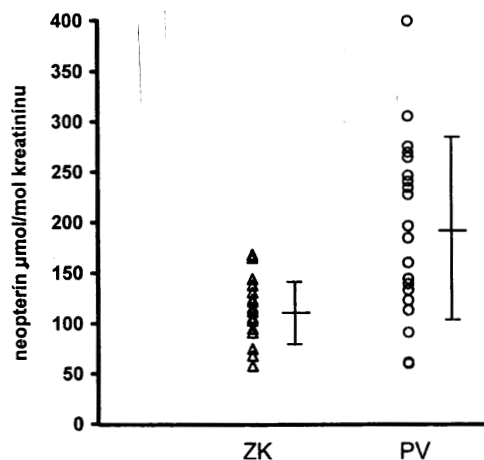
**Results:** We discovered significantly increased values of neopterin in the group of patients with vasculitis as well as a correlation of these values with disease activity. In a monitored female patient with Henoch—Schönlein purpura, a decrease in neopterin concentration over long-term combined prednisone/cyclosporine A therapy was observed.

**Conclusions:** The results of our work indicate that in spite of certain disadvantages (low specificity) this method may, due to its high sensitivity and non-invasive character, become a useful help in monitoring patients with vasculitis and in following the efficacy of cytostatic therapy.

**Key words:** vasculitides, neopterin, therapy.

Neopterin je pteridínový derivát (2-amino-4-hydroxy-/erythro-1',2',3'-trihydroxypropyl'-pteridín), ktorý prvýkrát izolovali roku 1963 z materskej kašičky. O 20 rokov neskôr štúdie *in vitro* preukázali, že ľudské monocyto-makro-

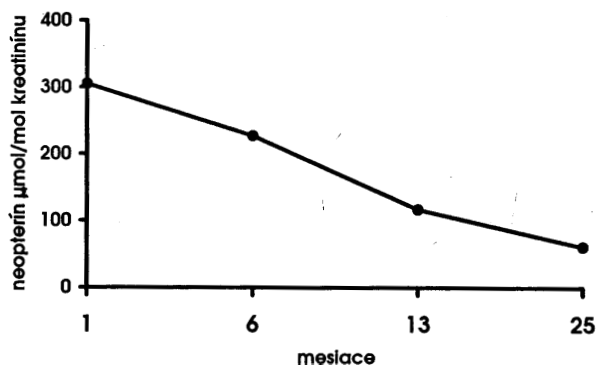
fágové bunky produkujú neopterin po stimulácii interferónom gama, lymfokínom uvoľňovaným z aktivovaných lymfocytov T (2, 6, 7, 12, 15). Produkcia neopterinu takto nepriamo odráža aktiváciu bunkami sprostredkovanej



Obr. 1. Koncentrácia neopterinu (priemer $\pm$ SD) v moči u pacientov s primárnou systémovou vaskulitídou (PV) a u zdravých kontrol (ZK).

Tab. 1. Hodnoty neopterinu u pacientov s rôznymi formami primárnej systémovej vaskulitídy.

Typ vaskulitídy	Počet pacientov	Koncentrácia neopterinu v moči v $\mu\text{mol/mol}$ kreatinínu (priemerná hodnota, rozpätie)
Henochova—Schönleinova purpura	5	221,6 (61,2-399,4)
Takayasuova arteritída	5	161,4 (91,2-275,6)
arteritis temporalis	1	160,8
m. Bürger	1	240,1
polyarteritis nodosa	2	255,0 (246,5-264,7)
nediferencované formy	6	170,2 (60,3-269,2)



Obr. 2. Vplyv dlhodobej liečby cyklosporínom A + cyklofosfamídom na koncentráciu neopterinu v moči u pacientky s Henochovou—Schönleinovou purpurou.

imunitnej reakcie, ktorá má významnú úlohu aj pri zápalových reumatických ochoreniach.

