

IMMUNOLOGICAL AND IMMUNOGENETICAL ASPECTS OF AUTOIMMUNE DISEASES

BUC M

IMUNOLOGICKÉ A IMUNOGENETICKÉ ASPEKTY AUTOIMUNITNÝCH CHORÔB

The primary property of the immune system is its ability to distinguish the organism's own substances from foreign bodies, to tolerate the former and to eliminate the latter. However, the immune reactions, in some cases, turn against own structures and when exceeding a particular threshold and duration, they begin to damage the tissues and organs causing autoimmune diseases.

Základnou vlastnosťou imunitného systému je jeho schopnosť rozlíšiť vlastné od nevlastného, vlastné tolerovať a cudzie likvidovať. V niektorých prípadoch však imunitné reakcie sa obracajú proti vlastným štruktúram a ak presiahnu určitý prah a dĺžku trvania dôjde k poškodzovaniu tkanív a orgánov a vznikajú autoimunitné choroby.

Autoimunitné choroby majú genetický základ. Svedčia o tom skúsenosti lekárov, že tieto majú tendenciu kumulovať sa v rodinách. Ak má niekto v rodine nejakú autoimunitnú chorobu, dá sa zistiť, že niektorý z príslušníkov rozšírenej rodiny mal takú istú alebo nejakú inú autoimunitnú chorobu. Druhým dôkazom o genetickej predispozícii k autoimunitnej chorobe je nález konkordantnosti výskytu danej autoimunitnej choroby u jednovaječných dvojčiat. Hádám najvýraznejšie je to pri celiakii, kde je to až 70 %. Teoreticky by sme však očakávali 100 %, veď sa zhodujú vo všetkých génoch. Keďže to tak nie je, poukazuje to na to, že gény vnímavosti k autoimunitnej chorobe nie sú úplne penetrantné, a na fenotypový prejav (t.j. klinické rozvinutie) treba environmentálne faktory. Rodinné štúdie súčasne odhalili polygénový charakter autoimunitných chorôb. Medzi predispozičnými gémi najvýznamnejšiu úlohu majú gény hlavného histokompatibilného komplexu človeka — HLA.

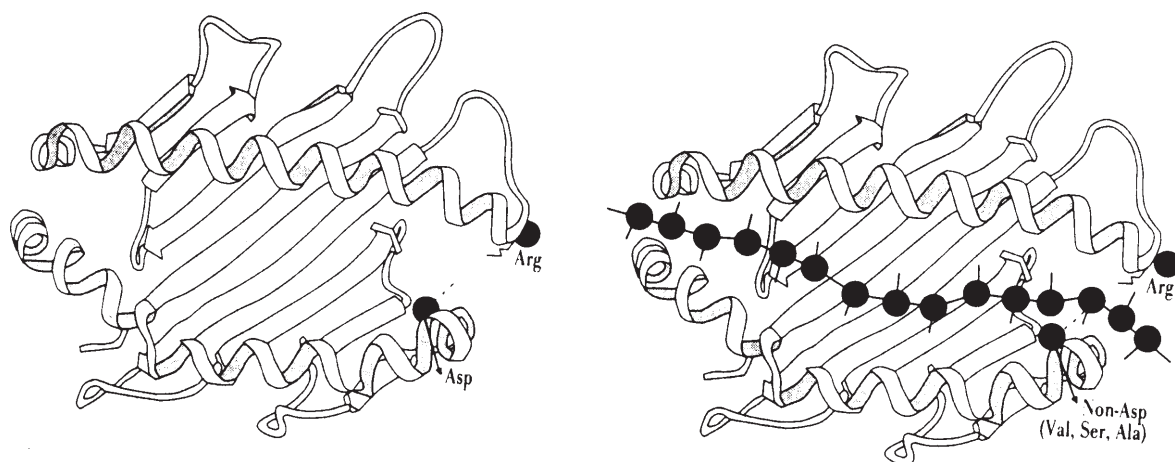
Príčinný vzťah medzi autoimunitnými chorobami a HLA-antigénmi vyplýva z biologickej funkcie HLA-systému. Jeho génové produkty sa zúčastňujú na regulácii imunitnej odpovede pri prezentácii antigénu, pri kooperácii buniek imunitného systému a pri indukcii tolerancie. Asociácia HLA-antigénov s chorobami je zákonným odrazom ich biologickej funkcie. Súčasný poznatky poukazujú na to, že HLA-antigény prezentujú autoreaktívnym T-lymfocytom patognomické peptidy pochádzajúce z nejakého antigénu mikroorganizmu, pričom tento peptid sa podobá peptidu, ktorý pochádza z autoantigénu. Ide fenomén molekulového mimikri. Ako príklad možno uviesť *diabetes mellitus* prvého typu (závislý od inzulínu) (DM-1). Jedným z autoantigénov je aj dekarboxyláza kyseliny glutámovej s $M_r=65\ 000$ (GAD65). antigén HLA-DQ8, ktorý je s DM-1 asociovaný, viaže peptid pochádzajúci z GAD65 (...NMYAMMIARFKMFPEVKEK...). Podobný peptid (...IARFKMFPEVKEK...) sa však do žliabku HLA-DQ8-molekúl môže nadviazať aj z proteínu p2C, ktorý patrí cytomegalovírusu, ktorý sa dáva do súvislosti s možnou indukciou DM-1. Predstava je asi taká, že prvotná infekcia CMV, ktorá spôsobí inzultiditu, indukuje fyziologickú imunitnú odpoveď, pri kto-

rej sa zúčastňujú ako prezentačné molekuly antigény HLA-DQ8 a prezentujú peptid z proteínu p52. Vzniknutá imunitná odpoveď spôsobuje, že táto pôvodne namierená proti CMV sa obracia proti β -bunkám Langerhansových ostrovčekov. Príčina je v tom, že počas zápalového procesu a imunitnej odpovede vznikajú cytokíny, najmä interferón gama (IFN-gama) a faktor nekrotizujúci nádory (TNF), ktoré indukujú expresiu HLA-antigénov druhej triedy, ktoré tam dovtedy neboli (za fyziologických podmienok tieto exprimujú iba bunky prezentujúce antigén, ako sú napr. makrofágy a dendritové bunky) a keďže prezentujú peptid z GAD65, imunitné procesy sa presunú na toto miesto a dôjde k postupnej deštrukcii terčových β -buniek Langerhansových ostrovčekov. Deštrukciou tkaniva dochádza k postupnému objavovaniu sa ďalších autoantigénov a k rozšíreniu spektra autoimunitnej odpovede. Takto pôvodná klon buniek, ktorý celý tento proces vyvolal, môže byť prekryt aktivitou iných klonov a navyše, pretože ide dlhotrvajúci, viacročný proces, stráca sa aj priama súvislosť medzi infekciou a autoimunitnou chorobou.

Podobné procesy sa predpokladajú aj pri iných autoimunitných chorobách, aj keď ešte do detailov nepoznáme iniciačný(é) faktor(y). Napokon aj pri samom DM-1 nemožno všetky autoimunitné procesy pripísať iba CMV, napr. do súvislosti sa dáva aj vírus rubeoly, resp. iné mikroorganizmy či environmentálne faktory. Pri súčasnom explozívnom náraste poznatkov však možno očakávať, že v krátkej budúcnosti sa molekulová podstata týchto dejov objasní.

Známa je aj skutočnosť, že HLA-antigény nielen predisponujú k vzniku nejakej autoimunitnej choroby, ale naopak, môžu byť aj protektívne, alebo aspoň neutrálne. Ako príklad opäť uveďme DM-1. Tu je protektívnym antigénom HLA-DQ2 a neutrálnym napr. HLA-DQ7. Antigény DQ8 (predispozičný) a DQ7 (neutrálny) sa od seba líšia iba v 4 aminokyselínových jednotkách. Jedna z nich je v 57. pozícii β -reťazca. V HLA-DQ7 je na tomto mieste kyselina asparágová, ktorá kovalentnou väzbou s arginínom v 52. pozícii v protil'ahlom α -reťazci uzatvára žliabok a patognomický peptid sa sem nemôže nadviazať. Naproti tomu pri HLA-DQ8 je v 57. pozícii nepolárna aminokyselínová jednotka (valín, serín alebo alanín), ktorá s protil'ahlým arginínom kovalentnú väzbu nemôže vytvárať a väzbe patognomického procesu už nestojí nič v ceste (obr. 1).

Prezentáciu (auto)antigénu sa aktivujú T-pomocné lymfocyty, ich Th1-subpopulácia. Preferenčná aktivácia Th1 a nie Th2 buniek je pravdepodobne podmienená charakterom antigénu a cytokínovým mikroprostredím, v ktorom sa lokálna imunitná odpoveď odohráva. Aktivované Th1-lymfocyty prostredníctvom cytokínov, ktoré po aktivácii začínajú produkovať, zapájajú do imunitných dejov efektorové bunky, ktoré napokon terčové bunky zničia. Z cytokínov ide predovšetkým o interleukín 2 (IL-2), IFN-gama, TNF. IL-2 a IFN-gama aktivujú cytotoxické T-lymfocyty, ktoré svojimi cídnymi mechanizmami (perforíny, granzýmy) deštruujú terčové bunky. TNF samotný tiež spôsobuje zánik terčových buniek, a to indukciou programovanej smrti buniek — apoptózou. Na ničenie terčových buniek sa zúčastňujú aj aktivované makrofágy, a to svojimi intermediárnymi rektívnymi produktmi kyslíka či dusíka.



