

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

TROJITÁ STEELOVA INNOMINÁTNÍ OSTEOTOMIE PŘI LÉČBĚ ONEMOCNĚNÍ DĚTSKÉHO KYČELNÍHO KLOUBU

Pavel Šponer, Karel Urban, Karel Karpáš

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Ortopedická klinika

Summary: Steel's triple innominate osteotomy for the treatment of the hip joint disorders in children.

The aim of this study is to provide the evaluation of triple innominate osteotomy effect in children and adolescents. This osteotomy was described by Steel. Between August 1999 and August 2001 eleven hip joints were operated on in ten children, one child underwent bilateral surgery. The average age at the time of surgery was 9 years. In 2001 all 10 patients showed up for the follow-up with a minimal period of 4 months after the surgery. The postoperative evaluation partly focused on subjective complaints, on the range of motion and the walking ability with the use of the system published by Merle d'Aubigné and Postel, and partly focused on hip radiographs. The average Merle d'Aubigné and Postel score for eleven hip joints was 17,1 points. All eleven hips had an excellent or good clinical rating. The Wiberg's center-edge angle was corrected from an average of 18 degrees preoperatively to 43 degrees after the surgery. Steel's triple innominate osteotomy corrects the abnormal anatomy after developmental hip diseases and is the procedure of choice in the presence of dysplastic acetabulum.

Key words: Pelvic osteotomy; Prevention of osteoarthritis

Souhrn: Cílem této práce je zhodnocení efektu trojité Steellovy innominátní osteotomie u souboru dětí a dospívajících. Od srpna 1999 do srpna 2001 bylo touto metodou ope-rováno 10 dětí, v jednom případě byla tato operace provedena oboustranně. Průměrný věk pacientů v době operace byl 9 roků. V roce 2001 jsme zkontrolovali všech 10 ope-rovaných s minimálním odstupem 4 měsíce po výkonu. Po operaci byly hodnoceny jed-nak subjektivní obtíže, rozsah pohybů kyčle a schopnost chůze s použitím kritérií, která publikovali Merle d'Aubigné a Postel, jednak rentgenové snímky kyčlí. Při klinickém

hodnocení bylo dosaženo průměrné Merle d'Aubignéovo a Postelovo skóre operovaných kyčelních kloubů 17,1. Ve všech případech bylo dosaženo výborného nebo dobrého klinického výsledku. Při rentgenologickém hodnocení bylo zjištěno zlepšení Wibergova center-edge úhlu z předoperačního průměru 18 st. na 43 st. pooperačně. Trojitá Steelova innominátní osteotomie je metodou volby při dysplastickém acetabulu, neboť umožňuje úpravu abnormálních anatomických poměrů při vývojovém postižení kyčle.

Úvod

Osteoartróza kyčle je v naší populaci častým onemocněním postihujícím i relativně mladé osoby. U mnoha z nich vzniká osteoartróza z příčin mechanických sekundárně při zbytkové deformitě po vývojovém postižení kyčle v dětství (2). V takovém případě lze artrózu předpokládat a jejímu rozvoji předejít provedením korekční pánevní nebo femorální osteotomie. Rekonstrukční pánevní osteotomie směřují acetabulum do biomechanicky výhodnějšího postavení a mohou být rozděleny do 3 skupin: 1. innominátní osteotomie, 2. sférické acetabulární osteotomie, 3. periacetabulární osteotomie (5,7,8,9,10,11,13).

V předkládaném sdělení uvádíme naše zkušenosti s trojitou innominátní osteotomií dle Steela u dětí a dospívajících.