Už prvé štúdie roku 1986 potvrdili, že koncentrácia neopterinu je významne zvýšená v moči pacientov s reuma-

toidnou artritídou (RA) (13). Neskôr sa zistila aj korelácia medzi koncentráciou neopterinu v synoviálnom výpotku a aktivitou ochorenia u pacientov s RA meranou podľa Ritchieovej indexu anémie a sedimentácie erytrocytov (9). Anglickí autori vo svojej práci z roku 1994 zistili u pacientov so systémovým lupus erythematosus významnú koreláciu medzi koncentráciou neopterinu v moči a aktivitou ochorenia meranou podľa indexu BILAG (9). Podobná korelácia sa zistila neskôr aj u pacientov s Wegenerovou granulomatózou, ktorá patrí do skupiny systémových vaskulitíd (11).

Vychádzajúc z týchto poznatkov sme sa v našej práci zamerali na určenie neopterinu ako možného indikátora aktivity ochorenia pri rôznych systémových primárnych vaskulitídach a sledovanie jeho koncentrácie v závislosti od imunosupresívnej liečby.

## MATERIÁL A METÓDY

Súbor tvorilo 20 pacientov (16 žien, 4 muži) priemerného veku 42,5 roka (rozpätie 30—77 rokov) s rôznymi formami primárnej vaskulitídy: 5 Henochova—Schönleinova purpura, 5 Takayasuova arteritída, 2 polyarteritis nodosa, 1 arteritis temporalis, 1 morbus Bürger, 6 nediferencované formy vaskulitídy. Diagnózu sme určili podľa klinických kritérií a vo väčšine prípadov aj podľa histopatologických kritérií. Kontrolný súbor tvorilo 20 zdravých osôb (10 žien, 10 mužov) priemerného veku 37,4 roka (rozpätie 19—56 rokov). Aktivitu ochorenia sme určovali podľa indexu BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score). 15 pacientov malo v čase sledovania zavedenú imunosupresívnu liečbu — 8 pacientov monoterapiu prednizónom v dávke 15—30 mg/deň, 1 pacientka užívala prednizón vo vyšších dávkach (50 mg/deň), 1 pacient D-penicilamín v dávke 300 mg/deň, 1 pacient dostával cyklosporín A v dávke 2 mg/kg hmotnosti, ďalší 2 pacienti mali kombinovanú liečbu prednizón (7,5 mg/deň) + cyklofosfamid (50 mg/deň), 2 pacienti kombináciu cyklofosfamid (25 mg/deň) + cyklosporín A (2 mg/kg/deň) a 1 pacient kombináciu prednizón (20 mg/deň) + cyklosporín A (3 mg/kg/deň). 4 pacienti užívali len nesteroidové antireumatiká.

Hladiny neopterinu sa určovali metódou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) v ranej vzorke moču a vyjadrovali sa v  $\mu\text{mol}$  neopterinu/mol kreatinínu (1).

Pri štatistickom spracovaní sme použili opisnú štatistiku, Wilcoxonov neparametrický test a Spearmanov korelačný koeficient.

## VÝSLEDKY

Koncentrácia neopterinu v moči bola významne zvýšená u pacientov s vaskulitídou v porovnaní so zdravou

kontrolou,  $p < 0,05$  (obr. 1). Priemerná hodnota neopterinu v súbore pacientov je  $19,15 \pm 80 \mu\text{mol/mol}$  kreatinínu (priemer  $\pm$  SD, rozpätie  $60,3$ — $399,4 \mu\text{mol/mol}$  kreatinínu). Medzi jednotlivými formami vaskulitíd sa nezistili výraznejšie rozdiely v koncentrácii neopterinu, aj keď vzhľadom na malý počet pacientov sa tento parameter nedal štatisticky hodnotiť (tab. 1). V kontrolnom súbore bola hodnota neopterinu  $112,2 \pm 30,3 \mu\text{mol/mol}$  kreatinínu (rozpätie  $58,3$ — $168,2 \mu\text{mol/mol}$  kreatinínu).

Preukázala sa významná korelácia medzi aktivitou choroby podľa BVAS a koncentráciou neopterinu ( $r_s = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ).