Obr. 1. Pri HLA-DQ8 je v 57. pozícii nepolárna aminokyselínová jednotka (valín, serín alebo alanín), ktorá s protíľahlým arginínom kovalentnú väzbu nemôže vytvárať.

Spoznanie autoimunitných procesov mení aj náš prístup k terapii. Od antiflogistických a imunosupresívnych liečiv sa pristupuje k špecifickej imunoterapii, a to prostredníctvom peptidov. Vychádza sa pritom z možnosti vytesnenia patognomického peptidu zo žliabka HLA-molekúl, ktoré ho prezentujú autoreaktívnym T-lymfocytom. Ak sa patognomický peptid nahradí jeho ekvivalentom, ktorý sa síce do žliabka HLA-molekúl naviaže, ale pre zmenenú štruktúru ho antigénový receptor T-lymfocytov nerozpozná, autoimunitné procesy sa zastavia. Na tomto princípe prebiehajú klinické skúšky liečby *sclerosis multiplex (SM)*, kde sa chorým podáva polymér zložený z alanínu, glutámovej kyseliny, lyzínu a tyrozínu (preparát Copaxone). Predbežné výsledky ukazujú, že tento preparát je minimálne taký účinný ako doterajšia terapia interferónom-beta (IFN- β). Ak by sa tieto výsledky potvrdili, bol by to zásadný prelom v liečbe SM, pretože ekonomické náklady na liečbu kopolymérom sú oveľa nižšie ako na liečbu IFN- β .

Z poznania imunitných procesov, ktoré sa zúčastňujú na imunopatologických reakciách, tiež vyplynul určitý iný terapeutický prístup ako doteraz. Zistilo sa napríklad, že pri rozvoji patologického procesu pri reumatoidnej artritíde a m. Crohn má veľmi významnú úlohu TNF, čo podnietilo vývoj terapeutických neutralizačných monoklonových protilátok anti-TNF (preparát Remicade). Ich používanie v klinickej praxi pri lečbe pacientov s uvedenými diagnózami v minulom roku už povolil Ústav pre kontrolu liečiv v USA a určite zakrátko sa tento postup ujme aj v iných krajinách.

Poznanie predispozície k možnému vývoju určitej autoimunitnej choroby umožňuje aj určité preventívne zásahy. Napr. v rodinách, kde sa vyskytuje DM-1, možno zistiť, či daný jedinec nesie predispozičné HLA-gény, resp. HLA-antigény. V pozitívnom prípade možno u takéhoto jedinca pristúpiť k perorálnemu podávaniu inzulínu. Aj keby sa týmto nezabránilo vzniku choroby, možno by sa oddialil jej začiatok. Racionálne zdôvodnenie tohto postupu vychádza z poznatkov, že perorálna aplikácia antigénu neindukuje imunitnú odpoveď, ale naopak toleranciu. V súčasnosti už prebiehajú klinické skúšky, ktoré prinesú odpoveď na opodstatnenosť takéhoto postupu.*

*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov dňa 18.10.1999. Zapísal doc. MUDr. M. Bernadič, CSc.

Literatúra

- Bradley J., McCluskey J.: Clinical Immunology. Oxford, New York, Melbourne 1997, 572 s.
 Buc M.: Klinická imunológia. Bratislava, Veda 1997, 383 s.
 Rich R.R.(Ed.): Clinical immunology. Principles and practice. Vol. I. and II. St. Louis, Boston, New York, Philadelphia, London, Sydney, Tokyo. Mosby 1996, 2228 s.

Imunologický ústav LFUK v Bratislave

Correspondence to: Prof. MUDr. M. Buc, DrSc., e-mail: buc@fmed.uniba.sk

RALOXIFEN THERAPY OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

FEDELESOVA V, CHYLOVA K, DZURIK
 RLIEČBA POSTENOPAUZÁLNEJ OSTEOPORÓZY
 RALOXIFENOM

The authors present the results of the international multicentric clinical study (MORE – The Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation) of postmenopausal osteoporosis by raloxifen, participated by the authors. The evaluation of MORE indicated that raloxifen represents another further significant possibility of the treatment of postmenopausal osteoporosis by increasing bone density of vertebrae and femoral neck, and reducing the risk of vertebral fractures.

Autori prezentujú výsledky medzinárodnej, multicentrickej klinickej štúdie liečby postmenopauzálny osteoporózy ralo-xifenom, štúdia MORE (The Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation), na ktorej sa zúčastnilo aj ich pracovisko. Po vyhodnotení štúdie MORE sa ukázalo, že ralo-xifen je ďalšou významnou možnosťou liečby postmenopauzálny osteoporózy (zvyšuje kostnú densitu stavcov a krčka femoru a redukuje riziko zlomenín stavcov).

Tab. 1. Klasifikácia aktívnych látok estrogénového receptora na podklade ich in vivo profilových látok.

Miesto	Čisté agonisty	Selektívne modulátory ER		
		I. generácia	II. generácia	Estrogény
kosť	antagonista	agonista	agonista	agonista
metabolizmus cholesterolu	?	agonista ?	agonista	agonista
uterus	antagonista	parciálny agonista	antagonista	agonista
prsník	antagonista	antagonista	antagonista	agonista
Prototypová zložka	ICI-164384	tamoxifen	raloxifen	17 β -estradiol

Raloxifen je selektívny modulátor estrogénových receptorov (SERM). SERM sú skupinou štruktúrne odlišných komponentov, ktoré sú odlišné od estrogénov svojou schopnosťou pôsobiť na estrogénový receptor ako agonisty alebo antagonisty v závislosti od cieľového tkaniva a hormonálneho prostredia. Raloxifen pôsobí agonisticky na kostné tkanivo a sérové lipidy a ako antagonist na maternicu a prsníky (tab. 1).

Materiál a metóda

NA štúdiu sa zúčastnilo 7705 postmenopauzálnych žien, ktoré mali osteoporózu podľa WHO kritérií. Ženy po randomizácii dostávali raloxifen denne v dávke 60 mg alebo 120 mg alebo placebo. Všetky ženy boli denne suplementované kalciom a cholekalciferolom.

Hlavným cieľom štúdie bolo vyhodnotiť incidencia nových zlomenín stavcov, ktoré sa vyhodnocovali röntgenologicky (RTG) v 24. a 36. mesiaci od začatia liečby a kostnú densitu (BMD), ktorá bola vyhodnotená ročne duálnou röntgenovou absorpciometriou.

Výsledky

Po 36 mesiacoch bolo vyhodnotených 6828 žien a 503 (7,4 %) malo zistenú najmenej 1 fraktúru stavca. Z týchto žien, ktoré mali zistenú novú fraktúru stavca, 10,1 % užívalo placebo, 6,6 % užívalo raloxifen v dávke 60 mg denne a 5,4 % raloxifen v dávke 120 mg denne. Riziko incidence novej fraktúry sa znížilo v oboch skupinách žien užívajúcich raloxifen (skupina užívajúca raloxifen v dávke 60 mg: relatívne riziko (RR) 0,7; 95 % konfidčný interval (CI) 0,5–0,8; skupina užívajúca denne 120 mg raloxifenu: (RR 0,5; 95 % CI 0,4–0,7). Frekvencia zlomenín stavcov sa znížila v oboch skupinách žien, ktoré mali alebo nemali osteoporotickú zlomeninu stavca pri vstupe do štúdie. Riziko nevertebrálnych zlomenín u žien užívajúcich raloxifen alebo placebo nebolo signifikantne rozdielne (RR 0,9; 95 % CI 0,8–1). Ženám užívajúcim raloxifen sa zvýšilo BMD v porovnaní so ženami na placebe: BMD krčka femoru o 2,1 % (60 mg raloxifen) a 2,4 % (120 mg raloxifen), BMD stavcov chrbtice o 2,6 % (60 mg raloxifen) a 2,7 % (120 mg raloxifen) $p < 0,0001$ pre všetky porovnávania.

Záver

Ženy užívajúce raloxifen mali zvýšené riziko žilových tromboembolických príhod v porovnaní s placebovou skupinou (RR

3,1 %; 95 % CI 1,5–6,2). Raloxifen na rozdiel od hormonálnej substituicnej terapie nespôsobil vaginálne krvácania, ani bolesť prsníkov a významne znížil incidencia karcinómu prsníka.

Raloxifen po vyhodnotení štúdie MORE je ďalšou významnou možnosťou liečby postmenopauzálny osteoporózy. Raloxifen u žien s postmenopauzálnou osteoporózou zvyšuje kostnú densitu stavcov a krčka femoru a redukuje riziko zlomenín stavcov*.

*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov dňa 29.11.1999. Zapísal doc. MUDr. M. Bernadič, CSc.

Literatúra

Ettinger B. et al.: Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteoporosis treated with Raloxifene. J. Amer. Med. Ass., 282, 1999, č. 7, s. 637–645.

