

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

OTÁZKA TOXICITY MĚKKÝCH BAREVNÝCH KONTAKTNÍCH ČOČEK

Abulgasim Adam Almesmary

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Katedra biologie; (vedoucí: doc. MUDr. RNDr. M. Červinka, CSc.)

Summary

Cytotoxicity of colour soft contact lenses.

Soft contact lenses are tolerated generally well when they are used for a short time. Colour soft contact lenses differ from these by adding stain. Due to the fact that a few patients did not tolerate coloured contact lenses, the author performed laboratory tests on the returned lenses to study toxicity. He thought that the changed chemical composition when the stain was added could be the cause of this intolerance. From a number of possible alternative methods, he used a test at the cellular level and a test of membrane activity. These tests are generally used to find cytotoxicity of implantation materials. We think on the basis of the results of the test that the investigated lenses are not toxic to the cells cultivated in vitro and for that reason the intolerance of these coloured soft lenses has a different cause than their changed composition.

Key words: Colour contact lenses; Cytotoxicity; Cell cultures

Souhrn

Měkké kontaktní čočky jsou při krátkodobém používání vesměs dobře snášeny. Barevné měkké kontaktní čočky se liší přidáním barviva. Vzhledem k tomu, že několik pacientů barevné čočky nesnášelo, podrobil autor vrácené čočky laboratornímu testu na zjišťování toxicity. Domníval se, že změněné chemické složení po přidání barvy by mohlo být příčinou této nesnášenlivosti. Z řady možných alternativních metod použil test na buněčné úrovni, test membránové aktivity, který je obecně používán pro zjišťování cytotoxicity implantačních materiálů. Na základě výsledků testu se domnívá, že zkoumané čočky nejsou pro buňky pěstované in vitro toxické, a proto soudí, že nesnášenlivost těchto barevných měkkých čoček má jiné příčiny, než je jejich změněné složení.

Úvod

V současné době se velmi rozšířilo používání kontaktních čoček. Pacienti jsou převážně motivováni zlepšeným viděním, aniž by při zaměstnání nebo zálibách museli používat brýle. To platí především pro herce, televizní moderátory, ale i pro sportovce. U některých pacientů jsou to však požadavky kosmetické, kdy čočky slouží k překrytí na pohled neestetického slepého oka nebo k záměrné změně barvy duhovky k nejrůznějším účelům.

Kraus se spoluautory (11) udávají rozdělení typů kontaktních čoček. V podstatě čočky dělí na tvrdé a měkké.

Tvrdé kontaktní čočky jsou vyráběny z polymetakrylátu (PMMA). Tento materiál neabsorbuje žádnou vodu, i když je po stránce optické velmi výhodný. Bohužel nepropouští ani plyny, což je pro buňky rohovky velmi důležité, neboť jejich život je závislý na přívodu vzdušného kyslíku (1,4,11,14). Kromě toho mohou kontaktní čočky působit jako bariéra, která brání toku slz přes rohovku, a vytváří tak pod čočkou vhodné prostředí pro růst anaerobních organismů: může se zde také hromadit kyselina mléčná a oxid uhličitý. Proto byly tyto čočky nahrazeny tvrdými čočkami, které lépe propouštějí plyn a jsou často označovány jako poloměkké nebo pružné tvrdé kontaktní čočky, zmírňující některé symptomy korneální hypoxie tím, že umožňují alespoň částečně přenos kyslíku k buňkám rohovky.

Objev vysoce hydrofilního materiálu 2-hydroxyethylmetakrylátu (HEMA) Wichterlem a Limem (20), ze kterého jsou vyráběny měkké kontaktní čočky, znamenal revoluční zvrat v přístupu k pacientovi. Stupeň hydratace tohoto materiálu kolísá podle stupně přípravy mezi 25 až 80 % a zlepšuje kromě mechanických vlastností i všechny indikační vlastnosti kontaktních čoček. Nicméně někteří pacienti ani tyto čočky, a zvláště jejich barevnou verzi, nesnášejí a reagují na jejich, byť i krátkodobé, nošení jak subjektivními obtížemi, tak i objektivními reakcemi.

Naším cílem bylo ověřit, zda by především přídavek barviva k měkkým kontaktním čočkám nemohl vyvolat tyto reakce a degenerativní pochody na buňkách, které jsou s nimi v kontaktu. K tomuto cíli jsme použili laboratorní test pro stanovování cytotoxicity implantačních materiálů - test membránové aktivity neboli agardifurní test (9,10,16).

Materiál a metodika

K pokusům pro stanovení biotoxicity jsme použili buňky pěstované in vitro. To je v souladu nejen se zákonem č. 246/92 - zákonem na ochranu zvířat proti týrání, ale i normou ČSN EN 30 993 o testování prostředků zdravotnické techniky.

Použité buňky: permanentní buněčná fibroblastická linie L 929 (ECACC No 85011425), která je v laboratořích katedry biologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové dlouhodobě pěstována v kultivačních nádobách z plastické hmoty (NUNCCLON, Dánsko) v kultivačním médiu DMEM (Sevapharma, Praha), smíšeným s deseti objemovými díly bovinního séra (Bioveta, Ivanovice na Hané) a antibiotiky (200 j. penicilinu a 100 ug streptomycinu na 1 ml). Jako stabilizátor pH byl použit nárazníkový roztok kyselého uhličitánu sodného s přídavkem fenolové červeně. Test membránové aktivity (9,10,16) je založen na schopnosti nepoškozené živé živočišné buňky

přijímat pinocytózou neutrální červeně a shromažďovat ji v sekundárních lysosomech. Působí-li však na buňky toxický materiál nebo jeho výluh, dojde k narušení cytoplazmatické membrány i membrány lysosomů a barvivo se z buňky uvolní. Objeví se nápadný kontrast mezi zónou obarvených živých (nepoškozených) buněk a zónou odbarvených mrtvých buněk.

Provedení testu: do Petriho misky z plastu (GAMA, Trhové Sviny) bylo inokulováno $0,5 \times 10^6$ živých buněk v médiu DMEM se všemi komponentami. Po 24 hodin trvajících inkubaci při 37 °C v atmosféře vzduchu s 5% CO₂ médium slijeme a nahradíme 3 ml agarového média zahřátého na 50 °C (agarové médium je složeno z 1 dílu 2% agaru ve vodě a 1 dílu dvakrát koncentrovaného kultivačního média DMEM s 10 objemovými díly bovinního séra). Po 30 minutách za pokojové teploty agarová vrstva ztuhne. Pak ji přelijeme 0,015% roztokem neutrální červeně a chráníme před světlem. Po dalších 30 minutách barvivo odstraníme a na agar položíme vzorek určité velikosti. V našich pokusech jsme na agar položili části sledovaných čoček velikosti cca 0,5 cm²; jako pozitivní kontrolu pak filtrační papír stejné velikosti, nasycený 5% roztokem Tweenu 20. Okolo toxických vzorků se po 24hodinovém pobytu v termostatu vytvoří zóna odbarvených buněk, která je tím širší, čím je materiál toxicitější.

Vlastní pozorování

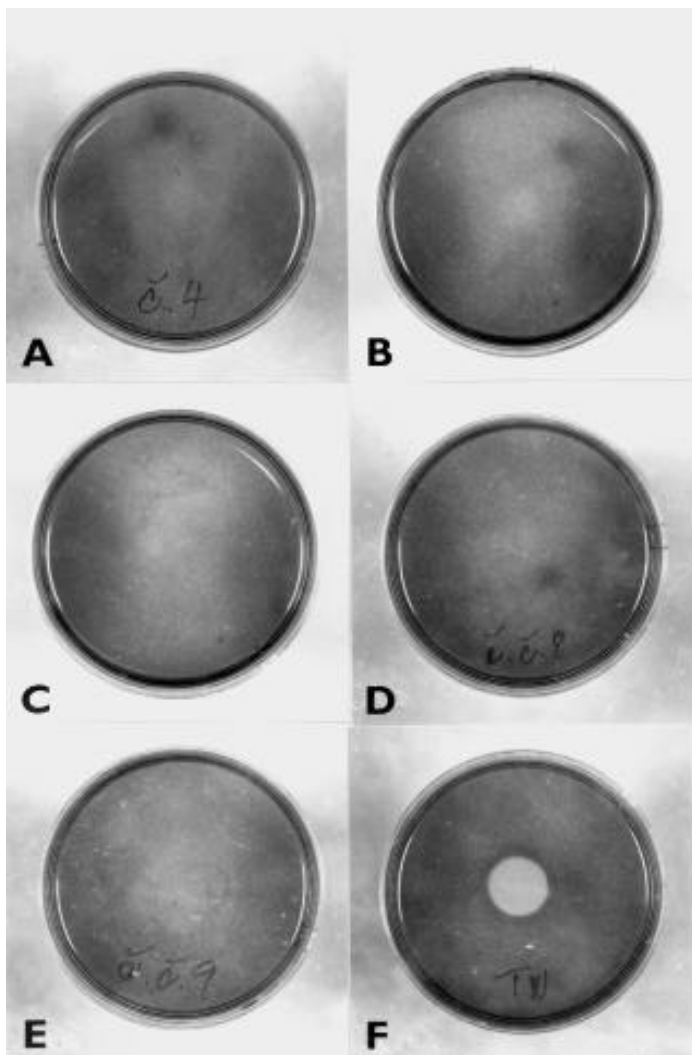
Vzorek (měkká čočka hnědé barvy, výrobce firma Wilens, ČR) na misce označené na obrázku I písmenem A vyvolal na agaru jen neurčité difúzní zesvětlení buněk. Toxický vzorek, představený na snímku Petriho misky označeném F, naproti tomu vytvořil ostře ohraničené rozhraní mezi červeně (na snímku tmavě) zbarvenými a odbarvenými buňkami. A přece pacientka I tento vzorek vrátila pro pocit cizího tělesa a permanentní pálení i při krátkodobém nošení. Objektivně jsme zjistili zarudnutí spojivek a drobné eroze situované u č. 3. Po abstenci nošení čoček obtíže spontánně vymizely.

Pro prakticky stejné subjektivní obtíže vrátila měkké kontaktní čočky modré barvy stejného výrobce jako čočky předchozí pacientka II. Objektivně jsme opět nenašli známky dráždění. Stav se upravil za několik dnů po aplikaci kapek Spersallerg. Na agaru vyvolal tento vzorek jen zcela nepatrné odbarvení buněk (snímek označený B).

Měkkou kontaktní čočku modré barvy (výrobce Bausch a Lomb, USA) vrátila po krátkodobém nošení pacientka III pro pálení a stálé slzení očí. Objektivně jsme našli zarudnutí spojivek bez jiných výraznějších změn na rohovce. Na agaru (viz snímek C) není patrné výraznější ohraničené odbarvení.

Pacientka IV vrátila pro stejné obtíže čočky modré barvy (výrobce Bausch a Lomb, USA). Objektivní nález svědčil i zde pro dráždění buněk rohovky a alergickou reakci. Nález na misce označené D však nevykazuje známky cytotoxicity. Vzorek na misce E pochází z čočky, která byla zbarvena zeleně (výrobce Bausch a Lomb, USA). Také tento vzorek nevyvolává při laboratorním vyšetření testem membránové aktivity reakce, které by svědčily o jeho toxicitě, přestože byl vrácen pro obtíže při jeho nošení; pacientka V si stěžovala na pocit cizího tělesa, pálení až řezavou bolest. Objektivní nález svědčil pro počínající keratokonjunktivitidu.

Snímek F zobrazuje vliv toxické kontroly, která na rozdíl od netoxických vzorků (A,B,C,D,E) vyvolala ostře ohraničené vyblednutí v centru Petriho misky. Toxickou kon-



Obr. 1: Petriho misky, na kterých byly do středu na 24 hodin položeny vzorky měkkých kontaktních čoček: A - hnědé barvy (Wilens, ČR), B - modré barvy (Wilens, ČR), C - (Bausch a Lomb, USA), D - modré barvy (Bausch a Lomb, USA), E - zelené barvy (Bausch a Lomb, USA), F - ve středu této čočky byl umístěn disk filtračního papíru o velikosti odpovídající vzorkům, který byl nasycený 5% roztokem Tweenu 20. Ten vyvolal kompletní odbarvení buněk.

trolou byl 5% roztok Tweenu 20, kterým jsme napustili kolečko filtračního papíru, odpovídající velikosti testovanému vzorku, položili na agar kryjící buňky s pinocytovanou neutrální červení a nechali ho působit stejnou dobu jako vzorky čoček.

Diskuse

Biotoxicita měkkých kontaktních čoček byla testována mnohokrát. Marcus se spolupráce (15) citují práce, které vycházely z farmakopei USA (17) a požadavků amerického Food and Drug Administration (7). Tyto práce jsou však, stejně jako práce Marcuse (15) nebo Daviese (3) a Ehrlicha (5), realizovány tak, že byla sledována toxicita výluhů injikovaných pokusným myším.

Půža a spolupracovníci (18) však podrobili v souladu se zákonem č. 246/92 Sb. (zákonem o ochraně zvířat proti týrání) HEMU - tedy materiál, ze kterého jsou prakticky všechny měkké (i barevné) kontaktní čočky vyrobeny - alternativnímu testu dynamického sledování kontaktní cytotoxicity (kde pokusným objektem jsou in vitro pěstované buňky), a to v různých stádiích polymerace. Zjistili, ve shodě s výše citovanými autory, že zpolymerovaná HEMA je pro buňky pěstované in vitro zcela netoxická. Také Müller-Lierheim (16) agardifuzním testem tyto nálezy potvrzuje. Chtěli jsme zjistit, zda tomu tak je i v případě barevných měkkých kontaktních čoček, zda přídavek barviva nevyvolá toxické poškození buněk, které se dostanou do kontaktu s takto chemicky změněnými čočkami.