Koncentrácia neopterinu u pacientky s Henochovou—Schönleinovou purpurou sa výrazne znižovala paralelne s poklesom aktivity choroby vyjadrenej hodnotami BVAS. V priebehu dvoch rokov klesla pri kombinovanej liečbe cyklosporínom A ( $2 \text{ mg/kg/deň}$ ) (Consupren, Galena, ČR) a cyklofosfamidom ( $25 \text{ mg/deň}$ ) hodnota neopterinu postupne z  $305,0 \mu\text{mol/mol}$  na  $61,2 \mu\text{mol/mol}$  kreatinínu (obr. 2).

## DISKUSIA

Zvýšená produkcia neopterinu nie je charakteristická iba pre vaskulitídu a iné systémové ochorenia spojiva, ale znamenala sa aj pri ďalších ochoreniach, kde sa v patogenéze uplatňuje bunkami sprostredkovaná imunitná reakcia, ako sú vírusové a protozoárne infekcie, psoriáza, AIDS, niektoré typy malígnych nádorov (1, 4, 5, 8, 14). Väčšina našich pacientov mala v čase sledovania zavedenú monoterapiu i kombinovanú imunosupresívnu terapiu, ktorá môže tiež ovplyvniť aktuálne hodnoty neopterinu. Ako ukazujú naše výsledky, aj napriek tomu sa potvrdila korelácia medzi aktivitou choroby a koncentráciou neopterinu. Pozoruhodný je plynulý pokles produkcie neopterinu u pacientky s Henochovou—Schönleinovou purpurou s kombinovanou liečbou cyklofosfamidom a cyklosporínom A spojený s poklesom aktivity ochorenia. Zdá sa, že v takomto prípade môže byť neopterin jedným z ukazovateľov účinnosti imunosupresívnej liečby.

Výsledky našej práce naznačujú, že meranie neopterinu v moči sa môže vďaka svojej vysokej senzitivite uplatniť ako užitočná, neinvazívna metóda pri monitorovaní nielen u pacientov s Wegenerovou granulomatózou, ale aj pri iných typoch primárnych systémových vaskulitíd. V budúcnosti by sme sa chceli zamerať na porovnanie tejto metódy s inými dosiaľ známymi biochemickými ukazovateľmi pri vaskulitídach.

## LITERATÚRA

- Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Wachter, H.:** Automated routine estimation of neopterin in human urine by HPLC on reversed phase. *Biochemical and clinical aspects of pteridines*. Vol. 1. Berlin—New York, Walter de Gruyter Co. 1982.
- Fuchs, D., Weiss, G., Wachter, H.:** Neopterin, *Biochemistry and Clinical Use as a Marker for Cellular Immune Reactions*. *Int Arch Allergy Immunol*, 101, 1993, s. 1—6.
- Hannonen, P., Tikanoja, S., Hakola, M., Mottonen, T., Viinikka, L., Oka, M.:** Urinary Neopterin Index as a Measure of Rheumatoid Activity. *Scand J Rheum*, 15, 1996, s. 148—152.
- Harland, C.C., Whitaker, R.P., Barron, J.I., Holden, C.A.:** Increased urine neopterin levels in psoriasis. *Brit J Dermatol*, 127, 1992, s. 453—457.
- Hausen, A., Fuchs, D., Grünwald, K., Huber, H., König, K., Wachter, H.:** Urinary neopterin in the assessment of lymphoid and myeloid neoplasia and neopterin levels in hemolytic anemia and benign monoclonal gammopathy. *Clin Biochem*, 15, 1982, s. 34—37.
- Huber, C., Fuchs, D., Hausen, A., Margreiter, R., Reibnegger, G., Wachter, H.:** Pteridines as a new marker to detect human T cells activated by allogeneic or modified self major histocompatibility complex (MHC) determinants. *J Immunol*, 130, 1983, s. 1047—1050.
- Huber, C. et al.:** Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J exp Med*, 160, 1984, s. 310—316.
- Kern, P., Rokos, H., Dietrich, M.:** Raised serum neopterin levels and imbalances of T-lymphocyte subsets in viral diseases, acquired immunodeficiency and related lymphadenopathy syndromes. *Biomed Pharmacother*, 38, 1984 s. 407—411.
- Krause, A., Protz, H., Goebel, K.M.:** Correlation between synovial neopterin and inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 48, 1989, s. 636—640.
- Lim, K.L., Muir, K., Powell, R.J.:** Urine neopterin: a new parameter for serial monitoring of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 53, 1994, s. 743—748.
- Nassonov, E., Samsonov, M., Beketova, T., Semenkova, L., Wachter, H., Fuchs, D.:** Serum neopterin concentrations in Wegener's granulomatosis correlate with vasculitis activity. *Clin exp Rheum*, 13, 1995, s. 353—356.
- Nathan, C.F.:** Peroxide and pteridine: A hypothesis of the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon-gamma. S. 125—143. In: Gresser, J. (Ed.): *Interferon 7*. London, Academic Press 1986.
- Reibnegger, G., Egg, D., Fuchs, D., Guenther, R., Hausen, A., Werner, E.R., Wachter, H.:** Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arth Rheum*, 29, 1986, s. 1063—1070.
- Reibnegger, G., Boonpucknavig, V., Fuchs, D., Hausen, A., Schmutzhard, E., Wachter, H.:** Urinary neopterin is elevated in patients with malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 78, 1984, s. 545—546.
- Wachter, H., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Werner, E.R.:** Neopterin as a marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem*, 27, 1989, s. 81.