Klinika farmakoterapie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny a FNŠP akademika L. Déryera v Bratislave

Correspondence to: Prof. MUDr. R. Dzúrik, DrSc., e-mail: dzurik@upkm.sk

NEW TRENDS IN PATHOGENESIS OF PSORIASIS

SVECOVA D

NOVÉ POZNATKY V PATOGENÉZE PSORIÁZY

Psoriasis is currently considered to be an inflammatory disease of the skin mediated by T-lymphocytes. The key role in the pathogenesis of psoriasis is played by IL-8 which together with INF-gamma have a mitogenic effect on keratinocytes and trigger their hyperproliferation and activation of neutrophilic leucocytes as well as the inflammatory reaction. The skin afflicted with psoriatic lesions contains 100-times increased expression of active IL-8. Its most significant source is probably represented by keratinocytes, but it is produced also by endothelial cells, fibroblasts, T-lymphocytes, polymorphonuclear leucocytes, fibroblasts, Langerhans cells, macrophages. The revealed pathogenetic coincidences render new prospective possibilities in the treatment of psoriasis.

Psoriáza sa dnes považuje za T-bunkami sprostredkované zápalové ochorenie predovšetkým kože. Kľúčovú úlohu v patogeneze psoriázy má IL-8, ktorý spoločne s INF-gama pôsobí mitogénne na keratinocyty a spúšťa ich hyperproliferáciu a aktiváciu neutrofilných leukocytov a tiež zápalovú reakciu. V psoriatickej lézovej koži je viac ako 100-násobne zvýšená expresia aktívneho IL-8. Jeho najdôležitejším zdrojom sú pravdepodobne keratinocyty, no tvoria ho aj endotelové bunky, T-bunky, polymorfonukleárne leukocyty, fibroblasty, Langerhansove bunky, makrofágy. Odhalenie patogenetických súvislostí psoriázy odkrýva nové perspektívne možnosti liečby toho ochorenia.

Genetická báza psoriasis vulgaris je všeobecne dobre známa. U niektorých pacientov s psoriatickým genotypom sa nikdy nemanifestuje ochorenie, u iných môže fenotypová expresia variovať od klinicky mierneho postihnutia až po rozsiahle kožné ochorenie s artritídou. Podľa vrcholu nástupu klinických prejavov ochorenia a v závislosti od veku pacientov sa ochorenie delí na dva typy. Typ I. má vrchol manifestácie medzi 16. až 22. rokom života so silným rodovým postihnutím a s vysokou incidenciou HLA markerov (85,3 %). Typ II s vrcholom manifestácie medzi 57.-60.

rokom života sa spája s minimálnym, resp. žiadnym rodovým postihnutím a nízkou incidenciou HLA markerov (14,7 %). Špeciálne gény, ktoré by prenášali toto ochorenie sa zatiaľ nepotvrdili. Manifestácia ochorenia závisí od spúšťačov klinického fenotypu. Známymi spúšťačmi vonkajšieho prostredia sú fyzikálne, chemické a UV poškodenie. Ochorenie môže byť spustené aj psychickým stresom. V tomto prípade majú dôležitú úlohu neuropeptidy, najmä substancia P, ktorá sa uvoľňuje extraneuronálne v koži, vyvoláva neurogénny zápal a aktivuje imunokompetentné bunky. Spúšťačmi ochorenia bývajú aj niektoré lieky (napr. betablokátory, angiotenzín konvertujúce enzýmové inhibítory, antimalariká, lítium). Uvažuje sa aj o orálnych kontraceptívach a indometacíne, ktoré však zatiaľ neboli potvrdené príslušnými randomizovanými štúdiami. Častými spúšťačmi fenotypu psoriázy sú akútne vírusové infekcie, bakteriálne infekcie a HIV infekcia. Pri bakteriálnych infekciách majú dôležitú úlohu superantigény, ktoré najviac tvoria streptokoky, menej stafylokoky a môžu ich tvoriť aj kvasinkovité mikroorganizmy (*Candida albicans*). Superantigény spôsobujú výraznú expanziu T-buniek s expresiou špecifického receptora TCR Vb2+. Superantigén stimuluje T-bunky vždy cez Vb-receptor a preto indukuje expanziu subsetov CD4+ a CD8+ T-buniek. Keratinocyty sa môžu uplatniť ako neprofesionálne APC (antigén prezentujúce bunky), ktoré predkladajú superantigén T-bunkám.

Ktorá bunka je terčom primárneho defektu pri psoriáze, nie je dodnes jasné. Existuje niekoľko teórií, ktoré vysvetľujú vzťah medzi aktiváciou epidermálnych keratinocytov a aktiváciou imunitných buniek. Dnes sa považuje psoriáza za T-bunkami sprostredkované zápalové ochorenie predovšetkým kože. Primárnu úlohu T-buniek potvrdzuje viacero faktov. Je to jednak účinná imunosupresívna liečba cyklosporínom A a FK 506, ktoré inhibujú aktiváciu T-buniek. Psoriáza môže byť spustená po transplantácii kostnej drene od donora psoriatika, a naopak dochádza k „vyčisteniu“ kožných psoriatických lézií po transplantácii kostnej drene od zdravého jedinca, pravdepodobne elimináciou choroby udržiavajúcich imunocytov z cirkulácie. Názor podporuje aj pozitívny účinok anti CD4+ protilátok. K zhoršeniu ochorenia dochádza po aplikácii IL-2 a INF-gama. Zápalový infiltrát pozostáva prevažne z pomocných T-buniek (s povrchovým antigénom CD4+), ktoré funkčne patria k TH1 subsetu, nakoľko produkujú IL-2, INF-gama, TNF-alfa, GM-CSF, IL-3, ale netvoria alebo veľmi málo tvoria IL-4 a IL-10. Pri progresii ochorenia sa v zápalovom infiltráte nachádzajú v prevahe CD4+ bunky, zatiaľ čo CD8+ bunky sú v prevahe pri hojení procesu, nakoľko cytokíny (ktoré sekreťujú) sa podieľajú na ukončení chorobného procesu. Aktivované T-bunky produkujú a uvoľňujú predovšetkým IL-2, ale tiež IL-6 a IL-8. Rôzne stimuly môžu byť spúšťačom zápalovej odpovede.

T-bunkám predkladajú antigén jednak profesionálne APC, napr. Langerhansove bunky, ale aj neprofesionálne APC, napr. keratinocyty. Po tomto akte v priebehu niekoľkých hodín dochádza k migrácii T-buniek k epidermálnemu povrchu a do folikulárneho epitelu. T-bunky sa dostávajú do priamej väzby ku keratinocytom a sú zodpovedné za ich aktiváciu indukciou TNF-alfa. Zároveň dochádza k stimulácii priliehajúceho endotelu, na ktorom sa exprimujú adhezívne molekuly (napr. ICAM-1), nevyhnutné k zhlukovaniu cirkulujúcich zápalových buniek. Infiltrácia aktivovanými T-bunkami predchádza erupciu psoriatických kožných lézií a pokles hustoty zápalového infiltrátu je citlivým indikátorom rezolúcie ochorenia. V interakcii keratinocytov a T-

buniek má dôležitú úlohu INF-gama. Pri psoriáze je nedostatočná expresia faktorov, ktoré znižujú tvorbu INF-gama (napr. IL-4, IL-10) a zvýšená expresia faktorov, ktoré indukujú INF-gama (napr. IL-2, IL-12). Z tohto dôvodu nemôžu T-bunky a keratinocyty prerušiť samoudržiavací hyperkeratotický proces a preto sa psoriáza považuje za imunodysregulačný proces. INF-gama vyvolávaný T-bunkami indukuje na keratinocytoch expresiu intercelulárnej adhezívnej molekuly (ICAM-1) a antigénov MHC triedy II, čo uľahčuje adhéziu T-buniek a umožňuje antigénovú prezentáciu. Aktivované keratinocyty syntetizujú a secerujú interleukíny, najmä IL-8, kolónie stimulujúce faktory, tumor nekrotizujúce faktory, rastové a transformujúce faktory. Rozvoj zápalového infiltrátu si vyžaduje zhlukovanie zápalových buniek, najmä leukocytov z periférnej vaskulatury. Tento proces rozvíja sériu vysoko špecifických interakcií medzi leukocytmi a endotelovými bunkami, čo je regulované expresiou buniek adhezívnych molekúl. Endotelové bunky sú kritickými elementami v rozvoji všetkých typov kutánneho zápalu. Syntetizujú a secerujú prozápalové cytokíny IL-1, IL-6, IL-8, M-CSF, GM-CSF, GRO-alfa, MCP-1. Presné pricestovanie do miesta zápalu je sprostredkované interakciou medzi zápalovými bunkami a endotelovými bunkami prostredníctvom adhezívnych molekúl ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, ktoré sú exprimované na povrchu endotelových buniek a viažu sa so zápalovými bunkami, napr. T-bunkami prostredníctvom opozičných integrínových receptorov LFA-1, VLA-1. V psoriatickom endotéliu sú vysoko exprimované ICAM-1 a VCAM-1. Kľúčovú úlohu v patogenéze psoriázy má IL-8, ktorý spoločne s INF-gama pôsobí mitogénne na keratinocyty a spúšťa ich hyperproliferáciu a aktiváciu neutrofilných leukocytov a tiež zápalovú reakciu. V psoriatickej léziovkej koži je viac ako 100-násobne zvýšená expresia aktívneho IL-8. Jeho najdôležitejším zdrojom sú pravdepodobne keratinocyty, no tvoria ho aj endotelové bunky, T-bunky, polymorfonukleárne leukocyty, fibroblasty, Langerhansove bunky, makrofágy. Biologická aktivita IL-8 je veľmi široká. Pri psoriáze podmieňuje aktiváciu endotelu, čo podporuje neovaskularizáciu, aktivuje chemotaxiu polymorfonukleárných leukocytov a tiež chemotaxiu T-buniek a aktivuje keratinocyty, ktoré pod jeho vplyvom proliferujú a exprimujú antigény HLA-DR, čo vplyva na epidermálnu hyperproliferáciu.