Proto jsme čočky, které uživatelé vrátili z důvodů, že vyvolávaly nejen nepříjemné subjektivní pocity, ale i objektivní změny v buňkách rohovky, podrobili testu na zjištění cytotoxicity či cytotoxicity. Ukázalo se, že v laboratorním testu membránové aktivity (9,10,16) se jeví všechny čočky ve srovnání s toxickou kontrolou jako netoxické.

Příčina jejich snížené snášenlivosti některými pacienty by mohla být vyvolána tím, že buňky rohovky reagují na snížený přívod kyslíku. Tak Bruce s Brennanem (1,2) našli v důsledku hypoxie rohovky pod měkkými čočkami rohovkové epitelální, stromální a endoteliální edémy, mikrocysty a vakuolizaci základní protoplazmy. Tytéž změny popisují i jiní autoři (4,11,12,14). Kontaktní čočky mohou také působit jako bariéra zabráňující toku slz přes rohovku, která je pod čočkou, a způsobí tak relativně anoxický stav. To vytváří vhodné prostředí pro život anaerobních organismů. Pod čočkou se může hromadit kyselina mléčná a oxid uhličitý. Toto nebezpečí je sice u měkkých kontaktních čoček sníženo, ale při jejich dlouhodobém nošení se také může uplatnit. Otázkou je, zda trvalé dráždění, které jakákoliv čočka nutně vyvolá, nevede k přecitlivělosti, zabrání užívání těchto čoček. Bez významu nejsou ani roztoky, ve kterých jsou čočky přechovávány (19). Ty obsahují poměrně koncentrovanou kyselinu fosforečnou a peroxid vodíku. Abychom tyto vlivy vyloučili, před zahájením testů jsme několikrát čočky v našich sledováních opláchnuli ve fyziologickém roztoku.

Závěr

Autor podrobil měkké barevné kontaktní čočky laboratornímu testu na stanovení cytotoxicity - testu membránové aktivity - a konstatoval, že tyto čočky jsou netoxické. Příčiny jejich nesnášenlivosti některými pacienty nejsou tedy zaviněny jejich toxicitou, ale jiný-

mi příčinami. Mezi těmito příčinami mohou být individuální precitlivělost, nedostatečná péče o čočky nebo vliv dezinfekčních roztoků.

Poděkování

Panu doc. RNDr. Miroslavu Hrochovi, CSc. děkuji za cenné rady a pomoc při laboratorním zpracování testu.

Literatura

1. Bruce AS, Brennan NA. Epithelial, stromal and endothelial responses to hydrogel extended wear. *CLAO-J* 1993;19:211-6.
2. Bruce AS, Brennan NA. Comparison of clinical diagnostic tests in hydrogel extended wear. *Opt Vis Sci* 1994;71:98-103.
3. Davies M. Evaluating the toxicity of soft lens material. *Ophthalmic Optician* 1972;12:939-44.
4. Donschik PO, Suchecki JK, Ehlers WH. Peripheral corneal infiltrates associated with contact lens wear. *Trans Am Ophthalm Soc* 1995;93:49-60.
5. Ehrich W. Test for biological compatibility of contact lens materials. *Contact Lens Med J* 1976;2:15-6.
6. Elza KL. Toxicity of soft contact lens material. *Contact Lens Med J* 1976;2:57-61.
7. F.D.A. Preclinical Guidelines for Toxicological testing of New Contact Lenses, 1972.
8. Galin MA, Chowchuech E, Galin A. Tissue culture methods for Testing the toxicity of ocular plastic materials. *Am J Ophthalmol* 1975;79:665-9.
9. Hroch M. Test membránové aktivity (TMA-NČ). *Suppl Sb Ved Pr Lek Fak Univerzity Karlovy Hradec Králové* 1994;37:47-53.
10. Hroch M. Test mitochondriální aktivity (TmA-MTT) a několi poznámek k testu membránové aktivity (TMA-NČ). *Suppl Sb Ved Pr Lek Fak Univerzity Karlovy Hradec Králové* 1994;37:61-8.
11. Kraus H. a kol. *Kompendium očního lékařství*. Grada Publishing: Praha, 1997.
12. Maguen E, Rosmer IR, Caroline P, Macy JR, Nesburn AB. A retrospective study od disposable extended wear lenses in 100 patiens: year 3. *CLAO-J* 1994;20:179-182.
13. Mandell RB. *Contact lens practice: hard and flexible lenses*, 2nd ed., Charles C. Thomas: Springfield III, 1974.
14. Mc Mahon TT, Polse KK. Effects of long extended wear of PMMA lenses on corneal function: a case report. *J Am Optom Assoc* 1994;65:788-90.
15. Marcus R, Hunt C, Windhorsy R, Jose J, Mandell RB. Acute systemic toxicological tests of soft contact lens extractives. *Am J Optom Physiol Optics* 1980;57:360-2.
16. Müller-Lierheim WGK. The role of cytotoxicity tests in the biological evolution of contact lenses. *Modern trends in ophthalmology*. K. Wisnia, 1991:171-6.
17. National Formulary XIV, Biological test for plastic containers, *The United States Pharmacofolia* 1970:926-9.
18. Půža V, Dočekalová Š, Štol M. Působení monomeru HEMA (2-hydroxyethylmethakrylátu) na buňky pěstované in vitro. *Suppl Sb Ved Pr Lek Fak Univerzity Karlovy Hradec Králové* 1990;35:677-85.
19. Riley MV, Wilson G. Topical hydrogen peroxide and the safety of ocular tissues. *CLAO-J* 1993;19:186-90.
20. Wichterle O, Lim D. Hydrophylic gels for biological use. *Nature* 1960;185:117-8.

MUDr. A. A. Almesmary, Katedra biologie Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 01 Hradec Králové.

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 44, 1999, 1-2, 7-14

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

ADENOIDNÍ VEGETACE (2. část) A JEJÍ VLIV NA OKOLNÍ STRUKTURY

Viktor Chrobok, Petr Čelakovský, Ivan Hybásek, Jan Vokurka

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Katedra otorinolaryngologie; (vedoucí: doc. MUDr. J. Vokurka, CSc.)

Summary

Adenoids and influence on the surrounding structures.

We describe the contemporary knowledge about histopathology and size of adenoids. We discuss the influence of adenoids on eustachian tube, middle ear cavity, paranasal sinuses, respiratory tract and immunity of patients.

Key words: Adenoids; Endoscopic adenoidectomy; Eustachian tube; Middle ear; Paranasal sinuses; Respiratory tract; Immunity

Souhrn

Je uveden literární přehled současných názorů na histologii a velikost adenoidních vegetací. Dále jsou hodnoceny možné vlivy adenoidní tkáně na sluchovou trubici, středoušní dutinu, vedlejší nosní dutiny, dolní cesty dýchací a imunologický stav nemocného.

Práce byla provedena v rámci řešení grantového úkolu IGA MZ ČR 2946-3.

Práce hodnotící vlastní adenoidní vegetace

Histologie adenoidních vegetací

Kučera (12) diagnostikoval histologicky v adenoidních vegetacích povrchní exsudativní zánět v 72 %, těžší lakunární zánět v 18 % a jen u 10 % jedinců nebyl přítomen zánět v odstraněné lymfatické tkáni. Autor doporučuje klasifikační schéma:

- prostá hyperplazie lymfoidní tkáně
- zánětlivé změny - povrchní, katarální
 - mikroabscesy
 - lakunární

Metaplazie respiračního povrchového epitelu ve vrstevnatý dlaždicový epitel je běžný nálež v adenoidních vegetacích a je terénem k vývoji mikroabscesů.

V naší práci jsme naopak zjistili neobvykle vysoký výskyt prosté hyperplazie lymfatické tkáně, u 17 nemocných z 20 náhodně vybraných dětí s histologickým vyšetřením adenoidních vegetací. Rozdílnost může být ovlivněna odlišnými hodnotícími kritérii histopatologa.

Velikost adenoidních vegetací

Brodsky (3) provedl měření objemu adenoidních vegetací; rozlišuje dvě skupiny nemocných s obstrukční adenoidní hyperplazií a s chronickou adenoidní infekcí. U nemocných s obstrukční adenoidní hyperplazií zjišťuje větší objem a váhu adenoidních vegetací. Objem nosohltanu, hodnocený rentgenologicky, byl u obou skupin stejný. Tedy obstrukce nosu a nosohltanu je způsobena růstem adenoidních vegetací, ne zmenšením či relativně menším objemem nosohltanu.

Maw (15) nenachází vliv velikosti adenoidních vegetací na huhňavost a výpotek ve středouší. Velká adenoidní vegetace má však vliv na přítomnost chrápání. Při enormně veliké adenoidní vegetaci může vzniknout obstrukční sleep apnoe syndrom, vzácně plicní hypertenze a cor pulmonale.

Průměrná hmotnost odstraněné adenoidní tkáně byla dle měření Lejsky (13) 2,065 g. Naše měření ukázalo průměrný objem lymfatické tkáně 3,4 ml. Nezjišťovali jsme skutečnou hmotnost, ale vycházíme-li ze skutečnosti, že 1 ml lymfatické tkáně je těžší než 1g, můžeme konstatovat, že v našem souboru jsme odstranili adenoidní vegetace větší hmotnosti. Toto podporuje důležitost předoperačního endoskopického vyšetření s následnou správnou indikací k operaci.

Domníváme se však, že rozhodující při hodnocení velikosti adenoidních vegetací je jejich vztah k velikosti nosohltanu. Tedy endoskopické hodnocení velikosti lymfatické tkáně ve vztahu k hornímu okraji choany a k tubárnímu toru má klinicky největší hodnotu. Absolutní objem či váha lymfatické tkáně bez znalosti objemu nosohltanu a věku dítěte nemají klinický význam.

Bakteriologické vyšetření

Bakteriologickou analýzu tkáně adenoidních vegetací hodnotí Buchelová (4); mezi nejčastější aerobní mikroby patří Haemophilus influenzae 38 % a Streptococcus pneumoniae 38 %, Staphylococcus aureus a Branhamella catarrhalis. Při porovnání kultivací z nosohltanu a přímého odběru z adenotomované lymfatické tkáně je patrné, že pozitivita je vyšší o 17 % u odběru přímo z tkáně při operaci. V posledních letech se ukazuje častější záchyt anaerobních bakterií (8) např. Bacteroides. Na základě těchto výsledků je možné pokládat adenoidní vegetace za ložisko fokální infekce a bakteriální alergie.

Práce hodnotící vliv adenoidních vegetací na okolí

Sluchová trubice a středoušní dutina

Vztahy mezi sluchovou trubicí, nosohltanem a středoušní dutinou se odrážejí v patologii středního ucha. Neustále je diskutována etiologie sekretorické otitidy, která je jistě podle současných poznatků multifaktoriální. Též dosud není jasno, zda se jedná o primární postižení na úrovni nosohltanu, faryngeálního ústí sluchové trubice, tubárního toru či sliznice sluchové trubice a středoušní dutiny.

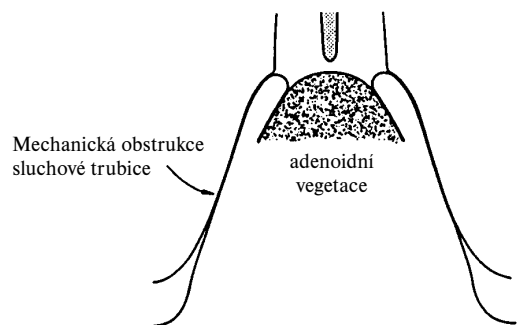
Dle studie Bluestona (2) se funkce sluchové trubice může po adenotomii zlepšit, nezměnit, ale i zhoršit. Zlepšení lze vysvětlit redukcí zevní mechanické obstrukce sluchové trubice vlivem adenoidní tkáně, uvolněním nosního dýchání a sanací zánětu. Zhoršení funkce je vysvětleno zvýšením poddajnosti sluchové trubice, vlivem ztráty opory stěny tuby v oblasti fossa Rosenmülleri. Toto bylo prokázáno refluxem kontrastní látky na rentgenogramu po adenotomii, jedná se však o pilotní studii malého počtu nemocných.

Přínos adenotomie na stav středoušní dutiny u nemocných s recidivujícími otitidami či sekretorickou otitidou je problematické vyjádřit. Některá literární sdělení (2) ukazují ústup onemocnění středního ucha po adenotomii, jiná naopak nepotvrzují pozitivní vliv adenotomie na otitidy (20). Adenotomie též odstraňuje zánětlivé ložisko, které může mít vliv na funkci sluchové trubice a následně umožňuje vznik sekretorické otitidy. Tyto rozdílné výsledky jsou pravděpodobně ovlivněny rozdílnými soubory a rozdílným výběrem nemocných pro studii, nepochybně zde hraje roli řada faktorů:

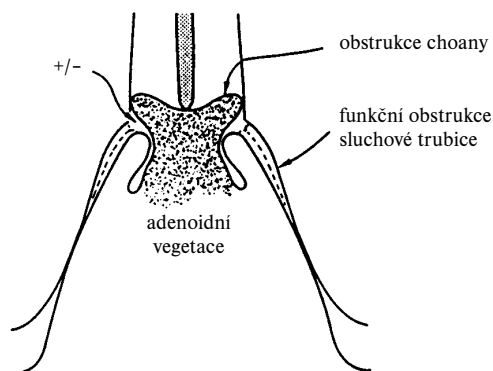
1. typ středoušního zánětu (recidivující otitidy, sekretorická otitida),
2. četnost, doba trvání a závažnost onemocnění středního ucha,
3. věk dítěte (horší výsledky u mladších jedinců),
4. celkový stav organismu jedince,
5. přítomnost alergického onemocnění,
6. přítomnost sinusitidy,
7. způsob současné léčby středního ucha (pouze adenotomie, nebo i paracentéza a odsátí, či ventilační trubička),
8. metoda použité adenotomie (jistě je výhodné dokonalé odstranění adenoidní tkáně při endoskopické adenotomii).