Do redakcie došlo 14.4.1997.

Adresa autora: MUDr. R. Stančík, VÚRCH, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.

---

*RECENZIA*

---

**GASTROPATIE VYVOLANÁ NESTEROIDOVÝMI  
ANTIREVMATIKAMI**

I. RYBÁR

Martin, Osveta 1997, 177 strán

V současné době můžeme konstatovat zahlcení farmaceutického trhu antirevmatiky. Zvláště nesteroidní antirevmatika (NSA) patří k nejrozšířenější a nejčastěji používané skupině léků vůbec. Je tomu tak zejména pro jejich účinek analgetický, antiflogistický a antipyretický. Reklama z komerčních důvodů zdůrazňuje pochopitelně jejich příznivé léčebné efekty. Je však nezbytně nutné znát i nežádoucí a vedlejší účinky medikamentózní léčby vůbec a antirevmatik zvláště. Doc. Rybár upozorňuje zejména na závažné komplikace, jako jsou krvácení, perforace a stenózy v horní části zažívacího ústrojí. Všimá si však i komplikací renálních, hematologických, dermatologických a neurologických.

Pokud se gastroenteropatie týče, autor analyzuje predispoziční faktory takových komplikací (např. věk, pohlaví, životospráva, infekce *Helicobacter pylori*, polymorbidita, léčebná polypragmatie a jiné). Uvažuje o možných patofyziologických a patogenetických procesech, aby prakticky poradil, jak do nich léčebně zasáhnout (např. otázka slizničních agresivních a ochranných faktorů, prostaglandiny).

Důležitá a zajímavá je kapitola o prevenci gastroenteropatie vyvolané NSA. Zásadní význam má zevrubné vyšetření nemocného před zahájením léčby. Mimo jiné se tak předejde při hodnocení terapeutického efektu sofistikovanému "post hoc — propter hoc". Autor právem zdůrazňuje komplexní péči o revmatika. V jejím rámci připisuje prioritní význam životosprávě, životnímu stylu, duševní hygieně a pohodě vůbec.

Doc. Rybár je zkušený internista—revmatolog. Systematicky se zabývá vztahem revmatologie a gastroenterologie. Kooperace zpřízněných oborů nabývá na aktuálnosti při tržních vztazích, které se nevyhýbají ani medicíně. Účinná spolupráce předpokládá vzájemnost a systematickosti, která se musí prolínat oběma obory. Konkurenčnost aktivit jednotlivých disciplín se totiž někdy může dostávat do protikladu s postulátem efektivní mezioborové kooperace. Pochopitelně ke škodě nemocného.

Kniha je adresována především revmatologům, gastroenterologům, internistům a praktickým lékařům. Užitek z ní bude mít též zejména klinický farmakolog i farmaceut.

M. VYKYDAL