Odhalenie patogenetických súvislostí psoriázy odкрýva nové perspektívne možnosti liečby toho ochorenia.

^{*)}Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov dňa 10.5.1999. Zapisal doc. MUDr. M. Bernadič, CSc.

Dermatovenerologická klinika LFUK v Bratislave

Correspondence to: MUDr. D. Svecova, CSc., e-mail: svecova@fmed.uniba.sk

ENDOTHELAEMIA IN PSORIASIS

SOCHOROVA R, SINKA L, SVECOVA D, BENOVA B, RYBAROVA L

ENDOTELÉMIA PRI PSORIÁZE

The authors have examined the changes in the amount of endothelial cells in vascular bed in psoriatic patients, since one of the basic signs of pathogenesis of psoriasis is represented

by angiogenesis. The authors have used the method of quantitative evaluation of endothelaemia.

Autori zisťovali zmeny množstva endotelových buniek v krvnom riečisku u psoriatických pacientov, pretože pri psoriáze sa vyskytuje zvýšená angiogenéza ako jeden z podstatných patogenetických znakov ochorenia. Použili metódu kvantitatívneho vyhodnocovania endotelémie.

Pri psoriáze sú prítomné abnormality vo viacerých orgánoch. Najvýraznejšie postihujú tieto zmeny epidermis, kde je prítomná výrazná hyperproliferácia epidermových buniek. V literatúre sa udáva signifikantne zvýšené množstvo urinárneho epitelu u psoriatikov v porovnaní so zdravými individuami. Autori v tejto štúdii zisťovali predpokladané zmeny v množstve endotelových buniek v krvnom riečisku u psoriatických pacientov, pretože pri psoriáze sa vyskytuje zvýšená angiogenéza ako jeden z podstatných patogenetických znakov ochorenia. Použili metódu kvantitatívneho vyhodnocovania endotelémie. Počet endotelových buniek počítali v Bürkerovej komôrke po ich izolácii z krvi spolu s krvnými doštičkami, ktoré pridáním adenosín difosfátu zo vzorky odstránili. Krvné vzorky odoberali psoriatickým pacientom, s postihnutím viac 50 % kožného povrchu (PASI score $35,051 \pm 8,61$, ženy $n=21$, muži $n=35$ a porovnávali ich s krvnými vzorkami 20 zdravých subjektov. V kontrolnej skupine zistili $2,021 \pm 0,21$ endotelových buniek a u neliečených psoriatických pacientov boli tieto hodnoty signifikantne zvýšené ($4,6 \pm 0,56$ u žien, $5,15 \pm 0,67$ u mužov, $p=0,0003$. Nezistili sa signifikantné rozdiely v počte endotelových buniek u psoriatikov mužského a ženského pohlavia. Endotelémia môže byť nepriamym markerom zmien zvýšenej angiogenézy u psoriatických pacientov. Ovplyvnenie angiogenézy predstavuje nové liečebné možnosti psoriázy, ktorým sa v budúcnosti bude venovať iste náležitá pozornosť*.

*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov dňa 10.5.1999. Zapísal doc. MUDr. M. Bernadič, CSc.

Literatúra

Ferenčík M., Štvrtinová V., Bernadič M., Jakubovský I., Hulín I.: Zápal, horúčka, bolesť. Bratislava, Slovart GTG, SAP 1997, 215 s.

Hulín I., Hulín I.Jr.: Pľúcna cirkulácia, cievny endotel, hypotenzia a šok. Bratislava, SAP 1998, 121 s.

Mozolová D. a spol.: Diagnostické problémy polyarteritidy nodosa (idiopathica) v detskej reumatológii. Rheumatologia, 13, 1999, č. 4.

Raffayová H. a spol.: Úskalia liečby psoriatickej artritídy soľami zlata a antimalarikami. Rheumatologia, 12, 1998, č. 4.

Dermatovenerologická klinika LFUK v Bratislave

Correspondence to: MUDr. R. Sochorova, CSc., e-mail: bl@fmed.uniba.sk

FOLLOW UP OF PATIENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION — MAIN PROBLEMS FABIAN J STAROSTLIVOSŤ PO TRANSPLANTÁCII SRDCA V PRAXI — HLAVNÉ PROBLÉMY

The author describes his experience in a long-term follow up of patients after heart transplantation (HTx) abroad and

short-term results of heart transplant programme in SÚSCH (Bratislava) which began on March 21, 1998. The total group contains 73 patients (17 operated on in Slovakia). The most frequent adverse effects of HTx and immunosuppression — infections, rejection, hypertension, graft vessel disease and malignities — are discussed.

V práci sú uvedené skúsenosti s dlhodobým sledovaním pacientov po transplantácii srdca v zahraničí a krátkodobé poznatky so starostlivosťou o pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu srdca v období od 21. marca 1998 do 15. decembra 1999 v SÚSCH v Bratislave. V celom súbore bolo registrovaných 73 pacientov. Autori upozorňujú na najčastejšie nežiaduce dôsledky transplantácie a nevyhnutnej imunosupresívnej terapie, ku ktorým patria infekcie, hypertenzia, vaskulárna choroba štepu a malignity.

Transplantácia srdca (HTx) je plne akceptovanou terapiou presne definovaných pacientov so zlyhaním srdca, ktoré nie je riešiteľné žiadnymi inými dostupnými internistickými, či chirurgickými metódami, a ktoré bez HTx nezvratne vedie k smrti. K najčastejším príčinám takto ťažkého zlyhania srdca patria dilatatívna kardiomyopatia a terminálne štádiá rozsiahlej a difúznej koronárnej choroby. V transplantologicky najvyspelejších štátoch Európy sa robí HTx u 6—14 pacientov na 1 milión obyvateľov za rok.

Cieľom práce bolo poskytnutie niektorých vybraných informácií o starostlivosti o pacientov po HTx.

Materiál

Na Slovensku bola HTx zavedená do klinickej praxe po päťročnej starostlivej príprave v marci 1998 (Fabián a spol., 1999). Do tejto doby boli pacienti zo Slovenska operovaní v zahraničí, a to predovšetkým v Prahe – IKEM, kde bol transplantačný program zahájený už v roku 1984 (Fabián a spol., 1985). Týchto 56 pacientov sme postupne preberali do našej starostlivosti, a to za 2 mesiace až viac ako 8 rokov po HTx (obr. 1). O pacientov operovaných v SÚSCH sa staráme kontinuálne od chvíle kedy môžu opustiť bezprostrednú intenzívnu pooperačnú starostlivosť. Ich základná klinická charakteristika je uvedená v tabuľke 1. Všetci títo pacienti musia trvale užívať imunosupresíva, ktoré okrem nesporného ochranného pôsobenia na štep majú nezanedbateľné negatívne účinky.

Výsledky

Bližší rozbor výsledkov presahuje rámec tejto publikácie a je podrobne uvedený v iných cielene zameraných prácach, na ktoré prípadných záujemcov odkazujeme (Noskovičová a spol., 1999; Lesný a spol., 1999; Goncalvesová a spol., 1998; Štefanková a spol., 1999). Tieto výsledky boli aj nosným programom odborného večera SLS v Bratislava 15.11.1999.

Diskusia

Život pacienta po HTx je ohrozený predovšetkým infekciou, rejekciou a mechanickým zlyhaním štepu v dôsledku ochorenia tepien štepu (GVD – Graft Vessel Disease), malignitami, artériovou hypertenziou a poruchou renálnych funkcií.

Infekcie sú najčastejšími životohrožujúcimi komplikáciami dlhotrvajúcej imunosupresie. Až 15-20 % skorých úmrtí a skoro 40 % neskorých úmrtí po HTx má vzťah k infekcii.

Tab. 1. Základná klinická charakteristika pacientov, ktorí podstúpili HTx v SÚSCH v Bratislave od 21.03.98 do 15.12.1999.

HTx	PRED	PO
Obdobie	III/98 -XI/99	k XII/99
Pacienti (N)	17	14
Výkony (N)	18	14
Vek (roky)	48,5 (\pm 14,3)	49,1 (\pm 15,0)
Diagnóza (CMP/CAD/RHD)	12/4/1	9/4/1
EF (%)	18,7 (\pm 3,2)	56,0 (\pm 5,7)
NYHA I	–	11
II	–	3
III	11	–
IV	6	–
Mortalita		
Skorá	–	2
Neskorá	–	1

N = počet, CMP = dilatčná kardiomyopatia, CAD = koronárna choroba, RHD = reumatická choroba srdca, EF = ejekčná frakcia, NYHA = funkčná klasifikácia podľa New York Heart Association.