Dnes Bluestone (2) doporučuje v případě obstrukce nosu a patologie ve středouší současně adenotomii a zavedení ventilační trubičky u nemocných se sekretorickou otitidou. Bluestone (2) rozlišuje dva typy adenoidních vegetací z hlediska obstrukce sluchové trubice. První typ je zmožnění lymfatické tkáně především ve fossa Rosenmülleri, kdy dochází k zevní mechanické kompresi sluchové trubice (viz obr. 1). Druhý typ je obstrukce choan za současně volné fossa Rosenmülleri. Během polykání vznikají abnormálně vysoké tlaky v nosohltanu a může docházet k insulaci sekretu z nosohltanu do středoušní dutiny (viz obr. 2). Bluestone (2) ukazuje princip možného zhoršení funkce sluchové trubice po adenotomii. Lymfatická tkáň ve fossa Rosenmülleri tlačí na sluchovou trubicí, dochází naopak ke zvýšené poddajnosti a otevření sluchové trubice (viz obr. 3). Je však třeba upozornit, že na správné funkci se podílí celá sluchová trubice, nejen faryngeální ostium a tubární torus.

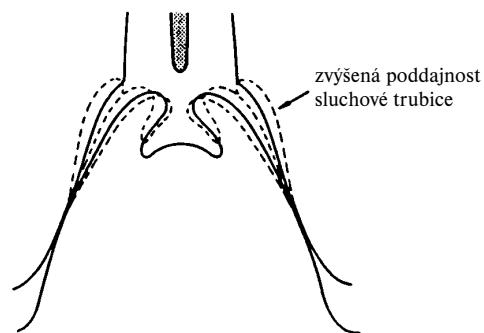
Domníváme se, že právě endoskopické vyšetření nosohltanu umožňuje dokonalé studium velikosti adenoidních vegetací a vztahu lymfatické tkáně k tubárním torům s následnou cílenou endoskopickou adenotomii.



Obr. 1: Mechanická obstrukce sluchových trubic tlakem lymfatické tkáně na tubární torus (dle 2).



Obr. 2: Obstrukce choan adenoidními vegetacemi ovlivňuje tlakové poměry kolem ústí sluchových trubic (dle 2).



Obr. 3: Schéma následné zvýšené poddajnosti sluchové trubice po adenotomii (dle 2).

Na poruchu barofunkce středouší jako možného následku porušení funkce sluchové trubice můžeme soudit podle otoskopického nálezu - především při použití pneumatické otoskopie, podle stavu sluchu a podle výsledku tympanometrie. Je třeba zdůraznit rozhodující přínos tympanometrie při srovnání s audiometrií, a proto je v diagnostice sekretorické otitidy zohledňována především tympanometrie s pneumatickou otoskopií. Z práce Poláka (18), který hodnotil výsledky tympanometrické a otoskopické u 200 dětí před a po adenotomii, zjišťujeme, že při příznacích obstrukce nosohltanu a při zánětech horních cest dýchacích je ve více než v polovině případů patologický nálezu ve středouší. V Polákově souboru byla stejným dílem zastoupena četnost podtlaku a sekretu ve středouší. U dětí mladších 5 let byl však častěji sekret ve středouší než pouhý podtlak, zatímco ve skupině dětí nad 5 let je tomu naopak. Autoři nenalezli závislost mezi velikostí adenoidní vegetace a výskytem patologického nálezu ve středouší. Velká vegetace v centrální části nosohltanu nemusí působit poruchu sluchové trubice, zatímco malá vegetace, ale lokalizovaná ve fossa Rosenmülleri, může působit sekretorický katar. Asi u poloviny adenotomovaných dětí je zjištěn patologický stav ve středouší. Adenotomie patologický stav ve středouší ovlivňuje mimořádně příznivě a v převážné většině případů vede sama do tří týdnů k jeho sanaci. Zbývá však ještě asi pětina případů (asi desetina všech adenotomovaných), kde je nutná kromě adenotomie ještě další léčba, má-li se patologický stav ve středouší upravit.

Příznivý vliv adenotomie na stav středoušní dutiny potvrdil tympanometrickým vyšetřením Šejna (22), i když jsou názory v literatuře (16) rozdílné ve smyslu pozitivního či žádného vlivu na stav středoušní dutiny.

Opakovaně byl potvrzen zánětlivý buněčný infiltrát v podslizniční tkáni středoušní dutiny u nemocných se sekretorickou otitidou. Dle Johnsona (10) jsou bakterie hlavní příčinou vzniku sekretorické otitidy. Na mechanismu vzniku se spolupodílí dysfunkce sluchové trubice či ciliární dysfunkce, rozštěp patra či obstrukce nosohltanu adenoidními vegetacemi. Autor identifikoval nejčastěji přítomnost DNA Haemophilus influenzae ve středoušním sekretu. Častý výskyt Haemophilus influenzae ve středoušní dutině a v kultivacích nosohltanu (4) podporují teorii průniku infekce z nosohltanu do středouší.

Etiologie sekretorické otitidy není přesně známa, ale uvažuje se o multifaktoriální etiologii. Jednou z příčin jsou zvětšené adenoidní vegetace. Není však již uznávána dřívější teorie mechanické obstrukce sluchové trubice vlivem uzávěru jejího faryngeálního ústí a následným vznikem výpotku ve středouší e vacuo. Adenoidní vegetace jsou spíše zdrojem infekce a ovlivňují tlakové poměry v nosohltanu v průběhu dýchání (16). Možnost šíření infekce z nosohltanu do středoušní dutiny potvrzuje naše práce (5), kdy jsme zjistili u dětí se sekretorickou otitidou po paracentéze a odsátí při vyšetření funkce sluchové trubice testem inflace - deflace u 47 % tubu patens či hyperkomplianci tuby. Tato skutečnost se může podílet na opakovaném průniku infekce z nosohltanu do středouší, jak uvádí Sadé (20).

Vedlejší dutiny nosní

V literatuře (16,24) byl potvrzen signifikantní vztah mezi adenoidními vegetacemi a maxilární sinusitidou u dětí do 9 let, souběh těchto dvou onemocnění je asi v 50 %. Po adenotomii dochází k ústupu sinusitidy. Vandeberg (24) potvrdil úplný ústup sinusitidy u 58 %

děti po adenotomii, částečné zlepšení u 21 % a přetrvávání zánětu vedlejších nosních dutin u 21 %.

Ve studii z roku 1986 z našeho pracoviště (29) byl potvrzen častý výskyt maxilární sinusitidy a adenoidních vegetací. Z 90 po sobě jdoucích adenotomovaných dětí mělo 54 % negativní nález na rentgenogramu vedlejších nosních dutin a 46 % bylo pozitivních. Po konvenční adenotomii ustoupil rentgenový nález v oblasti vedlejších nosních dutin u 25 % dětí.

Dolní cesty dýchací

Současné postižení horních a dolních dýchacích cest je známé, je vykládáno mechanicky (kanalikulární infekcí), reflexně a humorálně. U mnoha dětí je infekce dýchacích cest iniciátorem klinického stavu, pro který je typický nález pískotů v prodlouženém výdechu, dítě je celkově alterované, na začátku onemocnění bývají subfebrilie. Při recidivách je běžný afebrilní průběh, frekvence dechu je zvýšená. Etiologickým agens bývají většinou viry. Tento klinický obraz je charakteristický pro „hvízdavou bronchitidu“ (14). Děti s takovým klinickým obrazem mohou být v pozdějším věku ohroženy vznikem bronchiálního astmatu. Lejska (14) zjistil u adenotomovaných dětí s hvízdavou bronchitidou zvýšený podíl eosinofilů a zvýšení IgE v séru, známky zvýšené imunitní aktivity prokázané i klasickou histologií (zmožení a rozšíření folikulárních center) a zvýšený nález IgE v adenoidní tkáni.

Poruchy plicní ventilace u dětí s adenoidními vegetacemi měřil Rous (19), zjistil patologický nález u 31 % dětí při globální spiropografii, zatímco u regionální spiropografie byly zjištěny patologické změny až u 86 % dětí. Tedy pomocí regionální spiropografie s použitím denzitografické metody autor odhalil lokalizované poruchy plicní ventilace. U dětí mladších 10 let pozoroval ve srovnání se staršími dětmi výraznější a častější změny sledovaných parametrů. Vztah adenoidní tkáně a dolních cest dýchacích vysvětluje sníženou nosní průchodností, což je podmíněno mechanickou blokadou nosohltanu. Dojde k vyloučení fyziologického reflexního působení horních cest dýchacích na dolní cesty dýchací. Také vliv descendentní infekce a přímého poškození sliznice tracheobronchiálního stromu inspirací neupraveného vzduchu při ústním dýchání je často příčinou recidivujících bronchitid, provázených nepříznivým ovlivněním funkce plic.

Zvýšený odpor v nosohltanu u dětí s adenoidními vegetacemi může působit změny v plicní ventilaci a je riziko obstrukčního sleep apnoe syndromu. Při měření arteriálních krevních plynů před adenotomií a po operaci byla zjištěna signifikantně nižší arteriální tenze O_2 před operací a zvýšení těchto hodnot po operaci.

Imunologický stav jedince

Problematikou se v naší literatuře zabýval Sláma (21). Adenotomii řešíme ventilační poměry v horních cestách dýchacích, odstraňujeme ložisko perzistujícího antigenního a alergizujícího stresu. Zárok vede k normalizaci uvedených defektů u jinak zdravých dětí a dává předpoklady k uzdravení i k normalizaci laboratorních hodnot specifické a nespecifické imunity. Sláma (21) zjistil významně zvýšenou hodnotu lysozymu ve slinách i v séru u dětí před adenotomií a normalizaci těchto hodnot v závislosti na

provedené adenotomii. Trochu jiný pohled autor nachází u tonzilektomii, jelikož patrové tonzily zvláště u malých dětí s nevyzrálým imunologickým aparátem mají významnou imunoproduktivní funkci. Proto by se především u malých dětí měla indikace k tonzilektomii zvážít.

Existují však rozporuplné názory na vliv adenotomie a tonzilektomie na imunologický stav jedince. Na jedné straně jsou zjištěny vyšší hodnoty imunoglobulinů a jejich pokles a normalizace po odstranění infekčního ložiska. Na straně druhé jsou zjištěny před operací nízké hodnoty imunoglobulinů vyčerpáním imunitního systému a následným vzestupem a normalizací po chirurgickém výkonu. Není znám žádný příznak imunodeficiency po adenotomii nebo tonzilektomii.

Cena a přínos adenotomie

Chirurgie adenoidních vegetací není jen otázkou ceny, ale též otázkou možných rizik chirurgického výkonu na jedné straně a na straně druhé otázkou pozitivního přínosu adenotomie.

Současná hodnota endoskopické adenotomie dle sazebníku Všeobecné zdravotní pojišťovny činí 572 bodů (výkon 71639 endoskopická operace v nosní dutině).

Mezi rizika chirurgického výkonu patří komplikace anesteziologické, chirurgické a celkové. Přínos adenotomie spočívá v redukci výskytu zánětlivých onemocnění nosu, vedlejších nosních dutin, ucha a krku, zlepšení průchodnosti dýchacích cest, zlepšení sluchu, zlepšení celkového zdravotního stavu jedince, snížení nemocnosti a úzkosti jedince i rodiny. Po zvážení výhod a nevýhod adenotomie by měla být provedena indikace k výkonu.

Za nejbezpečnější považujeme operaci v celkové intubační anestezii, kdy jsou zajištěny dýchací cesty. Domníváme se, že nejkvalitnější jsou adenoidní vegetace odstraněny za kontroly zraku, přičemž není rozhodující typ použitého endoskopu. Zásadní je vidět do nosohltanu, a tím má chirurg jistotu, že odstraní celou adenoidní tkáň (**endoskopická adenoidektomie**), a přitom neporaní okolní struktury.

Typ použitého endoskopu a způsob zavedení byl popsán řadou autorů (1, 7,28,29). Endoskopické adenotomie byly nejprve doporučovány u dětí se sekretorickou otitidou, aby došlo k řádnému ošetření a odstranění lymfatické tkáně z laterálních stěn nosohltanu. Zahraničními autory (2,7) byl prokázán pozitivní vliv na ústup sekretorické otitidy u nemocných s dokonalým endoskopickým odstraněním adenoidních vegetací z nosohltanu, zvláště v oblasti laterální stěny.

Na našem pracovišti byla postupně vypracována endoskopická adenotomie k rutinnímu použití jak technicky a přístrojově, tak organizačně v návaznosti na endoskopickou diagnostiku (28,29).

Spolupráce s rodiči

Přípravě rodičů a dítěte před adenotomií se věnoval Lejska (13), který zjistil nebojácné a vyrovnané chování u 76 % dětí u informovaných rodičů, zatímco u neinformovaných rodičů bylo procento těchto dětí nižší (55 %). I my jsme proto vypracovali informační leták pro rodiče, který jim objasní problematiku endoskopické adenotomie.

Cílem je také seznámit děti s průběhem hospitalizace. Malý pacient pak přichází do po-
někud známého prostředí.

Není možné zapomenout na celkovou léčbu po operaci. Jedná se o rehabilitaci nos-
ního dýchání, dechovou gymnastiku, spočívající v celkovém tělesném cvičení ve stoje,
v sedě i v leže. Speciální dechové cviky, kdy dítě nadechuje nosem a vydechuje ústy,
např. nafukování balonku, bubláni brčkem do vody atd. Trvá-li i nadále dýchání ústy, do-
chází ke stagnaci sekretu, k zánětům sliznice dýchacích cest a k opakované hyperplazii
lymfatické tkáně. Při náhradním dýchání ústy dochází ke snížené ventilační a drenážní
funkci plic. Byla prokázána přímá souvislost mezi plněním hrudníku, frekvencí dechu
a průchodností nosu.