Soubor pacientů a metodika

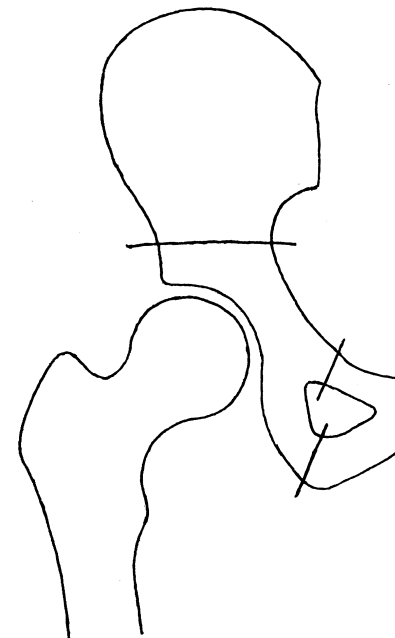
Od srpna 1999 do srpna 2001 jsme operovali 10 dětí (7 chlapců a 3 dívky), z toho jednou oboustranně s časovým odstupem 6,5 měsíce, celkem tedy 11 kyčlí. Průměrný věk v době operace byl 9 roků s věkovým rozmezím 5-15 roků. U 3 operovaných kyčlí předcházela trojitou innominátní osteotomií dle Steela jiná operace (tenotomie adduktorů kyčle ve 2 případech, revize a laváž kyčle v 1 případě), u jednoho pacienta to pak byly vícečetné operační výkony (2krát osteotomie proximálního femuru, 1krát innominátní osteotomie dle Saltera, 3krát extrakce osteosyntetického materiálu).

Steelova trojitá osteotomie byla indikována při postižení kyčle v rámci mnohočetné epifyzární dysplazie 4krát, při Perthesově chorobě také 4krát, při acetabulární dysplazii 2krát a po proběhlé koxitidě v jednom případě.

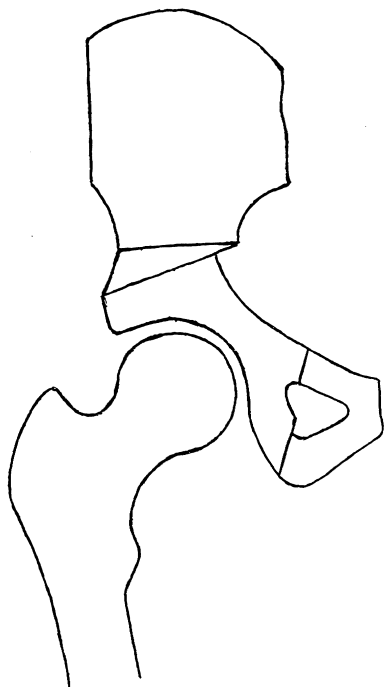
Vlastní operační výkon je prováděn v celkové anestezii v poloze na zádech. Při 90st. flexi kyčle a kolena postižené končetiny je nejprve z řezu nad tuber ischiadicum a ramus ossis ischii za hemostázy po ostrém protěti fascie, svalových začátků musculus biceps femoris, musculus semitendinosus, musculus semimembranosus a periostu proniknuto k ramus ossis ischii, ze kterého je po subperiostálním uvolnění vytnut asi 10 mm široký kostní segment. Po kontrole hemostázy je rána obvyklým způsobem uzavřena. Následuje modifikovaný iliofemorální přístup. Je identifikován nervus cutaneus femoris lateralis, musculus sartorius je uvolněn ze svého začátku a stažen distálně, po protěti pars recta a pars reflexa šlachy musculus rectus femoris je sval stažen distálně. Po ostrém protěti apofýzy lopaty kosti kyčelní je subperiostálně uvolněna zevní a vnitřní plocha lopaty kosti kyčelní, po identifikaci šlachy musculus iliopsoas je její šlachová porce prtnuta. Po

subperiostálním uvolnění předního pilíře a ramus superior ossis pubis je provedena druhá osteotomie. Subperiostálně se uvolní incisura ischiadica maior a protaženou Gigliho pilou je přetnuta kost kyčelní z nejventrálnějšího místa incisura ischiadica maior směrem vpřed těsně nad spina iliaca anterior inferior (obr. 1). Acetabulární segment je stažen anterolaterokaudálně a do ventrálně rozevřené supracetabulární osteotomie je vložen odebraný autologní triangulární kortikospongiózní štěp (obr. 2). Postavení fragmentů a štěpu je zajištěno transfixací Kirschnerovými dráty. Následuje uzavěr rány po anatomických vrstvách s reinserci všech uvolněných svalových úponů. Podle stupně zralosti skeletu a stability osteosyntézy je v případě potřeby přiložena jednostranná sádrová kyčelní spika na dobu 6 týdnů. Po sejmutí sádrové fixace a po rentgenologické kontrole je zahájeno procvičování pohybů operovaného kyčelního kloubu, posilování svalstva a nácvik chůze o berlích bez zátěže operované dolní končetiny. Kirschnerovy dráty jsou obvykle odstraňovány po 6 týdnech a plná zátěž operované končetiny je možná za 12 týdnů po provedení osteotomie.