Infekcie po HTx spôsobujú prevažne bakteriálne (47 %) a vírusové patogény (41 %), v menšej miere potom huby a plesne (8 %) a parazity (4 %). Pre rôzne potransplantačné obdobia sú charakteristické určité infekcie, pričom prvých 6 mesiacov je obdobím pre vznik infekčných komplikácií najrizikovejším. Neskôr počet infekčných epizód podstatne klesá.

Rejekcia – odmietnutie štepu – patrí medzi očakávané, ale najmenej žiaduce komplikácie HTx. Zlatým štandardom pre diagnózu rejekcie je endomyokardiálna biopsia. Frekvencia týchto výkonov v prvom roku po HTx sa riadi všeobecne akceptovanými schémami. Stále nie je jasné optimálne časovanie EMB v období viac ako rok po HTx a stabilizovanej fáze. Samozrejme, že EMB je indikovaná kedykoľvek, ak sú akékoľvek klinické či iné dôvody pomýšľať na rejekciu.

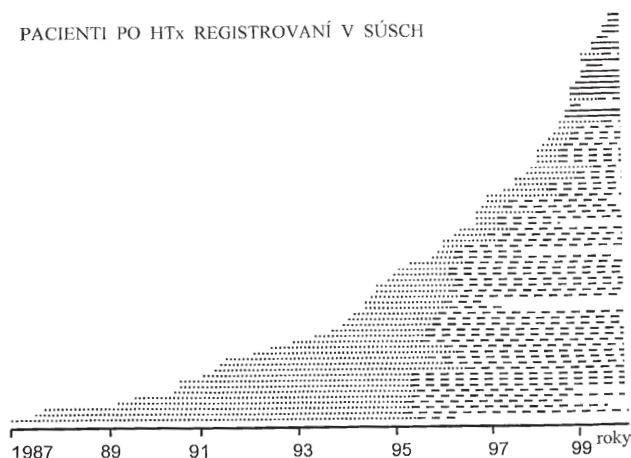
Koronárna choroba štepu (Graft Vessel Disease, GVD) má svojrázny akcelerovaný charakter a patrí k hlavným príčinám neskorej úmrtnosti po HTx. Preto sa GVD klinicky najčastejšie prejaví ako náhla smrť, akútny infarkt myokardu, alebo zlyhanie srdca. Pri koronarografickom vyšetrení rok po HTx je GVD prítomná v rôznom rozsahu u tretiny pacientov. Ak sa použijú citlivejšie diagnostické metódy (kvantitatívna angiografia, intravaskulárny ultrazvuk), je výskyt intímálnych zmien – zhrubnutie intímy – prakticky univerzálny.

Artériová hypertenzia sa vyskytuje približne u 80-90 % chorých po HTx. Hypertenzia sa vo väčšine prípadov objavuje v prvých týždňoch až mesiacoch po HTx. V patogenéze posttransplantačnej hypertenzie má dominantný význam cyklosporín, ale presný mechanizmus jej vzniku ostáva nejasný a je pravdepodobne multifaktoriálny.

Chronická renálna insuficiencia (CHRI) je po HTx bežná a pripisuje sa predovšetkým nefrotoxickeému účinku cyklosporínu (CsA). V dlhodobom podávaní CsA spôsobuje vazokonstrikciu renálnych ciev, predovšetkým v oblasti vas afferens, čo vedie ku chronickej ischemii a postupne vyúsťuje do fokálnej segmentálnej glomerulosklerózy, arteriolárnej hyalinizácie, intersticiálnej fibrózy a tubulárnej atrofie.

Malignity patria k dobre známym komplikáciám chronickej imunosupresívnej liečby. V prvom roku po HTx sa takmer u kaž-

PACIENTI PO HTx REGISTROVANÍ V SÚSCH



Obr. 1. Histogram sledovania pacientov po transplantácii srdca. Každý pacient je znázornený samostatnou čiarou. Bodkované označená časť úsečky je perióda od operácie a sledovanie v zahraničí, čiarkovaná časť zobrazuje interval sledovania v SÚSCH. Plnou čiarou sú znázornení pacienti, ktorí podstúpili HTx v SÚSCH.

dého 25. pacienta s transplantovaným srdcom objaví neoplastické ochorenie. Najviac, a približne rovnako, sú zastúpené nádory kože (38,1 %) a potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenia (PTLD – Posttransplant Lymfoproliferative Disease) (35,2 %). V druhom roku po HTx je celkový výskyt malignít v tejto skupine pacientov o niečo vyšší (5 %). Problematiku malignít prospektívne sleduje a rieši prof. Opelz z Univerzity v Heidelbergu, kde poskytujeme svoje údaje. Výstup tohto dlhodobého výskumu predpokladá určenie rizikových faktorov neoplastického rastu v tejto populácii a vypracovanie adekvátnych screeningových odporúčaní*.

*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 15.11.1999, zapisovateľ doc. MUDr. M. Bernadič, CSc.

Literatúra

Fabián J., Fischer V., Goncalvesová E. et al.: Prvé úspešné transplantácie srdca na Slovensku. *Cardiol.*, 1999, č. 8, s. 12–18.

Fabián J., Kočandrle V., Firt P. et al.: Funkčné a morfológické zmeny srdečného svalu u nemocného po transplantácii srdca. *Vnitr. Lék.*, 31, 1985, s. 944–952.

Goncalvesová E., Fabián J., Schreinerová Z.: Hyperlipoproteinémie u chorých po transplantácii srdca. *Brat. lek. Listy*, 99, 1998, s. 640–644.

Lesný P., Goncalvesová E., Fabián J.: Arteriálna hypertenzia po transplantácii srdca. 2. Slovenský transplantčný kongres s medzinárodnou účasťou. Bratislava 24.–26.10.1999. Abstracta, s. 22.

Noskovičová M., Goncalvesová E., Fabián J.: Cytomegalovírusové infekcie u pacientov po transplantácii srdca. *Lek. Obzor*, 47, 1998, s. 291–294.

Štefanková I., Fabián J., Schreinerová Z. et al.: Malignity po transplantácii srdca. *Cardiol.*, 1999, č. 8, s. 119–123.

Slovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

Correspondence to: Prof. MUDr. J. Fabian, DrSc., e-mail: transpl@susch.sk

GRAFT DYSFUNCTION AFTER HEART TRANSPLANTATION

GONCALVESOVA E, FABIAN J

DYSFUNKCIA ŠTEPU PO TRANSPLANTÁCII SRDCA

Graft dysfunction/failure is an important cause of morbidity and mortality either in early or late postoperative period after heart transplantation (HTx). Early graft failure is briefly discussed. Main causes of late graft failure are acute rejection and graft vessel disease. Rejection episodes with hemodynamic compromising are rather low (5 %). Graft vessel disease is the dominant cause of systolic graft dysfunction which can appear several years after HTx.

Dysfunkcia štepu po transplantácii srdca (HTx), či už vo včasnom pooperačnom alebo neskoršom období je príčinou smrti približne u 30 % pacientov. Pod pojmom dysfunkcia chápeme akúkoľvek poruchu funkcie – elektrickú, mechanickú alebo chlopňovú. Termín dysfunkcia transplantátu (štep) po HTx sa používa pre označenie poruchy systolickej kontraktilnej funkcie štepu. Cieľ: Prehľad o príčinách a diagnostike porúch systolickej funkcie štepu po HTx so zameraním na ambulantnú starostlivosť HTx.

Dysfunkcie transplantátu sú včasné a neskoré. Včasná dysfunkcia štepu je porucha systolickej funkcie v prvých 30 dňoch po výkone. Príčiny včasnej dysfunkcie sú v tabuľke 1. Primárna dysfunkcia štepu v perioperačnom období je obvyčajne výsledkom poškodenia srdca darcu pred explantáciou (metabolické alebo hemodynamické poruchy), traumy pri odbere a transporte, nedokonalnej ochrany, dlhotrvajúcej chladovej ischemie a ischemicko-reperfúznej lézie. Druhou príčinou včasnej dysfunkcie je zlyhanie pravej komory v dôsledku relatívne fixovanej pľúcnej hypertenzie u príjemcu (Brouge a spol., 1997).

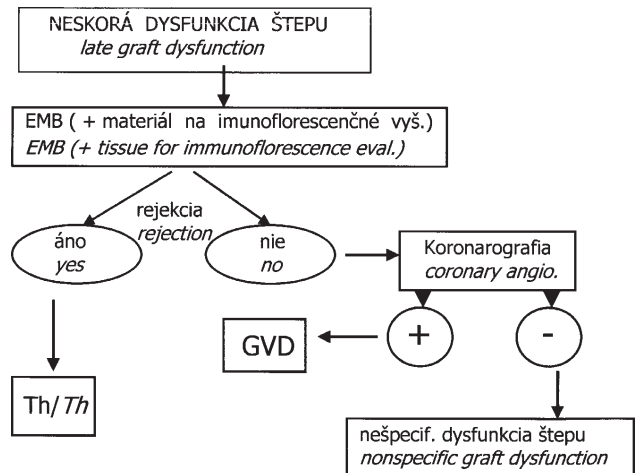
Neskorá dysfunkcia sa rozvíja niekoľko týždňov alebo mesiacov po HTx po intervale normálnej funkcie. Príčiny neskej dysfunkcie sú v zásade dve: akútna rejekcia a vaskulárna (koronárna) choroba štepu.