Míra readenotomií po klasické adenotomii dosahuje kolem 10-30 %. Po adenotomii
na spontánní dýchání nosem přechází jen asi jedna třetina dětí. Voldánová (30) sleduje
ukazatele: časté katary cest dýchacích, výskyt sinusitid, otitid, sekretorických otitid, aler-
gických onemocnění v anamnéze. Všechny parametry se především vyskytují u reade-
notomovaných dětí. Nevhodně provedená adenotomie a pokračující záněty cest
dýchacích mohou vést ke kompenzační hypertrofii lymfatické tkáně na méně vhodných
místech, např. v oblasti tubární tonzily. To by mohlo vysvětlit, proč se v 10 % po adeno-
tomii zhoršuje průchodnost sluchové trubice.

Literatura: uvedena u práce Adenoidní vegetace 3. část

PRIMÁRNÍ SKLEROZUJÍCÍ CHOLANGITIDA - COLITIS ULCEROSA - ASOCIOVANÁ ONEMOCNĚNÍ S CHIRURGICKÝMI DŮSLEDKY

Primární sklerozující cholangitida je zpravidla sdružena s ulcerózní kolitidou. Zpravidla
má plíživý, ale progresivní průběh a vyústí v jaterní selhání, cirhózu nebo v karcinom
žlučových cest. Sklerozující cholangitis však představuje i riziko vzniku kolorektálního
karcinomu. Všeobecně uznávaná medikamentózní léčba tohoto onemocnění dosud ne-
existuje. Izolované stenózy žlučových cest mají být ošetřovány endoskopicky. Vliv prok-
tokolektomie na průběh primární sklerozující cholangitidy je dosud kontroverzně
diskutován. Léčbou konečného stadia sklerozující cholangitidy je jaterní transplantace.
Nemocní s kolitidou musí být doživotně kolonoskopicky sledováni. Přesto, že má koliti-
da nejčastěji asymptomatický průběh, je u těchto nemocných zvýšené riziko kolorektál-
ního karcinomu.

Henschen G, Henschen UA, Herfarth Ch. Primär sklerotische Cholangitis - Colitis ulcerosa - Assoziierte
Erkrankung mit chirurgischen Konsequenzen. Chirurg 1998;69:1028-34.

Z. Vobořil

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

ADENOIDNÍ VEGETACE (3. část) NAŠE ZKUŠENOSTI S ENDOSKOPICKOU ADENOTOMIÍ

Viktor Chrobok, Jan Vokurka, David F. Nunéz

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Katedra otorinolaryngologie; (vedoucí: doc. MUDr. J. Vokurka, CSc.)

Summary:

Adenoids, our experience with endoscopic adenoidectomy.

We measured the number of postoperative bleeding, time of endoscopic adenoidectomy
and size of adenoids. We think, the endoscopic adenoidectomy is the most safety surgi-
cal method, question is the economic demand of this approach.

Key words: Adenoids; Treatment; Postoperative complications; Endoscopic adeno-
idectomy

Souhrn:

Na vlastním souboru je uvedena četnost pooperačního krvácení, měření délky operace
a velikosti adenoidní tkáně. Endoskopické odstranění adenoidních vegetací považujeme
za nejbezpečnější a nejdokonalejší metodu léčby, otázkou je její ekonomická náročnost.

Práce byla provedena v rámci řešení grantového úkolu IGA MZ ČR 2946-3.

Cílem práce je zhodnocení vlastních zkušeností s léčbou adenoidních vegetací. Na vlastním
souboru demonstrujeme počet pooperačních krvácení, časovou náročnost operace, hodno-
cení velikosti a histologického obrazu adenoidních vegetací, cytologických nálezů v oblas-
ti dolní skořepky a tubárního toru, tlakových poměrů ve středouší u dětí s adenoidními
vegetacemi. Vzhledem ke skutečnosti, že každý hodnocený parametr byl sledován u jiné-
ho počtu nemocných, uvádíme charakteristiku každé podskupiny v příslušné kapitole.

Na ORL klinice v Hradci Králové patří adenotomie mezi nejčastější chirurgické vý-
kony, ročně provádíme kolem 500 až 600 odstranění hltanové tonzily.

Do roku 1992 jsme všechny adenotomie prováděli u sedícího dítěte a kyretáž nosohltanu byla provedena naslepo. V roce 1993 jsme u 112 dětí operovali za kontroly endoskopu v celkové intubační anestezii, do této skupiny jsme především zařadili děti, které již měly provedenu adenotomii v minulosti a nebo se současnou patologií ve středním uchu (recidivující otitidy, sekretorická otitida), abychom měli jistotu dokonalého ošetření nosohltanu zvláště v okolí tubárních torů. Ve stejném roce byly adenoidní vegetace odstraněny klasicky u 593 nemocných. V roce 1994 jsme u 140 nemocných provedli endoskopickou adenotomii a u 553 klasickou adenotomii. Od roku 1995 provádíme všechny adenotomie v celkové intubační anestezii za kontroly endoskopem, s využitím všech tří metod endoskopické adenotomie.

Tab. 1: Počet klasických a endoskopických adenotomií (AT) na ORL klinice v Hradci Králové v letech 1993 - 1996

	1993	1994	1995	1996
klasická AT	593	553	-	-
endoskopická AT	112	140	604	616

Přijetí na ORL kliniku předchází ambulantní vyšetření s rinoepifaryngoskopií teleskopem o průměru 2,7mm, kdy je stanovena diagnóza adenoidních vegetací, dále následuje předoperační vyšetření (krvácivost, srážlivost, trombocyty, pediatrické vyšetření). Za ideální považujeme dvoudenní hospitalizaci. První den je dítě přijato na oddělení kolem poledne, seznámí se s oddělením, na noc dostává premedikaci dle doporučení anesteziologa. Druhý den je proveden operační výkon na operačním sále a třetí den, pokud je dítě v pořádku, odchází dopoledne domů. Některé děti přijímáme s jedním z rodičů.

Pooperační krvácení

Z hlediska komplikací nás nejvíce zajímalo pooperační krvácení a jeho výskyt po klasické a endoskopické adenotomii, proto jsme provedli srovnání dvou souborů (tabulka 2). Za pooperační krvácení považujeme opakovanou přítomnost čerstvé krve v hltanu nebo v dutině nosní či ústní v pooperačním období. Krvácení je nutné ošetřit chirurgicky (rekuretáž nosohltanu) nebo konzervativními postupy (např. Sanorin, Dicynone, ledování).

Hodnotíme soubor 321 dětí s věkovým průměrem 6,1 roku. U všech dětí byla provedena klasická adenotomie v roce 1993 naslepo u sedícího dítěte s i.v. podáním Ketaminu. U 7 dětí (1,9 %) se objevilo časné pooperační krvácení, z nich u dvou došlo ke spontánnímu zastavení krvácení, u 5 dětí bylo nutné provést rekuretáž nosohltanu. V roce 1996 bylo provedeno celkem 616 endoskopických adenotomií a pooperační krvácení bylo zjištěno pouze u dvou dětí (0,3 %), jedenkrát se jednalo o krvácení z poraněné sliznice zadní stěny hltanu a u druhého dítěte došlo k traumatizaci sliznice nosní přepážky. U žádného z těchto dětí nebyla nutná rekuretáž v pooperačním období pro krvácení.

Tab. 2: Srovnání počtu pooperačních krvácení po klasické a endoskopické adenotomii

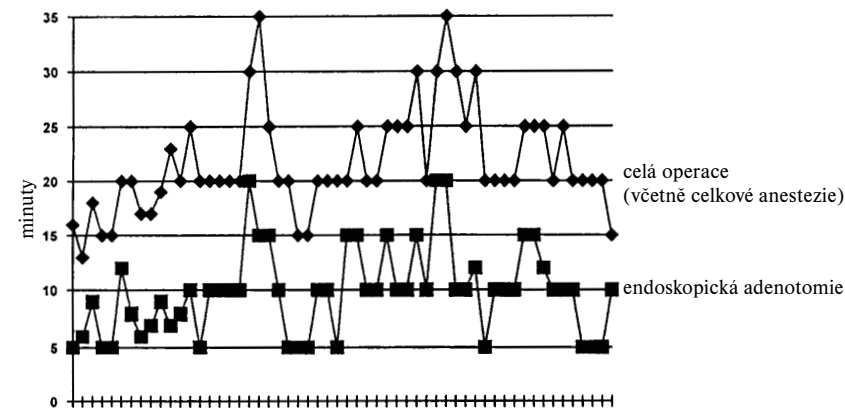
	klasická adenotomie	endoskopická adenotomie
počet operovaných	321	616
počet krvácení	7 (1,9 %)	2 (0,3 %)

Časová náročnost endoskopické adenotomie

Provedli jsme měření délky času, který byl nutný k provedení endoskopické adenotomie. Náhodně jsme vybrali 56 nemocných po sobě jdoucích, měřili jsme dobu od zahájení anestezie do doby, kdy nemocný opustil operační sál, a dále jsme hodnotili dobu vlastního chirurgického výkonu. Operace byly provedeny několika chirurgy a různými anesteziology, šlo především o zjištění průměrné doby trvání výkonu, samozřejmě při správně provedeném chirurgickém výkonu.

Průměrná doba vlastní endoskopické adenotomie (chirurgická část výkonu) činila 9,92 minut, nejkratší doba 5 minut a nejdelší 20 minut. Průměrná doba celého výkonu byla 21,66 minut (nejkratší 13 minut, nejdelší 35 minut) viz graf 1 a tabulka 3. Je možné konstatovat, že endoskop podstatně neprodlužuje dobu celé operace, více než polovinu času je třeba věnovat pro anesteziologickou část výkonu.

Graf 1: Vztah délky operačního výkonu a vlastní endoskopické adenotomie u jednotlivých nemocných.



Tab. 3: Hodnocení délky vlastní endoskopické adenotomie (AT) a celé operace (AT + ARO) v souboru 56 nemocných

	AT	AT + ARO
průměrná doba (min)	9,9	21,6
minimální doba (min)	5	13
maximální doba (min)	20	35

Měření velikosti adenoidních vegetací

Existují různé možnosti hodnocení velikosti adenoidní tkáně v nosohltanu. Při endoskopickém hodnocení velikosti považujeme za malé vegetace tkáň nepřesahující horní okraj choan, střední vegetace přesahují přes horní okraj choan a dosahují maximálně do poloviny choan, velké vegetace přesahují přes polovinu choan.

Důležitý je vztah adenoidních vegetací k ústí sluchové trubice a tubárnímu toru. Všimáme si, zda adenoidní vegetace nedosahují, dosahují těsně či překrývají tubami tory.

Toto relativní hodnocení velikosti adenoidní tkáně ve srovnání se strukturami nosohltanu považujeme za vhodné, jelikož se domníváme, že potíže nemocného závisí mimo jiné na vztahu objemu adenoidních vegetací a objemu nosohltanu. Proto měření absolutního objemu lymfatické tkáně běžně nepoužíváme. Stejný názor máme na stanovení hmotnosti adenoidních vegetací. Měření objemu lze například provést vložení lymfatické tkáně do válce s vodou, které jsme provedli u vybraného souboru 15 dětí.

Hodnocená, náhodně vybraná skupina měla věkový průměr 6,3 roku, věk dětí kolísal od 3 do 16 let. Endoskopicky byly popsány u 7 dětí velké vegetace, u 7 střední vegetace a u jednoho dítěte malé vegetace. Průměrný objem lymfatické tkáně odstraněné z nosohltanu byl 3,43ml, nejmenší 1,5ml a největší 5ml. Nebyl nalezen žádný vztah mezi absolutním objemem odstraněné lymfatické tkáně, endoskopicky hodnocenou velikostí adenoidních vegetací a věkem jedince. Z těchto důvodů se domníváme, že měření absolutní velikosti adenoidních vegetací nemá zásadní význam.

Je možná recidiva adenoidních vegetací?

Snažili jsme se řešit i tuto problematiku, je však velice obtížné určit přesný počet dětí, u kterých byla nutná readenotomie z důvodu recidivy či nového zbytnění hltanové tonzily. Mezi příčiny vedoucí k readenotomii patří: neúplnost přeđešlého výkonu, nedoléčení rinosinusitid s neúspěšnou rehabilitací nosního dýchání nebo antigenní přetížení ze zevního prostředí.

Je třeba zdůraznit, že některé dříve adenotomované děti se přestěhovaly a děti operované v posledních letech právě endoskopickou metodou jsou ještě relativně krátkou dobu po operaci, aby došlo k novému vzniku adenoidních vegetací. Z našich statistik však vyplývají tyto skutečnosti: v roce 1993, kdy jsme odstraňovali lymfatickou tkáň z nosohltanu klasickou metodou, jsme provedli z 321 adenotomií 58 readenotomií, z nich u 39 nemocných byla první adenotomie provedena na našem pracovišti a u 19 nemocných na pracovišti jiném. Pokud bychom považovali roční počet adenotomií přibližně konstantní, můžeme říci, že readenotomie po klasické adenotomii je nutná přibližně u 18 % nemocných. Na straně druhé nutnost readenotomie po endoskopické adenotomii je naprosto výjimečná, na našem pracovišti to byly ojedinělé případy, vždy se však jednalo o drobnou lymfatickou tkáň v klenbě nosohltanu.

Domníváme se, že velká část dříve prováděných readenotomií po klasické adenotomii byla z důvodu nedokonalé kyretáže nosohltanu při prvním výkonu. Recidivy adenoidních vegetací po dokonalém odstranění lymfatické tkáně z nosohltanu jsou neobvyklé až nemožné, a právě tato dokonalá, zrakem kontrovaná kyretáž nosohltanu je možná pouze při endoskopické adenotomii. Výrazné snížení počtu readenotomií při použití endoskopické adenotomie má jistě i ekonomicko-sociální dopad.

Cytologické nálezy v oblasti dolní skořepy a tubárního toru

Provedli jsme hodnocení cytologických nálezů v dutině nosní a nosohltanu u dětí s adenoidními vegetacemi. Náhodně bylo vybráno 20 dětí, u kterých byla před endoskopickou adenotomií provedena tympanometrie. V souboru 40 vyšetřených uší bylo 22 normálních tympanometrických křivek (typ A), u 14 uší byl zjištěn výpotek ve středoušní dutině (typ B) a u 4 uší podtlak (typ C).