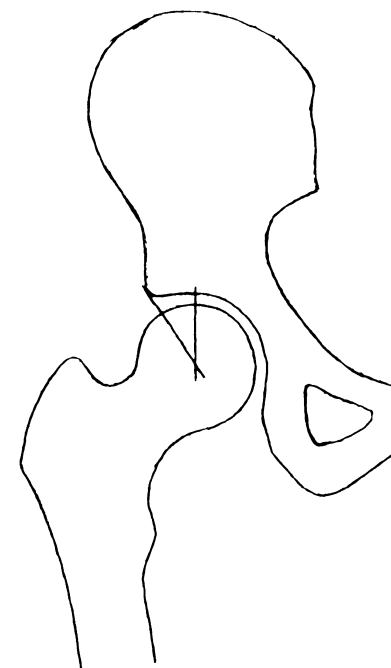
V roce 2001 jsme zkontrolovali všech 10 operovaných pacientů s minimálním odstupem 4 měsíce po operaci.



Obr. 1: Lokalizace prováděných osteotomií: 1. ramus ossis ischii, 2. ramus superior ossis pubis, 3. os ilium.



Obr. 2: Stažení acetabulárního segmentu anterolaterokaudálně do biomechanicky výhodnějšího postavení, ve kterém je hlavice femuru zcela zakryta, a vložení odebraného trojúhelníkovitého kortikospontiozního štěpu do ventrálně rozevřené supraacetabulární osteotomie.



Obr. 3: Wibergův CE úhel svírá spojnice středu hlavice femuru a zevního okraje acetabula s vertikálou procházející středem hlavice femuru na standardním snímku kyčlí v předozadní projekci.

Tab. 1: Přehled klasifikačního systému dle Merle d'Aubigného a Postela.

Body	Bolest	Rozsah pohybů	Schopnost chůze
6	žádná	flexe přes 90 st., normální abdukce	normální
5	příležitostná	flexe 80-90 st., abdukce přes 15 st.	lehké kulhání
4	ustupující v klidu	flexe 60-80 st., dosáhne si na nohu	krátká vzdálenost bez hole
3	omezující aktivitu	flexe 40-60 st.	trvale 1 hůl
2	bránící aktivitě	flexe menší než 40 st.	2 hole
1	noční bolest	ankylóza, vyhovující pozice kyčle	2 berle
0	trvalá, intenzivní	ankylóza, nevyhovující pozice kyčle	nechodící

Výsledek je hodnocen jako dobrý či výborný při celkovém skóre 15-18 bodů, jako uspokojivý při 12-14 bodech a jako špatný při součtu 11 a méně bodů.

Ke klinickému hodnocení jsme použili klasifikační systém, který publikovali Merle d'Aubigné a Postel a který je uveden v tabulce 1 (4). Byly proto hodnoceny jednak subjektivní obtíže a jednak objektivní nález se zaměřením na rozsah pohybů kyčle a schopnost chůze. Výsledek byl uzavřen jako výborný či dobrý při celkovém součtu 15-18 bodů, jako uspokojivý při 12-14 bodech a jako špatný při součtu 11 a méně bodů. Rentgenologické hodnocení bylo provedeno na standardních snímcích kyčle v předozadní projekci před operací a po operaci. Sledován byl Wibergův center-edge úhel, který svírá spojnice středu hlavice femuru a zevního okraje acetabula s vertikálou procházející středem hlavice femuru (obr. 3) (5,14).