Zlatým štandardom v diagnostike akútnej rejekcie je histologické vyšetrenie vzoriek endomyokardu získaných biopsiou. Stupeň rejekcie sa určuje na základe intenzity a charakteru mononukleárneho infiltrátu. Okrem akútnej celulárnej rejekcie existuje aj tzv. akútna vaskulárna rejekcia, ktorú spôsobujú protilátky namierené proti antigénom endotelu. Diagnóza tohoto typu rejekcie vyžaduje imunoflorescenčné vyšetrenie materiálu, ktoré sa štandardne nerobí. Lahšie formy tohoto typu rejekcie teda nemusia byť pri bežnom histologickom vyšetrení rozpoznané.

Počet rejekcií spojených s hemodynamicky významnou poruchou funkcie štepu je pomerne nízky. Podľa databázy, ktorá obsahuje údaje z 34 centier sa hemodynamicky významná rejekcia vyskytla u 5 % z 4157 biopsicky hodnotených rejekčných epizód u 3367 pacientov (Mills a spol., 1997). Rejekčná epizóda sa pritom definuje ako prího-

Tab. 1. Príčiny skorkej dysfunkcie štepu (Causes of early graft failure).

Primárne zlyhanie štepu (Primary graft failure)
Hyperakútna rejekcia (Hyperacute rejection)
Chirurgická komplikácia (Surgical complication)
Pľúcna hypertenzia (Pulmonary hypertension)
Akútna (vaskulárna) rejekcia (Acute (vascular) rejection)



Obr. 1. Schéma postupu pri diagnostike a riešení neskej dysfunkcie štepu. EMB — endomyokardiálna biopsia, GVD — vaskulárna choroba štepu, Th — liečba.

da, kedy sa lekár na základe klinického obrazu, laboratórneho a histologického vyšetrenia rozhodne pre intenzifikáciu imunosupresívnej liečby. Zaujímavé je zistenie, 52 % prípadov rejekčných epizód s významnou dysfunkciou transplantátu bol stupeň rejekcie celulárneho typu 0 a I. Predpokladá sa, že v týchto prípadoch je príčinou dysfunkcie transplantátu akútna vaskulárna rejekcia.

Vaskulárna/koronárna choroba štepu (Graft Vessel Disease, GVD) patrí k hlavným príčinám úmrtnosti viac ako rok po HTx (25 %). Dominantným patomorfologickým prejavom tohoto ochorenia je koncentrická myointimálna hyperplázia, ktorá v pokročilých štádiách vedie ku stenózam až obliteráciám koronárnych tepien. V dôsledku peroperačnej denervácie srdca chýbajú algické prejavy ischemie myokardu. Preto sa GVD klinicky najčastejšie prejavuje zlyhávaním funkcie štepu alebo náhlou smrťou. Pri koronarografickom vyšetrení rok po HTx je GVD prítomná v rôznom rozsahu u tretiny pacientov. Ak sa použijú citlivejšie diagnostické metódy (kvantitatívna angiografia, intravaskulárny ultrazvuk), je výskyt intimálnych zmien – zhrubnutie intimy – prakticky univerzálny. Etiológia akcelerovanej GVD je nejasná. Podieľajú sa na nej faktory imunitné, infekčné, toxické, ako aj rizikové faktory „klasickej“ aterosklerózy. Liečebné možnosti GVD sú obmedzené. Do úvahy prichádza perkutánna transluminálna koronárna angioplastika, alebo konvenčná rekonštrukcia koronárnych tepien pomocou cievnych premostení. Tieto prístupy sú však limitované pre prevažne difúzny charakter koronárnych lézií. Definitívnym riešením je retransplantácia srdca. Prevencia je pri etiologických nejasnostiach problematická. Vždy sa však odporúča kontrola klasických rizikových faktorov ischemickej choroby srdca, aj keď jednoznačný doklad o priaznivom vplyve týchto postupov na akcelerovanú aterosklerózu štepu nebol doteraz presvedčivo doložený. Predbežne sa ukazuje, že účinným profylaktickým liekom môže byť diltiazem a objavili sa aj dôkazy o účinnej prevencii GVD podávaním statínov (Fabián a spol., 1999).

Postup Transplantačného oddelenia SÚSCH pri managemente neskej dysfunkcie transplantátu je na obrázku 1*.

*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 15.11.1999, zapisovateľ doc. MUDr. M. Bernadič, CSc.

Literatúra

Brouge R.C., Kirklin J.K., Naftel D.C. a spol.: Predicting outcome after cardiac transplantation: lessons from the Cardiac Transplant Research Database. *Curr. Opin. Cardiol.*, 12, 1997, s. 136—145.

Fabián J., Goncalvesová E., Noskovičová M. a spol.: Transplantácia srdca u pacientov s koronárnou chorobou. Dlhodobá starostlivosť o pacientov po transplantácii srdca. *Bratisl. lek. Listy*, 100, 1999, s. 386—394.

Mills R.M., Naftel D.C., Kirklin J.K. a spol.: Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *J. Heart Lung Transplant.*, 16, 1997, s. 813—821.

Slovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

Correspondence: MUDr. E. Goncalvesová, CSc., e-mail: transpl@susch.sk

ARTERIAL HYPERTENSION AFTER HEART TRANSPLANTATION

LESNY P, GONCALVESOVA E, FABIAN J

ARTERIÁLNA HYPERTENZIA PO TRANSPLANTÁCIÍ SRDCA

Arterial hypertension after HTx is almost a universal finding. The combined antihypertensive treatment achieves normotension in 34 % of patients with arterial hypertension. Calcium blockers are the drugs of first choice.

Arteriálna hypertenzia po HTx je takmer univerzálnym nálezhom. Kombinovanou antihypertenzívnou liečbou dosahujeme normotenziu u 34 % hypertonikov. Liekom prvej voľby sú kalciové blokátory.

Transplantácia srdca (HTx) je klinickou liečebnou metódou, ktorá významne zlepšuje prognózu a kvalitu života vybraných pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním (Fabián a spol., 1996). So zlepšením prežívania po HTx sa dostávajú do popredia najmä vaskulárna choroba štepu, arteriálna hypertenzia (AHT) a metabolické komplikácie. AHT po HTx sa vyskytuje u 60-95 % pacientov. Je charakterizovaná skorým vznikom, nezávislosťou na rizikových faktoroch, poruchou diurnálneho rytmu a rezistenciou na konvenčnú terapiu. V etiopatogenéze sa uplatňujú najmä cyklosporin, denervácia štepu a kortikoidy (Jandová a Fabián, 1990). Mechanizmy cyklosporinom indukovanvej vazokonstrikcie sú zvýšená produkcia endotelínu-1, zvýšená intracelulárna koncentrácia vápnika, znížená produkcia vazodilatačných prostaglandínov, znížená tvorba oxidu dusnatého.

Cieľom práce bolo zistiť frekvenciu a závažnosť AHT a opísať liečebné postupy u pacientov po HTx sledovaných v Slovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb (SÚSCH).

Súbor pacientov a metódy

Súbor tvorilo 67 pacientov (58 mužov), 1—138 mesiacov po HTx, s mediánom veku 53 rokov (20—66 rokov), ktorých sme hospitalizovali jednorazovo, alebo opakovane v období od 1.8.1997 do 1.10.1999.

Základným predoperačným ochorením bola u 43 (64 %) dilačná kardiomyopatia, u 21 (31 %) pacientov koronárna choroba,

u 2 pacientov poreumatická chlopňová chyba, u jedného pacienta reštrikčná kardiomyopatia.

V sledovanej skupine sme podávali imunosupresiu v kombináciách: cyklosporín, azathioprin, prednizón u 38 (57 %) pacientov, cyklosporín, mykofenolát mofetil, prednizón u 4 (6 %) pacientov, cyklosporín, prednizón u 19 (28 %) pacientov, cyklosporín, azathioprin u 4 (6 %) pacientov a cyklosporín samostatne u 2 (3 %) pacientov.

Retrospektívne sme analyzovali hodnoty krvného tlaku (TK). Použili sme priemernú hodnotu z ranných meraní TK troch posledných hospitalizácií, resp. priemer z troch ranných meraní TK (u pacientov hospitalizovaných menej ako 3-krát). Technika merania TK a klasifikačné kritériá zodpovedajú poslednému odporúčeniu Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO-ISH, 1999).

Výsledky

AHT sme zistili u 56 (84 %) pacientov po HTx, u 41 (61 %) pacientov ľahkého, u 12 (18 %) pacientov stredne ťažkého a u 3 (5 %) ťažkého stupňa. Systémovú hypertenziu pred HTx malo 22 (39 %) hypertonikov, u 34 (61 %) z nich vznikla AHT „de novo“. U osem pacientov operovaných v našom ústave, ktorý nemali systémovú hypertenziu pred HTx, vznikla AHT u šiestich v priebehu prvého mesiaca po HTx. V 5. mesiaci po HTx malo AHT 8 pacientov.

Monoterapiou sa lieči 16 (28 %), dvojkombináciou 30 (54 %), troj- a viackombináciou antihypertenzív 10 (18 %) hypertonikov.