V průběhu endoskopické adenotomie jsme provedli odběr na cytologické vyšetření ze zadního konce dolní skořepy a z torus tubarius. Po odběru následoval nátěr na sklíčko a cytologické hodnocení jedním lékařem z Fingerlandova ústavu patologie, který nebyl informován o výsledku tympanometrického vyšetření u daného jedince.

Tab. 4: Hodnocení typu epitelu v oblasti zadního konce dolní skořepy a torus tubarius

epitel	dolní skořepa	torus tubarius
respirační	55 %	42,5 %
dlaždicobuněčný	42,5 %	42,5 %
přechodný	22,5 %	35 %

Při hodnocení cytologického vyšetření nebyl zjištěn významný rozdíl při srovnání typu epitelu v oblasti zadního konce dolní skořepy a torus tubarius (tabulka 4). Nejčastěji se vyskytoval epitel respirační (dolní skořepa 55 %, torus tubarius 42,5 %), dlaždicobuněčný (dolní skořepa 42,5 %, torus tubarius 42,5 %) a přechodný (dolní skořepa 22,5 %, torus tubarius 35 %). Je třeba upozornit, že u některých cytologických obrazů se vyskytovalo několik typů epitelu současně. Na počátku naší studie bylo překvapivé zjištění metaplazie dlaždicobuněčného epitelu, dnes však víme, že se jedná o možný fyziologický nález. U jednoho jedince se mohou vyskytovat všechny typy epitelu současně.

U cytologického vyšetření ze zadní části dolní skořepy nebyl zjištěn významný rozdíl v charakteru cytologie u nemocných s normálními tlakovými poměry ve srovnání se skupinou s patologickým tympanogramem (tabulka 5). Ale v cytologii z torus tubarius bylo identifikováno neobvykle vysoké zastoupení přechodného epitelu u dětí s patologickým tympanogramem. Přechodný epitel na torus tubarius byl v 61 % u patologického nálezu na tympanometrii a pouze ve 14 % u normální tympanometrie (tabulka 6). Statistická významnost byla potvrzena na hladině významnosti $p < 0,05$ testem chíkvadrát nezávislosti v kontingenční tabulce.

Tab. 5: Cytologické nálezy typu epitelu dolní skořepy ve vztahu k tympanometrickému vyšetření

epitel	tympano norma (n=22)	tympano pato (n=18)
dlaždicobuněčný	45,5 %	39 %
respirační	59 %	50 %
přechodný	14 %	33 %

Tab. 6: Cytologické nálezy typu epitelu torus tubarius ve vztahu k tympanometrickému vyšetření

epitel	tympano norma (n=22)	tympano pato (n=18)
dlaždicobuněčný	59 %	22 %
respirační	59 %	22 %
přechodný	14 %	61 %

Při cytologickém hodnocení charakteru zánětlivého infiltrátu jsme došli k těmto výsledkům. V oblasti zadního konce dolní skořepy (tabulka 7) u 22 uší s normální tympanometrickou křivkou byl chronický infiltrát přítomen v 36 %, u 18 uší s patologickou tympanometrickou křivkou v 67 %, v oblasti torus tubarius (tabulka 8) u 22 uší se vzdušnou středoušní dutinou v 64 % a u 18 uší s patologickým tympanogramem v 80 %. Nebyla zjištěna statistická závislost ve výskytu chronického infiltrátu v jednotlivých skupinách.

Tab. 7: Charakter zánětlivého infiltrátu dolní skořepy ve vztahu k tympanometrickému vyšetření

typ zánětu	tympano norma (n=22)	tympano pato (n=18)
akutní	24 %	13 %
chronický	36 %	67 %
nepřítomen	40 %	20 %

Tab. 8: Charakter zánětlivého infiltrátu torus tubarius ve vztahu k tympanometrickému vyšetření

typ zánětu	tympano norma (n=22)	tympano pato (n=18)
akutní	20 %	13 %
chronický	64 %	80 %
nepřítomen	16 %	7 %

Z výsledků hodnocení cytologických nálezů je i přes pravděpodobnou chybu malých čísel možné usuzovat na významnost chronických zánětlivých změn sliznice nosních dutin a nosohltanu na vznik dysfunkce sluchové trubice. U dětí s patologickým tympanogramem byl u 2/3 jedinců zjištěn přechodný epitel v oblasti torus tubarius. U uší s výpotkem či podtlakem ve středoušní dutině byl v 67 % a v 80 % přítomen chronický zánětlivý infiltrát v oblasti dolní skořepy a torus tubarius. Tyto výsledky by mohly podporovat vliv chronických zánětlivých změn sliznice nosních dutin a nosohltanu na vznik dysfunkce sluchové trubice a sekretorické otitidy.

Histologie adenoidních vegetací

Histologické vyšetření adenotomované tkáně neprovádíme standardně u každého jedince, ale vždy u podezření na nádorové onemocnění a u dětí starších 10 let, jelikož výskyt adenoidních vegetací je v těchto věkových skupinách méně obvyklý.

Dle našich pozorování se na povrchu adenoidních vegetací vyskytuje různý typ epitelu, cylindrický respirační epitel s řasinkami, přechodný epitel i dlaždicobuněčný epitel, který byl v ojedinělých případech metaplastický. Není nezajímavé, že při náhodném výběru 20 adenotomovaných dětí jsme identifikovali chronické zánětlivé změny pouze u dvou nemocných, akutní zánět u jednoho dítěte a u zbylých 17 histologických vyšetření adenoidních vegetací nebyly zjištěny zánětlivé změny.

Málo četná přítomnost zánětlivých změn adenoidních vegetací u našich nemocných je jistě pozoruhodná. Je však třeba upozornit, že se jedná o stejný soubor 20 dětí jako při hodnocení cytologie ze sliznice nosních sliznic, kde bylo zjištěno vysoké procento chronických zánětlivých změn v oblasti zadního konce dolní skořepy a torus tubarius. Tedy nepřítomnost zánětlivých změn v oblasti hltanové tonzily nevyklučuje zánětlivé poškození v okolní sliznici nosohltanu, především v okolí ústí sluchové trubice.

Tympanometrické nálezy u dětí s adenoidními vegetacemi

Problematicke byla věnována samostatná práce (6). U dětí před adenotomií jsme diagnostikovali u 40 % uší výpotek ve středoušní dutině. Po endoskopické adenotomii došlo ke spontánnímu ústupu výpotku ze středoušní dutiny u 50 % uší do dvou týdnů od operace.

Vliv inhalační anestezie na tlakové poměry ve středoušní dutině v průběhu endoskopické adenotomie

Uvádíme pouze závěry z publikované práce (9).

1. Pokud je středoušní dutina vzdušná, inhalační anestezie zvyšuje tlak ve středoušní dutině.
2. Po operaci dochází naopak k většímu poklesu tlaku ve středoušní dutině než před operací.
3. Prodýchání maskou anesteziologem v úvodu anestezie má též vliv na tlaky ve středoušní dutině.
4. Pokud je ve středoušní dutině tekutina inhalační anestezie, stav středoušní dutiny u většiny nemocných neovlivní.

Závěry

Endoskopické vyšetření nosohltanu umožňuje exaktní indikaci k operaci. Na možnost snadného endoskopického vyšetření nosohltanu je třeba upozornit především pediatry, čímž vzniká těsnější a exaktnější spolupráce mezi pediatrem a otolaryngologem. Endoskopická metoda adenotomie je chirurgický výkon vedoucí k dokonalému odstranění adenoidních vegetací, včetně ošetření průvodního krvácení, s minimalizací rizika výkonu díky celkové intubační anestezii. Endoskopická adenotomie vyžaduje týmovou spolupráci a pečlivý následný dohled. Je nutný vyšší stupeň zručnosti operátora a dobré, byť nákladné instrumentarium. Zvýšené ekonomické náklady se vrací ve výsledcích. Již dnes je patrné, že došlo k významnému snížení počtu readenotomií. Vytváří se lepší

podmínky k úspěšné léčbě chronických zánětů vedlejších dutin nosních a tubotympanálních katarů.

Poděkování

Děkujeme doc. MUDr. M. Rešlovi, CSc. za hodnocení cytologických nálezů a RNDr. E. Ettlterové za statistické zpracování výsledků.

Literatura

1. Becker SP, Roberts N et al. Endoscopic adenoidectomy for relief of serous otitis media. *Laryngoscope* 1992;102:1379-84.
2. Bluestone CD, Stool SE, Arjona SK. Pediatric otolaryngology. W.B. Saunders Company:Philadelphia, Vol II, 1983:992-1005.
3. Brodsky L, Koch RJ et al. Anatomic correlates of normal and diseased adenoids in children. *Laryngoscope* 1992;102:1268-74.
4. Buchelová L, Trupl J et al. Adenoidní vegetácie jako zdroj infekcie: bakteriologická analýza. *Choroby hlavy a krku* 1997;6(2):31-3.
5. Čelakovský P, Chrobok V et al. Možnosti tympanometrického vyšetření funkce sluchové trubice. *Otorinolaryngol (Prague)* 1996;45:24-7.
6. Čelakovský P, Chrobok V et al. Tympanometrie u dětí s adenoidními vegetacemi. *Otorinolaryngol (Prague)*, v tisku.
7. Drake AF, Fischer ND. Peritubal adenoidectomy. *Laryngoscope*, 1993;103:1291-3.
8. Hotaling AJ, Silva AB. Advances in adenotonsillar disease. *Current Opinion Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993;1:177-84.
9. Chrobok V, Čelakovský P et al. Vliv inhalační anestezie na tlakové poměry ve středoušní dutině v průběhu endoskopické adenotomie (1. část). *Otorinolaryngol (Prague)* 1996;45:90-4.
10. Johnson IJM, Brooks T et al. Compositional differences between bilateral middle ear in otitis media with effusion: evidence for a different etiology? *Laryngoscope* 1997;107:684-9.
11. Koltai PJ, Kalathia AS et al. Power - assisted adenoidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:685-8.
12. Kučera P, Černý E et al. Zánětlivé změny v adenoidních vegetacích. *Cesk Otolaryng* 1986;35:255-9.
13. Lejska V., Záhejská M., Burešová M.: K problematice adenotomie. *Čs. Otolaryngol* 1979;28:283-7.
14. Lejska V, Řičný D et al. Imunoglobuliny ve tkáni adenoidních vegetací u dětí s hvízdavou bronchitidou. *Cesk Otolaryngol* 1982;31:206-10.
15. Maw AR, Jeans WD et al. Adenoidectomy: A prospective study to show clinical and radiological changes two years after operation. *J Laryngol Otol* 1983;97:511-8.
16. Maw AR. Glue ear in childhood. Cambridge university press:London, 1995:35-47.
17. Mostafa BE. Detection of adenoidal hypertrophy using acoustic rhinomanometry. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;(suppl 1):S27-9.
18. Polák I, Praisler J, Semerák A. Stav uší adenotomovaných dětí před a po adenotomii. *Cesk Otolaryngol* 1978;27:153-9.
19. Rous J, Šimeček C et al. Poruchy plicní ventilace u dětí s adenoidními vegetacemi. *Cesk Otolaryngol* 1989;38:333-9.
20. Sadé S. The nasopharynx, eustachian tube and otitis media. *J Laryngol Otol* 1994;108:95-100.
21. Sláma K, Richter J et al. Imunologické nálezy u dětí ve vztahu k tonzilektomii a adenotomii. *Cesk Otolaryngol* 1984;33:31-5.
22. Šejna I, Čížkovský M. Adenotomie a stav středouší. *Cesk Otolaryngol* 1989;38:84-8.
23. Tran LP, Choi SS. Techniques in and adjunctive measures of adenotonsillectomy. *Current Opinion Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;5:391-5.
24. Vandenberg SJ, Heatley DG. Efficacy of adenoidectomy in relieving symptoms of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:675-8.
25. Vichnar R, Průcha I. Epipharyngoskopické nálezy u převodních nedoslýchavostí. *Cesk Otolaryngol* 1988;37:80-3.

26. Vohradník M. Adenotomie u dětí s velofaryngeální insuficiencí. *Cesk Otolaryngol* 1986;35:334-6.
27. Vokurka J, Jakoubková S et al. Adenotomy under general anaesthesia. *Sb Ved Pr Lek Fak Univerzity Karlovy Hradec Králové* 1989;32:385-93.
28. Vokurka J. Endoscopic adenoidectomy. *Otorinolaryngol* 1994;43:80-3.
29. Vokurka J, Růžička J et al. Adenotomie jako endoskopický chirurgický výkon. *Cesk Pediat* 1995;50:620-2.
30. Voldánová J, Hofman V et al. Contribution to the possible etiology of adenoid recurrences. *Otorinolaryngol* 1994;43:91-3.

MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Katedra otorinolaryngologie Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, 500 05 Hradec Králové.

HODNOCENÍ STAVU CHRUPU OPĚRNÉ ZÓNY A JEHO Vliv NA DOSTATEK MÍSTA V ZUBNÍM OBLOUKU

Stav orálního zdraví závisí na mnoha faktorech a je v různých zemích rozdílný. Je velmi málo států, kde je tento stav natolik uspokojivý, že odpovídá kritériím WHO pro rok 2000. Kromě kariézní léze, jsou ortodontické anomálie nejčastějším důvodem, pro které dítě přichází do stomatologické ordinace.

Tato studie se zabývá:

1. hodnocením stavu dočasných špičáků a molárů,
2. hodnocením vlivu předčasné ztráty nebo kariézní léze dočasných molárů na ztrátu místa v zubním oblouku pro stálé nástupce.