Výsledky

Při klinickém hodnocení bylo zaznamenáno průměrné Merle d'Aubignéovo a Postelovo skóre operovaných kyčelních kloubů 17,1 bodu, dosažitelné maximum je



Obr. 4: Předozadní snímek pravé kyčle patnáctiletého chlapce s reziduální acetabulární dysplazií před operací, Wibergův CE úhel 14 st.



Obr. 5: Předozadní snímek pravé kyčle u stejného pacienta za 4 měsíce po operaci, patrna korekce acetabula do biomechanicky výhodnějšího postavení, Wibergův CE úhel 45 st.

18 bodů. Ve všech případech bylo dosaženo výborného či dobrého klinického výsledku.

Při rentgenologickém hodnocení jsme zjistili zlepšení Wibergova center-edge úhlu z předoperačního průměru 18 st. (rozpětí 10–35 st.) na 43 st. (rozpětí 31–54 st.) pooperačně. Operačním výkonem tedy bylo dosaženo změny CE úhlu 25 st. v průměru s rozpětím dle velikosti požadované korekce od 13 st. do 33 st. maximálně (obr. 4,5).

Výsledky jsou přehledně zobrazeny v tabulce 2.

Přes náročnost operačního výkonu jsme zaznamenali pouze jedinou pooperační komplikaci. Jednalo se o lymfedém penisu, vzniklý u chlapce 5. pooperační den s ústupem po 3 dnech konzervativní terapie a vyhojením ad integrum.

Diskuse

Preventivním provedením rekonstrukční pánevní nebo femorální osteotomie lze dosáhnout úpravy abnormálních anatomických poměrů v oblasti kyčle a normalizace

Tab. 2: Soubor hodnocených pacientů.

Pacient	Věk (roky)	Diagnóza	Strana	Wibergův CE úhel předoperačně/ pooperačně (stupně)	Merle d'Aubignéovo a Postelovo skóre pooperačně (body)
1.	10	m.Perthes	vlevo	20 / 37	18
2.	7	m.Perthes	vpravo	20 / 45	18
3.	7	mnohočetná epifyzární dysplazie	vlevo	10 / 41	16
	7,5	mnohočetná epifyzární dysplazie	vpravo	11 / 41	16
4.	8,5	mnohočetná epifyzární dysplazie	vpravo	15 / 48	18
5.	5	st.p.koxitidě	vlevo	18 / 31	17
6.	9	m.Perthes	vpravo	35 / 54	17
7.	7,5	m.Perthes	vlevo	21 / 46	17
8.	6,5	mnohočetná epifyzární dysplazie	vpravo	25 / 46	17
9.	15	acetabulární dysplazie	vpravo	14 / 45	17
10.	15	acetabulární dysplazie	vlevo	12 / 38	17

kloubních tlaků. Pánevní výkony korigují acetabulum do biomechanicky výhodnějšího postavení a mohou být rozděleny do 3 skupin: 1. jednoduché, dvojité a trojitě innominátní osteotomie, 2. sférické acetabulární osteotomie, 3. periacetabulární osteotomie (5). Nevýhodou jednoduché pánevní osteotomie je jednak omezený stupeň dosažené korekce v důsledku rostoucí tuhosti symphysis pubica ve vyšším věku a jednak lateralizace kyčelního kloubu. Tyto problémy vedly k zavedení dalších pánevních rekonstrukčních osteotomií (7). I tyto výkony však mají svá omezení. Relativně snadný přístup k sedací kosti při dobře hmatném tuber ossis ischii u Steeovy trojitě osteotomie je lokalizován na perineu v těsné blízkosti análního otvoru. Vzhledem k prováděné resekci segmentu kosti sedací je u této metody omezena nežádoucí lateralizace acetabula, vlastní účinnost výkonu je však limitována velikostí fragmentu a úpony silných sakropelvických vazů (9). Ve světle výše uvedených omezení předchozích technik byla zavedena Bernská periacetabulární osteotomie, která je však pro svou lokalizaci kontraindikována před ukončením růstu. Díky mechanicky intaktnímu zadnímu pilíři nejsou sakropelvické vazy limitem pro mobilitu acetabulárního fragmentu a zůstávají

nezměněny rozměry malé pánve, což má z hlediska porodnického velký význam u žen (8).