Z 56 hypertonikov je pri liečbe 19 (34 %) normotenzných (diastolický TK < 90 mmHg).

Porovnali sme klírens kreatinínu medzi skupinami pacientov bez AHT, pacientov s ľahkou AHT a pacientov so stredne ťažkou a ťažkou AHT. Medián klírnsu kreatinínu bol v jednotlivých skupinách podľa poradia 0,82; 0,85; 0,74 ml/s. Rozdiely neboli štatisticky významné.

Diskusia

Kľúčovú úlohu v etiopatogenéze AHT po HTx má cyklosporín. Tento názor podporuje aj nález vysokého výskytu AHT po ostatných orgánových transplantáciách, po transplantácii kostnej drene a u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, ktorí sa liečia cyklosporínom. Rovnako, podstatne nižší bol výskyt AHT v „precyklosporínovej ére“ (kombinácia prednizón, azathioprin). V podskupine pacientov operovaných v SÚSCH vznikla AHT „de novo“ u všetkých chorých do 5 mesiacov po HTx. Predpokladali sme závislosť medzi stupňom poškodenia renálnych funkcií a závažnosťou hypertenzie. Jej chýbanie možno vysvetliť malým rozsahom nášho súboru alebo takáto závislosť neexistuje.

Potvrdili sme značnú rezistenciu aj na kombinovanú antihypertenzívnu liečbu.

Základným liečebným opatrením je nesolená diéta. Dôležité je podávanie optimálnych dávok cyklosporínu a kortikoidov. Nesteroidné antireumatiká by sa nemali podávať pre riziko nefrotického účinku v dôsledku inhibície syntézy prostaglandínov.

Za lieky prvej voľby považujeme kalciové blokátory, predovšetkým diľtiazem. Okrem antihypertenzívneho účinku sa predpokladá priaznivý vplyv v prevencii vaskulárnej choroby štepu. Diľtiazem tiež zvyšuje hladinu cyklosporínu, čo sa využíva na redukcii dávok cyklosporínu. V druhej linii u našich pacientov používame ACE-inhibítory. Pri neúspechu volíme diuretiká, novšie blokátory

alfa-1 receptorov, moxonidín, prípadne betablokátory. Výskyt najvyššieho TK v noci a nadržanom si často vyžaduje podávanie najvyšších dávok antihypertenzív vo večerných hodinách.

Záver

Arteriálna hypertenzia po HTx je takmer univerzálnym nálezom. Kombinovanou antihypertenzívnou liečbou dosahujeme normotenziu u 34 % hypertonikov. Liekom prvej voľby sú kalciové blokátory. Určenie presného významu AHT po HTx si vyžaduje ďalšie skúmanie*.

*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 15.11.1999, zapisovateľ doc. MUDr. M. Bernadič, CSc.

Literatúra

Fabián J., Fischer V., Fridrich V. a spol.: Transplantácia — jedna z možností liečenia pokročilého kongestívneho zlyhania srdca. Bratisl. lek. Listy, 97, 1996, s. 5—11.

Jandová R., Fabián J.: Výskyt systémové hypertenze po ortotopické transplantaci srdce. Čas. Lék. čes., 129, 1990, č. 1, s. 15—19.

WHO-International Society of Hypertension: Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertens., 1999, 17, s. 151—183.

Slovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Transplantačné oddelenie, Bratislava

Correspondence: MUDr. P. Lesný, e-mail: transpl@susch.sk

STEREOTACTIC NEUROSURGERY — SIMPLE STEREOTACTIC INSTRUMENT

KOLEJAK K, RUDINSKY B, NADVORNIK P, SEDIVY O, HARANGOZO P, JAKUBAC F
NEUROCHIRURGIA — STEREOTAKTICKÝ OPERAČNÝ PRÍSTROJ

The authors presents their experiences with simple stereotactic instrument. There are presented possibilities of using stereotactic equipment, when taking aut biopsy, from deep structures of brain, evacuation of cerebral hematoma, aspiration of the brain abscess and stereotactic guidance resection of tumor in functionally important parts of brain.

Autori prezentujú svoje skúsenosti s konštrukčne jednoduchým stereotaktickým operačným prístrojom SOP. Prezentujú možnosti využitia stereotaktického prístroja pri odbere biopsie z hlbokých štruktúr v mozgu, evakuácii mozgového krvácania, evakuácii mozgového abscesu a navigácii pri resekcii nádoru vo funkčne dôležitej oblasti mozgu.

Stereotaxia pôvodne určená pre ciele zásahy do funkcie hlbokých štruktúr mozgu sa v posledných rokoch rozšírila o najrôznejšie mechanické výkony, ktoré v súčasnosti prevládli nielen v neurochirurgii, ale napríklad aj v rádiochirurgii a endoskopii. Jej význam stúpol predovšetkým v spojení so zobrazovacou a výpočtovou technikou, ktoré umožnili zavádzať s vysokou presnosťou do cieľa v mozgu najrôznejšie nástroje — od mikroelektrod až po operačný mikroskop. Stereotaxia sa tak stala základom minimálne invazívnej neurochirurgie.

Pri evakuácii intracerebrálnych hematómov, abscesov a cyst, alebo na ciele odbere biopsie a pre spoľahlivú navigáciu operátora k malému patologickému ložisku v mozgu je vhodný jednodu-



Fig. 1. Stereotactic instrument.
Obr. 1. Stereotaktický prístroj.

chý stereotaktický operačný prístroj SOP. Zodpovedá všetkým požiadavkám stereotaktickej technológie.

Oproti klasickému stereotaktickému prístroju je manipulácia s operačným prístrojom SOP pri nasadení kruhu, zameraní ložiska pod CT prístrojom a uskutočnení vlastného výkonu jednoduchšia a časovo menej náročná, rovnako ako výpočet súradníc cieľa, ktorý okrem anatomickej orientácie nevyžaduje náročnú matematickú úvahu. Časový faktor je niekedy limitujúcim faktorom pre použitie stereotaxie ako chirurgickej techniky pri riešení rýchlo sa zhoršujúceho stavu pacienta. Výhodou zostáva možnosť uskutočnenia výkonu v lokálnej anestézii. Uvedené výhody, cenová dostupnosť predurčujú tento prístroj pre častejšie a rozšírené používanie jednoduchého stereotaktického prístroja SOP v klinickej praxi neurochirurgického pracoviska.

Prístroj bol vyrobený v Ústave merania SAV za podpory firmy TatraMed-Kajan Bratislava, ktorá ho dodáva. Je registrovaný pre používanie v zdravotníctve a pracuje sa s ním na Neurochirurgickej klinike v Brne a perspektívne na ďalších neurochirurgických pracoviskách.

Metódy a výsledky

Prístroj využíva štandardnú rámovú stereotaktickú techniku dvoch identických kruhov — základného a fantómového, ktoré umožňujú podľa CT zobrazenia cieľa namodelovať jeho polohu vo vnútri mozgu. Vlastný prístroj zložený z horizontálneho a vertikálneho ramena zabezpečuje možnosť cieľ zamerať a spoľahlivo ho dosiahnuť po zvolenej trajektórii z transkutánneho návrtu (obr. 1). Ovláda sa manuálne bez potreby programového vybavenia.

Na Neurochirurgickom oddelení v Nových Zámkoch sme so stereotaktickým operačným prístrojom SOP začali pracovať v júli 1999. Naše skúsenosti uvádzame v nasledujúcich kazuistikách.

Odber biopsie

48-ročnej pacientke sme roku 1996 zaviedli ventrikulo-peritoneálny shunt pre obštrukčný hydrocefalus. Po tomto zásahu sa mozgové komory postupne zmenšovali. Napriek tomu bola pacientka

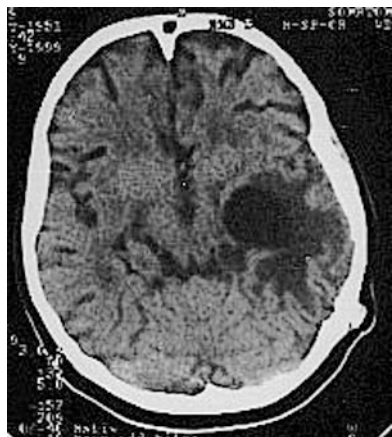


Fig. 2. CT scan isolated dilatation of temporal corner lateral ventricle with pathological mass near lateral ventricle.

Obr. 2. CT obraz izolovanej dilatácie temporálneho rohu pravej postrannej komory s patologickým ložiskom v blízkosti postrannej komory.



Fig. 3. CT scan after evacuation of cerebral fluid from temporal corner of right lateral ventricle and after biopsy.

Obr. 3. Kontrolné CT vyšetrenie po evakuácii likvoru z temporálneho rohu pravej postrannej komory a odberu biopsie.

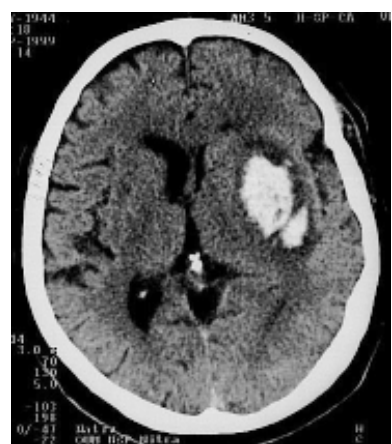


Fig. 4. CT scan of the spontaneous intracerebral hemorrhage in left basal ganglia region.