Autoři hodnotili stav dočasných špičáků a molárů u dětí od 5,5 až do 6,5 roku života z oblasti Porec-Istria v Chorvatsku. Vyšetřili 426 dětí z mateřských škol, z toho 213 hochů a 181 dívek. Stav chrupu hodnotili ze 4 hledisek: intaktní zub (i), kariézní zub (d), chybějící zub (m), zub s výplní (f).

Ortodontické anomálie analyzovali na sádrových modelech 595 dětí (264 hochů a 331 dívek). Kritéria byla následující:

1. kariézní destrukce nebo předčasná ztráta dočasného zubu v jednotlivých segmentech,
2. erupce všech 4 stálých řezáků a prvních molárů v obou čelistech (moláry byly intaktní),
3. přítomnost intaktních dočasných špičáků,
4. hypodoncie premolárů není ani u jednoho ze zkoumaných dětí (dle OPG).

Výsledky byly neradostné. Jenom 4,6 % dětí mělo intaktní dočasné špičáky a moláry. Výplně byly nejčastěji na druhých dočasných molárech, zejména na dolních (10,8 %). V dolní čelisti byly nejčastěji extrahované druhé (12,71 %), horní spíše první dočasné moláry (3,87 %).

Nedostatek místa v distální oblasti (špičák-první molár) u případů s kariézní destrukcí či ztrátou zubu je ve 32 % segmentů do 2 mm. Diskrepance větší než 2mm v distální oblasti se objevila v horní čelisti ve 26 %, v dolní čelisti v 19 %.

Závěr: V souladu s epidemiologickými studiemi potvrdili autoři známé zjištění, že téměř 75 % dětí potřebuje některou formu ortodontické léčby. Také se domnívají, že jistou formou stěsnání zubů trpí 40 až 85 % dětí. Tento problém se zvýrazní po předčasných ztrátách dočasných zubů, anebo po nežádoucích posunech zubů stálých. Z výsledků této studie vyplývá, že předčasnými ztrátami či kariézní destrukcí dočasných zubů v distálním segmentu vzniká nedostatek místa u 50 % sledovaných chlapců a u 51,6 % dívek. Ztráta místa je častější v horní čelisti.

Legovic M, Mady L, Zarubica S: Analysis of the health state of the teeth the support zone and its significance at the space in the dental arch. Ital J Paediatric Dentistry 1998;1:93-7.

T. Řádek

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 44, 1999, 1-2, 25-30

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

FOTODYNAMICKÁ LÉČBA V DERMATOLOGII

Karel Ettler, Marie Nožičková

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Katedra dermatovenerologie; (vedoucí: doc. MUDr. M. Nožičková, CSc.)

Summary

Photodynamic therapy in dermatology.

Photodynamic therapy (PDT) means the use of visible light (wavelengths 600 - 800 nm) and photosensitizer (haematoporphyrin) in presence of oxygen for skin lesions destruction, frequently of tumors. Indications, side effects are shown in summary. The possibility of photodynamic effect as a diagnostic tool is mentioned, too.

Key words: Photodynamic therapy; Photosensitizer; Haematoporphyrins; ALA

Souhrn

Fotodynamická léčba (PDT) znamená použití viditelného světla (o vlnové délce 600 - 800 nm) a fotosenzibilizátoru (hematoporfyrinu) za přítomnosti kyslíku k destrukci kožních útvarů, nejčastěji nádorů. Souhrnně jsou uvedeny indikace, nežádoucí účinky, je zmíněna i možnost diagnostiky na základě fluorescence kumulovaného fotosenzibilizátoru.

Úvod

Účelem každé léčby je zasáhnout poškozenou tkáň a přitom ušetřit normální zdravé buňky. Fotochemoterapie (nazývá se také fotodynamická léčba (PDT = photodynamic therapy) v případech, kdy do procesu je zapojen singletový kyslík) se skládá ze dvou složek: světla a světlem aktivovaných látek (fotosenzibilizátorů). Použité látky jsou relativně inertní ve tmě, ale po absorpci světla příslušné vlnové délky zahajují fotochemické reakce toxického typu. Protože účinek vyžaduje současnou přítomnost fotosenzibilizátoru a světla, dovoluje tak dvojitým způsobem dosáhnout již zmíněné selektivity - buď

přesně cíleným ozářením, nebo selektivní vazbou fotosenzibilizátoru na zvolenou tkáň. Pokud dokážeme zkombinovat oba principy, získáme zdvojenou selektivitu.

Příkladem v humánní medicíně již zavedené metody fotochemoterapie je PUVA (15), při níž se podávaný fotosenzibilizátor (psoralen) akumuluje neselektivně v celé kůži. Stejně tak následné UVA ozáření neselektivně penetruje celým kožním povrchem, a tak léčba kožních lézí je limitována přijatelným stupněm fototoxického poškození chrobohně nezměněné kůže. Udržení dosaženého léčebného efektu vyžaduje opakovaná léčebná sezení.

Naproti tomu od fotodynamické léčby se většinou vyžaduje cíleně úplně zničení nemocné tkáně, čehož lze dosáhnout jen maximální selektivitou. Světlem lze velice přesně ozářit požadovaný útvar jen na kožním povrchu a tělních dutinách (GIT, endobronchiálně, peritoneálně, intravesikálně, příp. intrathekálně), a to za použití speciálních flexibilních světlovodů, často endoskopickou technikou.

Princip PDT

Mechanismy fotosenzibilizujícího účinku hematoporfyrinů jsou sice známy již téměř od začátku století (9,17), teprve v posledních dvaceti letech se klinicky využívají (11).

Účinkem viditelného světla dochází ke vzniku excitovaného stavu molekul fotosenzibilizující látky (hematoporfyrinu) - k tomu je však naprosto nutná přítomnost kyslíku (23,24). Následně aktivované molekuly hematoporfyrinu excitují samotný kyslík, který se stává vysoce reaktivním. Další vytvořené produkty (superoxidový aniont, peroxidové a hydroxylové radikály) způsobují poškození tkáně na úrovni různých buněčných struktur, což je podstatou tzv. fotodynamického efektu, využívaného při PDT.

Pro praxi je důležité vědět, že ke zvýšené akumulaci porfyrinů dochází ve tkáních s vyšší metabolickou aktivitou - tedy např. v nádorech (7).

Proč dochází k přímému poškození nádorových buněk při PDT in vivo, není dosud jasné. Avšak experimenty prokázaly, že senzibilizátor přednostně poškozuje neovaskulární a vaskulární elementy a většinou dochází ke smrti tumorózní buňky díky sekundárnímu nedostatku kyslíku a živin. Tento moment je příznivý pro léčbu tumorů, bradavic, psoriázy. Avšak fotosenzibilizace založená na tvorbě singletového kyslíku nebude účinná, jestliže poškozením cév dojde k zablokování tkáňové perfuze. PDT může také selhat, jestliže tumorózní buňky mají alternativní zásobení kyslíkem a živinami.

Absorpční spektrum

Hemoglobin a melanin jsou dva hlavní primárně endogenní chromofory v kůži pro viditelné světlo. Hemoglobin má absorpční vrcholy ve 425, 544 a 577 nm, a tak je potřeba ho použít k ozáření vlnové délky větší než 600 nm, aby došlo k významné penetraci světla skrz dermální kapilární pleteně. Při vlnových délkách nad 1200 nm se stává absorpce molekulární vody mohutná. A tak rozmezí 600-1200 nm představuje „terapeutické okénko“, které dovoluje významný průnik světla do tkáně. V tomto okénku delší vlnové délky pronikají hlouběji, protože klesá pohlcování (zvláště melaninem) a klesá také rozptyl světla. Bohužel u vlnových délek větších než 850-900 nm nemají fotony do-

statečnou energii, aby se podílely na fotochemických reakcích. Proto zůstávají pro fotodynamické senzibilizátory použitelné pouze délky 600-800 nm.

Photofrin (doposud nejčastěji používaný hematoporfyrin) má vrchol absorpce v 630 nm. To je relativně nízké v terapeutickém okénku, a toto světlo proniká asi do 3 mm hloubky. Povrchové léze dovolují externí ozařování, pro tlustší ložiska je potřeba použít intersticiální ozáření. Druhá generace senzibilizátorů má vrchol absorpce kolem 800 nm, což by umožnilo maximální průnik světla do tkáně za použití vysokovýkonných diodových laserů.

Pro provedení vlastní fotodynamické léčby je tedy nutná aplikace fotosenzibilizátoru a následné ozáření zdrojem červeného světla 600-850 nm.

Fotosenzibilizátor

Fotosenzibilizátor by měl být za běžných podmínek netoxický, měl by být stabilní a selektivně se vychytávat v cílových buněčných strukturách. Ve světě nejrozšířenější hematoporfyrin - Photofrin - má však při systémovém použití řadu omezení - fotosenzitivita přetrvává velmi dlouho a také jeho selektivita pro nádorovou tkáň není dokonalá. Další výzkum se zaměřil proto na syntézu nových analogů hematoporfyrinů - benzo-porfyrinů, chlorinů a ftalocyaninů (5). Dnes se již zavádějí do klinické praxe i tyto fotosenzibilizátory druhé generace (27).

Někdy bývá problémem zase trvanlivost fotosenzibilizátoru: excitovaná molekula fotosenzibilizátoru mimo své interakce s molekulárním kyslíkem za vzniku singletového kyslíku vstupuje i do vedlejších reakcí, které vedou ke ztrátě absorbance a schopnosti fotosenzibilizace. Tento proces, nazývaný „photobleaching“, mění závislost mezi hladinou fotosenzibilizátoru a světlem: s probíhajícím ozařováním dochází k progresivnímu ubývání senzibilizátoru.

Z hlediska bezpečnosti a vcelku snadné přístupnosti kožního povrchu se pro dermatologické použití při fotodynamické léčbě jeví nejvhodnější lokální aplikace fotosenzibilizátoru. Ukázalo se, že nejvhodnější bude použití kyseliny δ -aminolevulové (ALA), která je vlastně první v kaskádě prekursorů při syntéze hemu (3,16). Po okluzní aplikaci ALA v masti dosáhneme významného lokálního zvýšení protoporfyrinu IX. Ten pak působí jako fotosenzibilizující substance, která je přitom tělu zcela vlastní a netoxická. Obrovskou výhodou PDT je její bezpečnost (nedochází k ovlivnění celkového metabolismu porfyrinů - 6) a žádoucí kosmetický efekt (prakticky nedochází k jizvení), lze ji kombinovat s jinými léčebnými postupy, např. s radioterapií ionizujícím zářením (1). Nevýhodou je někdy časová náročnost a nezdědka nutnost léčebný postup opakovat.

Zdroj světla

Jako zdroj záření jsou nejlepší barvivové, laditelné, argonovým světlem buzené lasery, v poslední době i levnější diodové lasery. Širšímu použití však brání jejich cena, a tak se pro dermatologické použití osvědčují i zdroje nekoherentního světla - halogenky, xenonové lampy s předřazeným filtrem propustným pro červené světlo (21).

Indikace

Indikační seznam diagnóz pro PDT je v současné době značný, a to nejen v dermatologii (27), ale i v jiných oborech medicíny (18). Počet chorob vhodných k PDT se neustále rozšiřuje (13).

PDT ve světové dermatologii má již stálé místo. Byla zavedena zejména pro léčbu basaliomu, m. Bowen (21,25) a zhodnoceny i její výhody ve srovnání s jinými metodami, např. s kryoterapií (14): menší tendence k vředovatění a infekci po léčbě, i méně recidiv po PDT. Popsány jsou i další onkologické indikace PDT - např. léčba kožních metastáz melanomu (10), mycosis fungoides (26), dokonce i u Kaposiho sarkomu spojeného s HIV infekcí (8).

Mimo indikací v dermatologické onkologii se objevuje řada zpráv i o úspěšné PDT s užitím ALA u nezhoubných kožních onemocněních, jako jsou condylomata accuminata (19) a psoriáza (4). Zatímco fotochemoterapie PUVA představuje s délkou používání zvyšující se riziko vzniku spinaliomu, u PDT nebyl tento efekt popsán (4). Akumulace protoporphyrinu IX po aplikaci ALA v psoriatických ložiscích (20) dává vhodný předpoklad pro užití PDT, který může být navíc posílen supresí produkce prozánětlivých cytokinů (2).

Lze předpokládat, že k akumulaci fotosenzibilizátoru bude docházet i v ložiscích některých dalších chronicky zánětlivých dermatóz, jako je např. lichen ruber, neurodermítis circumscripta, numulární ekzém, prurigo nodularis apod. Vzhledem k chronicitě těchto kožních onemocnění a častému selhávání běžné dermatologické lokální léčby se její použití místní PDT jako velmi slibné.

Fotodynamická diagnostika

V některých případech je velmi obtížné klinicky určit přesný rozsah nádorového procesu (např. basaliomu). Vzhledem k tomu, že nádorové buňky zvýšeně akumulují molekuly hematoporphyrinu, lze toho využít k jejich detekci. Při ozáření hematoporphyrinů světlem o vlnové délce kolem 400 nm dochází k jejich červenavé fluorescenci. V praxi se osvědčilo použití Woodova světla.

Metodika léčby

PDT s lokální aplikací fotosenzibilizátoru lze použít u všech osob, které neměly v anamnéze fotosenzitivní obtíže. Děti raději do léčby nezařazujeme, neboť ozařovací doby bývají poměrně dlouhé, a pro neklid pacienta by mohlo dojít k poškození. Také kožní útvary silnější než 3 mm nejsou pro PDT vhodné, protože nedochází k hlubšímu průniku světla.

Jako příklad může posloužit aplikace meso-tetra-para-sulfonato-fenyl-porphinu (TPPS₄). Dle velikosti tumoru se použije od 5 do 15 mg Senzibilizátoru TPPS₄ inj. sicc. (při ředění 4 mg substance bezvodé TPPS₄/1 ml fyziologického roztoku) intratumorózně a 15 mg substance TPPS₄ při podání povrchovém (na tamponu) při shodném ředění preparátu. Po lokálním podání senzibilizátoru TPPS₄ (intratumorózně, ev. na nádorový povrch, popř. na ložisko se zvýšeným metabolismem) a po latenci 45 - 60 min. dojde ke zvýšení koncentrace fotosenzibilizátoru v nádorových (zánětlivých) buňkách -

oproti zdravým buňkám. Po následné expozici světlem v červené oblasti (v dávce 120 - 200 J/cm²) budou nádorové (zánětlivé) buňky selektivně destruovány.