Soubor našich pacientů je značně heterogenní, pokud jde o základní diagnózu, při níž byla Steelova trojitá osteotomie indikována. V případě vrozené dysplazie kyčle u adolescentů je chirurgická léčba indikována při rozvoji abnormální kostní kondenzace ve stropu acetabula. U zdravé kyčle tvoří konturu stropu acetabula označovanou jako „sourcil“ hladká křivka. U subluxované a dysplastické kyčle se kostní kondenzace stropu acetabula trojúhelníkovitě rozšiřuje a posouvá laterálním směrem. Tato abnormální subchondrální kondenzace je projevem biologické odpovědi ještě před nástupem subjektivních obtíží (11). U dětí s Perthesovou chorobou byla Steelova osteotomie indikována při rozsáhlejší postizi proximální femorální epifýzy, zasahující do laterálního pilíře, který pak nemůže uplatnit svou protektivní funkci vůči kolapsu a laterální extruzi epifýzy, a současně při takovém stupni zralosti skeletu, kdy již snížená pružnost symfýzy neumožňuje účinnou korekci pomocí jednoduché innominátní osteotomie (1). U geneticky podmíněné mnohočetné epifyzární dysplazie charakterizované abnormální osifikací epifýz jsme výkon indikovali při těžším stupni postižení, charakterizovaném oploštěním a fragmentací epifýzy s nedostatečným krytím dysplastickým acetabulem (12). Pacient po proběhlé koxitidě v raném dětství se svými 5 roky a 3 měsíci věku vyrazil běžně udávané dolní věkové hranici 9 roků. Jednalo se však o chlapce s deformitou hlavičky femuru při jinak intaktní růstové ploténce, kde vzhledem k velikosti požadované korekce acetabulárního segmentu bylo nezbytné jeho kompletní uvolnění (3).

Preventivní rekonstrukční osteotomie jsou obecně doporučovány u mladších osob (tj. do 25 roků věku), kdy určitá biologická plasticita dovoluje tolerovat změny biomechanických poměrů dosažené korekcí. Podmínkou však je zachovaná funkce dolní končetiny s téměř normálním rozsahem pohybů kyčle při minimálních, avšak progredujících subjektivních obtížích pacienta. Na rentgenovém snímku musí být patrna zbytková deformita kyčelního kloubu po vývojovém postižení v dětství při jinak zachované kloubní kongruenci a bez patrných ireverzibilních změn (5).

Přes výše zmíněnou heterogenitu našeho souboru pacientů, týkající se základního postižení kyčle, byla při rentgenologickém hodnocení zjištěna velikost korekce Wibergova CE úhlu srovnatelná s výsledky recentních publikovaných sdělení (6,8).

Závěr

Steelova trojitá innominátní osteotomie je metodou volby při dysplastickém acetabulu, neboť umožňuje úpravu abnormálních anatomických poměrů. Korekci zbytkové deformity po vývojovém postižení kyčle v dětství lze předejít rozvoji sekundární koxartrózy. Příznivé krátkodobé výsledky nás opravňují k dalšímu používání této metody, pacienti budou nadále sledováni a dlouhodobé výsledky budou obsahem dalších sdělení.