Obr. 4. CT obraz spontánneho krvácania v oblasti bazálnych ganglií vľavo.

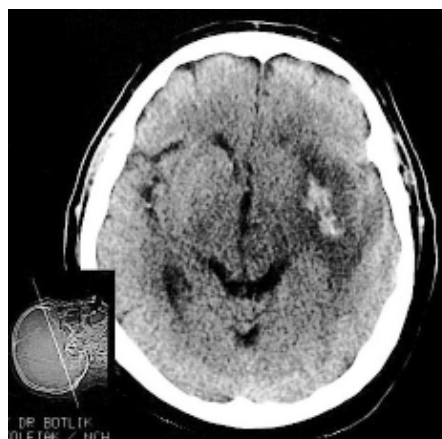


Fig. 5. CT scan after evacuation of hemorrhage.

Obr. 5. Kontrolné CT vyšetrenie po evakuácii krvácania.

znova prijatá do nemocnice, pretože sa u nej začala prejavovať nápadná ľahostajnosť s oslabením svalovej sily s prevahou ľavostranných končatín. Na kontrolnom CT vyšetrení sa zobrazilo cystické rozšírenie spánkoveho rohu pravej postrannej komory so sýtejším ložiskom a s presiaknutím v okolitej mozgovej hmote (obr. 2). Aby sa vylúčil nádor, rozhodli sme sa pre stereotaktický odber vzorky tkaniva z podozrivého ložiska. Po jeho zacielení pod CT prístrojom sme perkutánne zavedenou kanylou odobrali vzorku tkaniva a potom aj likvor. Histologickým vyšetrením sa zistilo, že ide o pokročilú atrofiu mozgovej hmoty bez známkov prítomnosti tumoru (obr. 3).

Evakúácia hematómu v hĺbkových štruktúrach mozgu

69-ročný pacient neliečený hypertonik prijatý pre náhle vzniknutú poruchu reči a hybnosti pravých končatín bez poruchy vedomia. Pri CT vyšetrení sa zistilo mozgové krvácanie prevažne v ob-

lasti putamen pravej mozgovej hemisféry s útlakom okolitých štruktúr (obr. 4). Na evakuáciu krvácania sme použili stereotaktický prístroj. Kontrolné CT preukazuje malé rezíduum (obr. 5). Pacient v zlepšenom stave bol preložený späť na spádové interné oddelenie.

Evakúácia abscesu mozgu

42-ročná pacientka prijatá s úpornými bolesťami hlavy, triaškou a nauzeou. V objektívnom neurologickom náleze prítomná centrálna paréza tvárového nervu vľavo s ľahkým oslabením ľavostranných končatín. Na CT vyšetrení mozgu sa po podaní kontrastnej látky zobrazuje hypodenzné okrúhle ložisko lemované hyperdenznou kapsulou (obr. 6). Týmto sa potvrdilo klinické podozrenie na absces mozgu, ktorý sme sa rozhodli riešiť stereotakticky. Po aspirácii hnisavého obsahu dutina kolabovala a po jednej punkcii došlo k zahojeniu s úpravou neurologického nálezu (obr. 7).

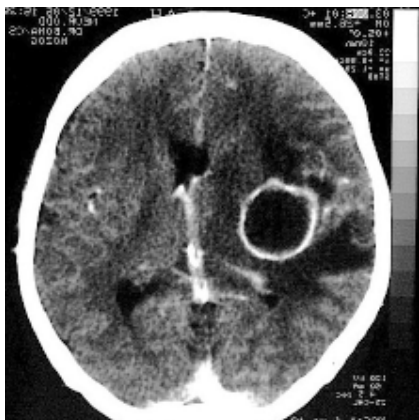


Fig. 6. CT scan of the brain abscess in area temporal lobe.
Obr. 6. CT obraz abscesu mozgu temporálne vľavo.

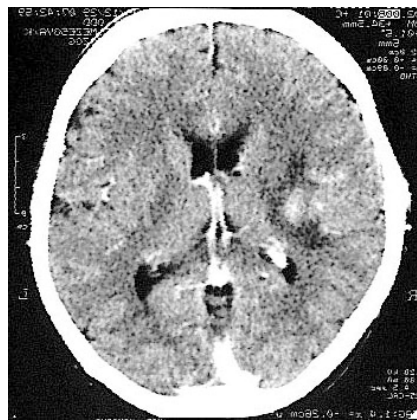


Fig. 7. CT scan after aspiration of brain abscess with colaps of abscess cavity.
Obr. 7. Kontrolné CT vyšetrenie po evakuácii abscesu s kolapsom abscesovej dutiny.

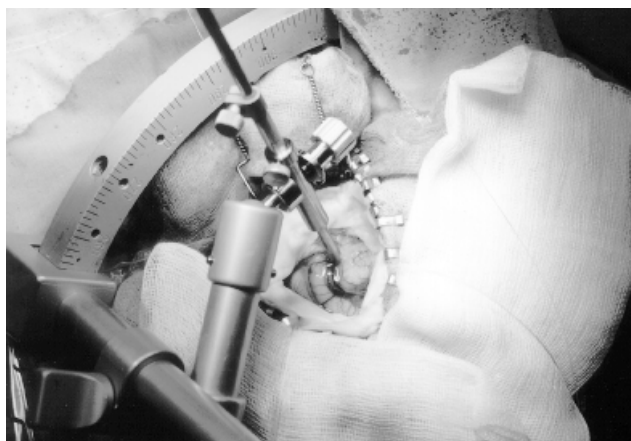


Fig. 8. Resection of small tumor in functionally important part of brain with stereotactically guided.
Obr. 8. Resekcia malého nádoru vo funkčne dôležitej oblasti mozgu s navigáciou stereotaktickým prístrojom.

Resekcia ohraničeného tumoru vo funkčne dôležitej oblasti mozgu pomocou navigácie stereotaktickým prístrojom

63-ročný pacient prijatý pre rýchly rozvoj parézy pravej hornej končatiny. CT vyšetrením sa zistilo patologické ložisko s prietokom necelých 2 cm, s výrazným perifokálnym edémom mozgu, pravdepodobne metastáza. Pretože sa nachádzala podkôrovo v motorickej oblasti ľavej mozgovej hemisféry, rozhodli sme sa pre stereotaktickú navigáciu, aby sme ložisko s istotou dosiahli. Zamerali sme stereotaktický prístroj podľa CT obrazu tak, aby trajektória bola čo najkratšia. V celkovej anestézii pod operačným mikroskopom sa nám podarilo odstrániť metastázu len z malej kraniotómie prístupom v mozgovej ryhe (obr. 8). Okolité mozgové tkanivo a funkcia mozgu výkonom nebola poškodená.

Diskusia

Doterajšie skúsenosti s používaním stereotaktického operačného prístroja SOP v klinických podmienkach ukázali spoľahliv-

vosť a užitočnosť aparatury. Prístroj sa ľahko ovláda manuálne s jednoduchým výpočtom súradníc cieľa z CT vyšetrenia. Pomocou stereotaktickej techniky sa rozširujú operačné možnosti v afunckej stereotaktickej neurochirurgii.

Pravdepodobne sa uplatní pri evakuácii typických mozgových krvácaní a odbere biopsie bez potreby celkovej anestézie, kraniotómie a bez tradičného prístupu mozgovým tkanivom. Môže sa využiť pri ložiskách uložených vo funkčne dôležitých oblastiach mozgu, aby sa bezpečne dosiahli a šetrne odstránili z cielej malej kraniotómie mikroskopickou technikou.

Literatúra

Kim Jae-Hyoo, Gildenberg P.L.: Stereotactic biopsy. S. 387–393. In: Gildenberg P.L., Tasker R.R. (Eds.): Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill, Professions Division 1998.

Matsumoto K., Hondo H.: Stereotactic management of hematous. S. 537–545. In: Gildenberg P.L., Tasker R.R. (Eds.): Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill, Professions Division 1998.

Mudinger F.: Stereotactic biopsy and implantation of radionuclides guided by computed tomography or magnetic resonance imaging for therapy of brain tumors. S. 443–468. In: Schmidek H.H., Sweet W.H. (Eds.): Operative neurosurgical techniques indications, methods and results. W.B. Sanders Company A Division of Harcourt Brace and Company 1995.

Nádvorník P.: Stereotaktická neurochirurgia. Martin, Osveta 1977.

Rengachary S.S., Wikins R.H.: Principles of neurosurgery. Mosby-Wolf 1996.

Taub E., Lozano A.M.: Stereotactic abscess surgery. S. 523–526. In: Gildenberg P.L., Tasker R.R. (Eds.): Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill, Professions Division 1998.

Tobler W.D., Stanley M.: Stereotactic aspiration of spontaneous intracerebral hematomas for correction of neurological deficit. S. 517–521. In: Gildenberg P.L., Tasker R.R. (Eds.): Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill, Professions Division 1998.

Neurochirurgické oddelenie a Rádiodiagnostické oddelenie NsP v Nových Zámkoch

Correspondence to: K. Kolejak, MD, e-mail: kolejak@nspnz.sk