ALA se používá pouze v zevní aplikaci v krému. Krém s ALA se aplikuje 4 až 24 hod. před ozářením na léčené ložisko v okluzi. Expozice probíhá podobně jako v případě TPPS₄.

Nežádoucí účinky PDT

1. Perzistující kožní fotosenzitivita

Více jak 25 % nemocných vykazuje po injekci 1 mg/kg Phofrinu II výraznou fotosenzitivitu 3 týdny - 3 měsíce, někteří s otoky a puchýři. Při použití nižších dávek se také redukuje tíže a incidence fotosenzitivity.

2. Místní edém

Může se objevovat po několik dní po léčbě, zvláště pokud byla provedena na řadě míst v obličejí. Stav se dá dobře upravit 40-60 mg prednisonu denně.

3. Přechodný diskomfort

Objevuje se při vícenásobné léčbě. Většinou dobře ustupuje po analgetikách.

4. Povrchová infekce

Může se objevit v místech, kde se léze po fotodynamické léčbě hojí několik týdnů. Vyžaduje běžnou péči.

PDT v ČR

Mimo obohacení terapeutických možností v dermatologii je současně důležitá podpora české výroby fotosenzibilizátorů, i tuzemské výroby zdroje nekoherentního záření, které obojí učiní PDT z ekonomického hlediska dostupnou léčbou v našich podmínkách, kdy zahraniční laserové zdroje i fotosenzibilizátory jsou finančně velmi náročné.

Zcela recentně byla vyvinuta ozařovací i diagnostická lampa (Rebeca) v Preciose Turnov za přijatelnou cenu. Je to zdroj viditelného nekoherentního světla, vhodný právě pro dermatologické použití.

Prof. Jirsa z laboratoře I. interní kliniky v Praze je autorem originálně (12) syntetizovaného meso-tetra-para-sulfonato-fenyl-porphinu (TPPS₄), jenž je vhodný i pro lokální dermatologické použití. Senzibilizátor TPPS₄ inj. sicc. je t.č. vyráběn firmou Lachema, a.s., Brno a klinicky zkoušen v multicentrické studii.

V této době se pracuje i na přípravě ALA domácí provenience.

Literatura

1. Berg K, Luksiene Z, Moan J, Ma L. Combined treatment of ionizing radiation and photosensitization by 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX. Rad Res 1995;142:340-6.
2. Boehncke W-H, König K, Kaufmann R, Scheffold W, Prümmer O, Sterry W. Photodynamic therapy in psoriasis: suppression of cytokine production in vitro and recording of fluorescence modification during treatment in vivo. Arch Dermatol Res 1994;286:300-3.

- Boehncke W-H, Rück A, Naumann J, Sterry W, Kaufmann R. Comparison of sensitivity towards photodynamic therapy of cutaneous resident and infiltrating cell types in vitro. *Lasers Surg Med* 1996;19:451-7.
- Collins P, Robinson DJ, Stringer MR, Stables GI, Sheehan-Dare RA. The variable response of plaque psoriasis after a single treatment with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997;137:743-9.
- Emtestam L, Angelin B, Berglund L, Drummond GS, Kappas A. Photodynamic properties of Sn-protoporphyrin: clinical investigations and phototesting in human subjects. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993;73:26-30.
- Fritsch C, Verwohlt B, Bolsen K, Ruzicka T, Goerz G. Influence of topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on porphyrin metabolism. *Arch Dermatol Res* 1996;288:517-21.
- Hamblin MR, Newman EL. On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B: Biol* 1994;23:3-8.
- Hebeda KM, Huizing MT, Brouwer PA et al. Photodynamic therapy in AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma. *J AIDS Human Retrovirol* 1995;10:61-70.
- Jesionek A, von Tappeiner H. Die Behandlung der hautcarzinome mit fluoreszierenden Stoffen. *Arch Klin Med* 1905;82:72-6.
- Jirásková M. Fotodynamická terapie v dermatologii po lokální aplikaci preparátu TPPS4. Seminář „Fotodynamická léčba v ČR, současný stav a výsledky“, 23.11.1995, Praha.
- Jirsa M. Fotodynamická terapie a fluorescenční endoskopie. Účelová publikace, I.LF UK, Praha, 1995.
- Jirsa M, Kakáč B. Způsob čištění a odsolení meso-tetra-p-sulfonfyl-porphinu. Čs. Patent PV 7488-87, 1990.
- Levy JG, Obochi M. New applications in photodynamic therapy - introduction. *Photochem Photobiol* 1996;64:737-9.
- Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, Mccoll JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996;135:766-71.
- Nožičková M. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy in psoriasis. *Sb Ved Pr Lek Fak Univerzity Karlovy Hradec Králové* 1983;26:545-78.
- Peng Q, Berg K, Moan J, Kongschaug M, Nesland JM. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research. *Photochem Photobiol* 1997;65:235-51.
- Raab O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. *Z Biol* 1900;39:524-46.
- Rosenthal DI, Glatstein E. Clinical applications of photodynamic therapy. *Ann Med* 1994;26:405-9.
- Ross EV, Romero R, Kollias Crum C, Anderson RR. Selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for condylomata after topical application of 5-aminolevulinic acid: implication for photodynamic treatment. *Br J Dermatol* 1997;137:736-42.
- Stringer MR, Collins P, Robinson DJ, Stables GI, Sheehan-Dare RA. The accumulation of protoporphyrin IX in plaque psoriasis after topical application of 5-aminolevulinic acid indicates a potential for superficial photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 1996;107:76-81.
- Szeimies R-M, Hein R, Bäumler W, Heine A, Landthaler M. A possible new incoherent lamp for photodynamic treatment of superficial skin lesions. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994;74:117-9.
- Szeimies R-M, Landthaler M. Topische photodynamische Therapie in der Behandlung oberflächlicher Hauttumoren. *Hautarzt* 1995;46:315-8.
- von Tappeiner H. Die photodynamische Erscheinung (Sensibilisierung durch fluoreszierende Stoffe). *Ergeb Physiol* 1909;8:698-741.
- von Tappeiner H, Jodlbauer, A. Über die Wirkungen der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe aus Protozoen und Enzyme. *Arch Klin Med* 1904;80:427-87.
- Wilson BD, Mang T. Photodynamic therapy for cutaneous malignancies. *Clin Dermatol* 1995;13:91-6.
- Wolf P. Photodynamische Therapie (PDT). *Hautarzt* 1997;48:137-48.
- Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:678-80.

MUDr. Karel Ettler, CSc., Katedra dermatovenerologie Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Pospíšilova tř. 365, 500 05 Hradec Králové.

KASUISTIKA

BEHČETŮV SYNDROM S ASEPTICKOU MENINGITIDOU

Karel Mědílek, Petr Bradna

II. interní klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové;
(přednosta: prof. MUDr. Z. Hrnčíř, DrSc.)

Summary

Behçet syndrome with aseptic meningitis.

Behçet syndrome is a disease with the prevalence of about 1: 300.000 in Northern Europe. The involvement of CNS appears in 1-15%. A case of a 24 years old man suffering from Behçet syndrome with aseptic meningitis is described. High fever was the only clinical manifestation of aseptic meningitis. Typical findings in liquor fluid were present. The ulcerations in oral cavity and at scrotum were promptly healed following high doses of glucocorticosteroids administration and lymphocytosis in liquor fluid significantly decreased. Current opinions on etiology and pharmacotherapy of the disease has been reviewed.

Key words: Behçet syndrome; Meningitis; Aethiology; Pharmacotherapy; Glucocorticosteroids

Souhrn

V práci je popsán případ 24letého nemocného s Behçetovým syndromem, který se manifestoval ulceracemi v dutině ústní, na skrotu, vysokými teplotami a laboratorně prokázanou aseptickou meningitidou. Příznaky onemocnění rychle ustoupily po podání vysokých dávek glukokortikoidů.

Úvod

Behçetův syndrom je v našich zeměpisných šířkách vzácné onemocnění, prevalence v severní Evropě je udávána 1:300000, postižení CNS z toho v 1-15 % případů. První popis

pravděpodobně pochází od Hippokrata, jako syndrom je uváděn od r. 1937 (9). V posledních 30 letech jde na naší klinice o pátý případ tohoto onemocnění.

Tab. 1: Prevalence Behçetova syndromu

severní Evropa	1:300000
Japonsko	1:10000
Turecko	1:1-3000 (1/2 pouze ulcerace dutiny ústní)
USA, Austrálie	ojedinělé případy

Popis případu

24letý nemocný, hospitalizovaný na naší klinice 15.8.-21.9.1998, prodělal v r. 1991 menisektomii vlevo po úraze. V únoru 1997 se poprvé objevily ulcerace v dutině ústní, které na stomatologickém oddělení považovali nejdříve za projev alergie, později se přikáněli k dalším diagnózám (herpetická stomatitida, soor, erythema exsudativum multiforme Hebrae). Opakovaná léčba antibiotiky, antimykotiky a aciclovirem byla bez efektu, mírný a přechodný efekt byl po podání nárazu kortikoidů (metylprednisolon 40 mg i.v.). Od ledna 1998 nemocný udával na kůži stehy a zad výsev akné, o dva měsíce později byl léčen pro peritendinitidu v oblasti pravého zápěstí. Od dubna 1998 se datují subfebrilie do 38 °C a kromě ulcerací v dutině ústní se nově objevují i eroze na glans penis - na spádovém infekčním oddělení uzavíráno jako herpetická stomatitida a purulentní (Ureaplasma urealyticum) balanitida. Léčba antibiotiky, antimykotiky a antivirovými látkami měla opět jen přechodný efekt. Pro otok pravého kolenního kloubu bez traumatu byla v červenci 1998 provedena artroskopie s parciální menisektomií (léze mediálního menisku), v té době již byly teploty až 40 °C a bolesti v obou kolenních a loketních kloubech.

Při přijetí si nemocný stěžoval na bolestivost v dutině ústní při jídle, odynofagii a občasné tlakové bolesti v epigastriu bez vazby na jídlo, únavu, teploty, bolestivost skrota. Na kůži zad měl nemocný mnohočetné drobné furunkly, jazyk byl bíle povleklý, rozbrázděný s drobnými erozemi, které byly přítomny ve větší míře na bukalní sliznici a sliznici měkkého a tvrdého patra. Na skrotu byly dvě ulcerace s povleklou spodinou, kolenní klouby byly s mírným otokem a bez náplně, ostatní fyzikální nálezy byly v normě. Teploty až 40 °C měly septický charakter.

V první fázi hospitalizace byla vyloučena infekční etiologie obtíží nemocného. Antibiotická a antimykotická léčba (Augmentin, Abaktal, Kefadim, Diflucan) byla bez efektu na průběh teplotní křivky, lokální léčba v dutině ústní (výplachy roztokem hydrokortizonu, Rivanolem, ošetřování Joxem a Salcoserylem za spolupráce stomatologa, Xylocain spray před jídlem) a na skrotu (genc. violet, Triamcinolon foam) vedla k mírnému zlepšování nálezu. Tlakové bolesti v epigastriu ustoupily po nasazení omeprazolu.

Po provedení základních i některých speciálních vyšetření (tab. 2) při typickém klinickém nálezu jsme u nemocného stanovili diagnózu Behçetova syndromu. Pro podezření na meningeální postižení (přetrvávající vysoké teploty) i přes normální neurologický status byla 27.8. provedena lumbální punkce s nálezem odpovídajícím syn-

Tab. 2: Výsledky laboratorních a pomocných vyšetření

<p>Hematologická a biochemická vyšetření: Při přijetí: leukocyty 9,5 tis., CRP 140 mg/l, FW 110/120, Hb 103 g/l (normocytární normochromní anémie), biochemický profil včetně aminotransferáz v normě. 4.9.1998: ALT 14 ukat/l, AST 3,1 ukat/l, GMT 2,64 µkat/l. Při propuštění: CRP normální, FW 8/20, Hb 132 g/l, ALT 1,3 µkat/l, AST 0,4 µkat/l, GMT 1,1 µkat/l. Ambulantní vyšetření 16.12.1998: FW 2/4, Hb 168 g/l, biochemický profil včetně aminotransferáz v normě.</p>
<p>Mikrobiologická a sérologická vyšetření: Kultivace nos, moč, hemokultury - opakovaně negativní, krk: Haemophilus influenzae, Str. beta haemolyticus. Sérologie z periferní krve na cytomegalovirus, herpes viry, virus klíšťové encefalitidy, virus parotitidy a adenovirus - vše negativní, na E-B virus pozitivní v IgG, v IgM negativní. Sérologie z likvoru na herpes viry, cytomegalovirus, virus klíšťové encefalitidy a parotitidy negativní. Pokus o izolaci viru z likvoru negativní. Polymerázová řetězová reakce (PCR) na herpes virus z likvoru v den první lumbální punkce negativní. Sérologie hepatitidy A a C, HBsAg negativní.</p>
<p>Lumbální punkce: 27.8.1998: čirý mok, Pandy negativní, lymfocyty 120/3, segmenty 10/3, bílkovina 0,61 g/l, Cl 114 mmol/l, laktát, LDH a glykemie v normě, 14.9.1998: lymfocyty 23/3, segmenty 4/3.</p>
<p>Zobrazovací metody: RTG plic bez patologie. Magnetická rezonance mozku: pět 2mm hyperintenzních ložisek frontálně v bílé hmotě-abnormální, ale nespecifický nálezy (dr. Žižka, Dg. centrum FN HK). UZ břicha: normální nálezy (v době elevace aminotransferáz mírná hepatomegalie).</p>
<p>Ostatní vyšetření: HLA B 51 pozitivní. Patergní test negativní. Oční fluoroangiografie s normálním nálezem. EEG- zpomalení alfa rytmu, temporoparietálně vpravo hypofunkční akcent - po léčbě kortikoidy nespecifický nálezy (dr. Šimko, Neurologická klinika FN HK). ANA imunofluorescenčně slabě pozitivní, ENA, ANCA, anti ds DNA, latex fixační test- vše negativní.</p>

dromu aseptické meningitidy popisovaným při základním onemocnění. Za krytí aciclovirem (Herpesin 3x 750 mg i.v. po dobu 5 dnů) bylo následující den započato s podáváním metylprednisolonu 1g i.v. obden. Polymerázová řetězová reakce na herpes virus byla negativní, sérologie neurotropních virů a pokus o izolaci viru z likvoru s negativními výsledky byly k dispozici s časovým odstupem. Po 12 hodinách došlo k ústupu teplot a bolesti kloubů, do 48 hodin se zcela zhojily ulcerace v dutině ústní, po 7 dnech na skrotu, CRP kleslo po 4 dnech k normě. 31.8. jsme terapii rozšířili o cyclofosamid per os 100 mg/ den. Vyšetření mozku magnetickou rezonancí a EEG byla z technických důvodů provedena až po nastartování léčby. Od 1.9. došlo k postupnému vzestupu aminotransferáz, po vyloučení virové hepatitidy byla proto veškerá léčba ukončena (Kefamid, Cyclofosamid, Diflucan, pulsy metylprednisolonu) a nasazena hepatoprotektiva. Poté postupně hodnoty aminotransferáz klesaly a v terapii kortikoidy jsme pokračovali per os. Stav jsme uzavřeli jako toxické polékové poškození jater. Kontrolní lumbální punkce 14.9. prokázala ústup patologického nálezu.