Literatura

1. Dungal P. Patnáctileté výsledky operačního léčení Perthesova onemocnění. Acta Chir Orthop Traum Čech 1996;63:269-83.
2. Harris WH. Etiology of osteoarthritis of the hip. Clin Orthop 1986;213:20-33.
3. Hunka L, Said SE, MacKenzie DA, Rogala EJ, Cruess RL. Classification and surgical management of the severe sequelae of septic hips in children. Clin Orthop 1982;171:30-6.
4. Merle d'Aubigné RM, Postel M. Functional results of hip arthroplasty with acrylic prosthesis. J Bone Jt Surg-Am 1954;36-A:451-75.
5. Millis MB, Murphy SB, Poss R. Osteotomies about the hip for the prevention and treatment of osteoarthritis. J Bone Jt Surg-Am 1995;77-A:626-47.
6. Poul J, Vejrostová M. Trojitá osteotomie pánve u dětí a adolescentů. Acta Chir Orthop Traum Čech 2001;68:93-8.
7. Salter RB. Innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip. J Bone Jt Surg-Br 1961;43-B:518-39.
8. Siebenrock KA, Leunig M, Ganz R. Periacetabular osteotomy: the Bernese experience. J Bone Jt Surg-Am 2001;83-A:449-55.
9. Steel HH. Triple osteotomy of the innominate bone. J Bone Jt Surg-Am 1973;55-A:343-50.
10. Sutherland DH, Greenfield R. Double innominate osteotomy. J Bone Jt Surg-Am 1977;59-A:1082-91.
11. Tachdjian MO. Pediatric orthopaedics. 2nd ed. Philadelphia: W B Saunders, 1990:297-549.
12. Treble NJ, Jensen FO, Bankier A, Rogers JG, Cole WG. Development of the hip in multiple epiphyseal dysplasia. J Bone Jt Surg-Br 1990;72-B:1061-4.
13. Wagner H. Experiences with spherical acetabular osteotomy for the correction of the dysplastic acetabulum. In: Weil UH, ed. Progress in orthopaedic surgery. New York: Springer, 1978:131-45.
14. Wiberg G. Studies on dysplastic acetabula and congenital subluxation of the hip joint. With special reference to the complication of osteoarthritis. Acta Chir Scand 1939;58 (suppl):7-38.

*MUDr. Pavel Šponer,
Smetanova 719, 551 01 Jaroměř.*

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

POUŽITÍ VINOURELBINU V LÉČBĚ NEMALOBUNĚČNÉHO PLICNÍHO KARCINOMU U STARŠÍCH A POLYMORBIDNÍCH NEMOCNÝCH

*Irena Špásová, Eliška Illichová, Vladimír Koblížek, Kateřina Voňková,
Vladimír Bartoš, Zdeňka Paráková*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice
v Hradci Králové: Plicní klinika

Summary: Vinorelbine in elderly or comorbid non-small cell lung cancer patients.

More than 30% of lung cancer cases arises in elder and comorbid patients aged 70 or more. The physiologic reduction of hepatic, renal and marrow functional reserve and the frequent presence of comorbid conditions can exacerbate toxicity of chemotherapy. Therefore these patients are often excluded from chemotherapy treatment. Only several studies solved this problem. The aim of our study was to evaluate efficacy and toxicity, response and survival in elder and comorbid advanced non-small cell lung cancer patients after vinorelbine monochemotherapy. We involved 14 patients, in which 45 cycles of chemotherapy were applied. The treatment was well tolerated. The most often toxicity observed was neutropenia grade 3-4 in 53% of cycles. We found response to chemotherapy in 36% of patients, median survival was 44 weeks. We evaluate as the demonstrable benefit that 50% of patients achieved the partial symptomatic relief. The patient survived without serious problems, they were mobile and self-sufficient and on out-patient basis till the lung cancer progression. Conclusion: Vinorelbine monochemotherapy affords acceptable toxicity and good efficacy in elder and comorbid advanced non-small cell lung cancer patients. We found response to chemotherapy in 36% of patients, 50% of patients achieved the partial symptomatic relief, median survival was 44 weeks.