Nemocného jsme propustili do domácí péče klinicky i subjektivně bez obtíží, s normalizovaným laboratorním nálezem. Jako základní lék jsme zvolili colchicin 2x 0,5 mg, dávka metylprednisolonu při propuštění činila 28 mg/den, nemocný dále užíval Gasec 1x1, Flavobion 3x1. Při poslední ambulanci kontrole 16.prosince 1998 se nemocný cítil velmi dobře, kromě manifestace Cushingoidního vzhledu neměl větší subjektivní obtíže, laboratorní nález byl v normě. Dávka metylprednisolonu byla snížena již na 12 mg/ den.

Diskuse

Behčetuův syndrom je onemocnění ze skupiny systémových vaskulitid. Prevalence regionálně značně kolísá (tab. 1, citace 10). Výskyt je rovnocenný u mužů i žen, s maximem mezi 20-35 lety. Etiologie je neznámá, uvažuje se o defektu imunoregulace spouštěném herpes virem či streptokokem. Laboratorně jsou nacházeny protilátky proti sliznici dutiny ústní, pokles CD4/CD8, nižší hodnoty NK buněk (obojí nebylo u našeho nemocného přítomné), vyšší adhezivita neutrofilů k endotelu (způsobená monocytárními cytokiny), vyšší hodnoty cirkulujících imunokomplexů. Horší průběh bývá u mužů, což je dáváno do souvislosti s androgeny (4,9).

Významná je asociace s přítomností HLA B 5, resp. HLA B 51. V Evropě se vyskytuje u 6,2 % zdravé populace. U nemocných je výskyt v Japonsku a Středozeří 50-80 %, ve Velké Británii se kromě nemocných s postižením očí nevyskytuje. Riziko, že nositel tohoto antigenu onemocní Behčetuovým syndromem, je 3,3-18,3x vyšší než u osob HLA B5 negativních. Neutrofily nemocných s Behčetuovým syndromem HLA B 51 pozitivních jsou hyperfunkční a T lymfocyty (produkující prozánětlivé lymfokiny) rychle proliferují po kontaktu s lidským proteinem HSP-60, jehož jedna sekvence aminokyselin je podobná jako u mykobakteriálního HSP-65. Opakovaná či prolongovaná expozice T lymfocytů mykobakteriím by mohla způsobit prolomení tolerance vůči vlastnímu proteinu, a tak spuštění zánětlivé reakce (6,9). Nemocný je HLA B 51 pozitivní.

Diagnóza se zakládá na diagnostických kritériích, která zahrnují nejčastější projevy onemocnění, ostatní projevy se vyskytují méně často (tab. 3, citace 1,3,7,8,9,10). Není specifický laboratorní test, který by diagnózu potvrzoval. Nemocný klasifikační kritéria Behčetova syndromu (3) splňoval (ulcerace dutiny ústní, genitálu, akneiformní kožní

léze), navíc byla přítomna artritida a aseptická meningitida. Meningeální příznaky nebyly vyjádřeny a jediný příznak, který vedl k podezření na aseptickou meningitidu, byly vysoké teploty. Nález v lumbální punkci však s diagnózou koreloval. Přítomnost aseptické meningitidy nás, ve shodě s literárními údaji, opravňovala k započetí razantní terapie vysokými dávkami kortikoidů, která měla promptní efekt; od podání první dávky metylprednisolonu i.v. byl nemocný trvale afebrilní (septické teploty předtím trvaly 8

Tab. 3: Klinické nálezy u Behčetova syndromu. K diagnóze je nutné splnění hlavního a alespoň dvou vedlejších kritérií

KLINICKÝ OBRAZ BEHCETOVA SYNDROMU A DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA	
Hlavní kritérium: rekurující (3x za 12 měsíců) ulcerace dutiny ústní	97-99 %
Vedlejší kritéria: rekurující ulcerace genitálu	80 %
oční léze (přední a zadní uveitida, retinální vaskulitida, bb. v corpus vitreum štěrb. lampou)	50 %
kožní léze (erythema nodosum, pseudofolikulitis, akneiformní léze u postadolescentů bez kortikoterapie)	50-80 %
pozitivní paterní test (sterilní pustula nebo papula za 24-48 hod. po vpichu jehlou do kůže)	60 % Turecko, vzácně sev. Evropa
Ostatní projevy nezařazené do kritérií:	
artritida několik týdnů trvající, nedeformující, oligoartikulární kolena, lokty, zápěstí	40-50 %
ateriální okluze, aneuryzmata (plíce - těžké hemorrhagie)	4 %
tromboflebitidy	20 %
epididymitida	8 %
CNS kmen, mozeček - s příslušnou symptomatologií bílá hmota- klinicky němý průběh či psychické změny histologie-infarcty, demyelinizace dg.: klinika, MR mozku (nová ložiska v bílé hmotě, progresivní atrofie u asymptomatických nemocných - horší prognóza)	1-15 %
GIT lymfocytóza, vyšší protein, nižší glykemie v likvoru	0-25 %
slizniční ulcerace ileocékum (HLA Dr 4,7 pozitivita) - krvácení, vysoká rekurence jícen	
srdce pankarditida - vzácně	

týdnů). V nám dostupné literatuře jsme nenalezli o takto subklinicky probíhající aseptické meningitidě u Behçetova syndromu zmínku (8). Nelze ani přehlédnout abnormální nálezy na EEG a zvláště na magnetické rezonanci mozku, obě vyšetření bude nutné s odstupem zopakovat, stejně jako nelze vyloučit postižení GIT (ústup bolesti v epigastriu po nasazení blokátorů protonové pumpy). Fibroskopie však nebyla pro nálezy v dutině ústní v akutní fázi proveditelná, je plánována ambulantně. Diagnózu jsme stanovili za 1,5 roku od začátku onemocnění, které bylo zpočátku (typicky) izolováno pouze na dutinu ústní, což určení dg. ztěžovalo. Při plně rozvinutém syndromu již nebyly diagnostické pochybnosti.

Léčba spočívá v lokálním podávání kortikoidů, celkově se podávají imunosupresiva či kolchicin. Největší zkušenosti jsou kromě kolchicinu s podáváním azathiopurinu, cyclofosfamidu a cyclosporinu A (tab. 4). Systémové podávání kortikoidů se zdůrazňuje při postižení CNS či vážnějším průběhu onemocnění (oční postižení). Všeobecně by se měly podávat krátce, ve fázi aktivity a v kombinaci k indukci remise, se snahou o přechod na udržovací monoterapii. Při postižení jícnu jsou popisovány úspěchy při jejich kombinaci s kolchicinem, při postižení dolní části GIT je lékem volby sulfasalazin. V terapii tromboflebitid se používají při větším rozsahu imunosupresiva a heparin, v ostatních případech pouze antiagregační léčba. Po dvou letech od dosažení remise je možné terapii přerušit (2,5,9,10).

Náš nemocný na pulzní léčbu metylprednisolonem rychle zareagoval zhojením slizničních lézí, poklesem teplot a ústupem patologického nálezu v likvoru. Jako základní lék byl plánován cyklofosfamid, vzhledem k polékovému poškození jater (primární po-

škození jater není u Behçetova syndromu popisováno) jsme pro domácí terapii zvolili jako základní lék kolchicin. Dávky kortikoidů jsou ambulantně postupně snižovány s cílem jejich vysazení.

Literatura

1. Gerber S, Biondi A, Dormot D, Wechsler B, Marsault C. Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1996;38:761-8.
2. Ghayad E, Tohme A. Behçet's disease in Lebanon: report of 100 cases. *J Med Liban* 1995;43:2-7.
3. International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1978-1080.
4. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akogolu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheum* 1996;35:424-9.
5. Sarica K, Suzer O, Gurler A et al. Urological evaluation of Behçet's patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur Urol* 1995;27:39-42.
6. Sekane T. New perspective on Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:89-96.
7. Serdaloglu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245:197-205.
8. Valente RM, Hall S, O'Duffy JD, Conn DL. Vasculitis and related Disorders. In: Kelly WH, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. 5th ed. W B Saunders company, 1997:1079-1122.
9. Yazici H. Behçet's syndrome. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. *Oxford textbook of rheumatology*. Oxford University Press, 1993:884-9.
10. Yazici H. Behçet's syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. Mosby-Year Book Europe Limited, 1994:6.20.1-6.20.5.

MUDr. Karel Mědřek, II. interní klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Pospíšilova tř. 365, 500 05 Hradec Králové.

Tab.4: Možnosti terapie Behçetova syndromu. U kolchicinu v 25 % popisována oligospermie.

Kolchicin	- kožní a slizniční projevy - artritida - (jakákoliv manifestace)
Cyclofosfamid	- postižení cév - kožní a slizniční projevy
Azathioprin	- kožní a slizniční projevy - artritida - oční postižení
Cyclosporin A	- oční postižení
INF alfa, gamma	- oční postižení
Chlorambucyl	- CNS
Kortikoidy	- <i>systémově</i> - CNS - cévní postižení - oční postižení - (jakékoliv orgánové postižení) - <i>lokálně</i> - kožní a slizniční projevy
Plazmaferéza, thalidomid, transfer faktor, chirurgie (recidivy v místě resekce-paterní mechanismus)	

DENZITOMETRIE DOLNÍ ČELISTI: PŘESNOST A SPOLEHLIVOST INTRAORÁLNÍCH A EXTRAORÁLNÍCH RADIOGRAFICKÝCH METOD V IN VITRO STUDII

Autoři článku se snažili porovnat intraorální a extraorální techniky měření denzity alveolární kosti atrofované bezzubé mandibuly. Oba způsoby mají své klady a nedostatky. V odborné literatuře se uvádí, že intraorální techniky dávají spolehlivé výsledky u mandibuly, jež atrofovala jen málo a byly v ní přítomny zuby nebo implantáty. V okamžiku, kdy je čelist bezzubá a atrofovaná, vyvstává problém s umístěním snímku - obvykle se podaří zachytit jen alveolární hřeben. Extraorální techniky zobrazují čelist celou. Panoramatický snímek, na rozdíl od šikmé extraorální projekce, zobrazí bradovou část mnohdy nekvalitně.

Pro studii autoři vyrobili fantom z kadaverózní bezzubé čelisti, již obklopili kombinací plexiskla a polyesteru, které měly za úkol napodobovat měkké tkáně. Do kosti byl zaveden hliníkový implantát. Aby bylo možné kvantitativní zpracování, snímek se exponoval zároveň s přiloženým hliníkovým klínkem. Teoreticky by měla být denzita implantátu na snímku shodná s denzitou odpovídající tloušťky klínku. Výsledky ukázaly, že rozdíl mezi skutečnou a naměřenou denzitou implantátů byl 19-29 %, bez ohledu na to, zda se jednalo o intraorální nebo extraorální metodu. Přesnost a spolehlivost obou technik se od sebe statisticky významně nelišily. Protože získat kvalitní intraorální snímek bezzubé a atrofované čelisti může činit značné potíže, je šikmý extraorální snímek pro zobrazovací denzitometrické analýzy dolní čelisti nevhodnější alternativou.

Werhoeven JW, Ruijter JM, Cune MS, Cornelis de Putter. Densitometric measurements of the mandible: accuracy and validity of intraoral versus extraoral radiographical techniques in an *in vitro* study. Clin Oral Implants Res 1998;9:333-42.

M. Čelko

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY, 44, 1999, č. 1 - 2

**LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Vydala Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové
v nakladatelství Karolinum, Praha

Editor: doc. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Redakční rada: předseda: prof. MUDr. B. Král, CSc.

Členové: MUDr. V. Bartáková, CSc., doc. MUDr. J. Horáček, CSc.,

doc. MUDr. J. Jandík, CSc., doc. MUDr. J. Mokřý, CSc., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.,

MUDr. I. Tůma, CSc., prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Mgr. Marcela Macháčková

Adresa redakce: Redakce LF UK, Dlouhá ul. 91-92, 500 01 Hradec Králové
Tel.: (049/ 5816 532)

Sazba a tisk: Bartošova tiskárna, s.r.o., Kalendova 688, Hradec Králové

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v únoru 1999