Key words: Non-small cell lung cancer; Monochemotherapy; Elder patients

Souhrn: Více než 30 % plicních karcinomů vzniká u nemocných ve věku nad 70 let, kteří jsou ve zhoršeném klinickém stavu. Snížené jaterní, renální a dřeňové funkce, kombinované s častou komorbiditou těchto nemocných, mají negativní vliv na toleranci

cytostatické léčby. V literatuře se teprve začínají objevovat studie zabývající se tímto problémem. Cílem naší práce bylo zhodnotit účinnost a toxicitu chemoterapie, objektivní odpověď na léčbu a dobu přežití po aplikaci monoterapie vinorelbinem u starších a polymorbidních nemocných s nově diagnostikovaným pokročilým nemalobuněčným plicním karcinomem. Do studie jsme zařadili 14 nemocných, kterým jsme aplikovali celkem 45 cyklů. Monoterapie vinorelbinem byla tolerována velmi dobře, nejčastější známkou toxicity byla neutropenie stupně 3–4, která byla zjištěna u 53 % cyklů. Objektivní odpovědi jsme dosáhli u 36 % nemocných, medián přežití činil 44 týdnů. Za prokazatelný přínos podávané chemoterapie považujeme skutečnost, že u 50 % nemocných bylo po aplikaci chemoterapie dosaženo částečné symptomatické úlevy. Nemocní byli až do doby progresu nádorového onemocnění bez výraznějších obtíží, byli mobilní a soběstační a schopní ambulantní léčby. Závěr: Po aplikaci vinorelbinu v monoterapii u starších a polymorbidních nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic jsme zjistili přijatelnou toxicitu a dobrou účinnost léčby. Objektivní odpovědi jsme dosáhli u 36 % nemocných, u 50 % nemocných bylo dosaženo částečné symptomatické úlevy, medián přežití činil 44 týdnů.

Úvod

Více než 30 % plicních karcinomů vzniká u nemocných ve věku nad 70 let, kteří jsou ve zhoršeném klinickém stavu (12). Snížené jaterní, renální a dřeňové funkce, kombinované s častou komorbiditou u těchto nemocných, mají negativní vliv na toleranci cytostatické léčby. U starších a polymorbidních nemocných není obvykle z těchto důvodů chemoterapie nádorových onemocnění indikována. Tito nemocní však často trpí symptomy způsobené progresí nádorů a ošetřující lékař stojí před problémem, jaký druh paliativní léčby aplikovat. V literatuře se teprve začínají objevovat studie hodnotící tento problém. Výsledky dvou randomizovaných studií hodnotících léčbu nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) jsou shrnuty v tabulce 1.

Tab. 1: Studie fáze III s výsledky chemoterapie u starších nemocných nebo nemocných ve špatném klinickém stavu s pokročilým NSCLC (volně podle 5).

Reference	Léčba	Počet nemocných	Kompletní odpověď + parciální odpověď	Medián přežití (týdny)	Jednoleté přežití (%)
ELCVISG 1999	V	76	20 %	28	32
	BSC	78	NA	21	14*
FRASCI 1999	GV	70	NA	25	NR
	V	68	NA	23	NR

ELCVISG = The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group, V = vinorelbin, BSC = nejlepší podpůrná péče, NA = výsledek není k dispozici, GV = gemcitabin + vinorelbin, V = vinorelbin, * $p < 0,05$.

Gridelli et al. randomizovali starší nemocné s pokročilým NSCLC a porovnávali výsledky léčby monoterapie vinorelbinem oproti tzv. nejlepší podpůrné léčbě (BSC). Rozdíly v přežití byly statisticky významné. U skupiny léčené chemoterapií se objevily příznaky toxicity, které však byly v monoterapii dobře ovlivnitelné (4,14). Tato studie potvrdila výsledky několika předcházejících studií, které prokázaly, že nové účinné cytostatické preparáty jsou stejně účinné i u starších nemocných.

Frasci et al. porovnávali monoterapii vinorelbinem oproti dvojkombinaci vinorelbinu s gemcitabinem u starších nemocných s pokročilým NSCLC. Výsledky přežití byly obdobné. Monoterapii vinorelbinem oproti léčbě dvojkombinací cytostatik možno tudíž hodnotit jako výhodnější (3).

Na základě výsledků studií, získaných během posledních deseti let u nemocných s pokročilým NSCLC stadia IIIB a IV, včetně nemocných vyššího věku a nemocných polymorbidních, je možno považovat chemoterapii za standardní léčbu. BSC jako jediná aplikovaná terapie již není u těchto nemocných přijatelná (5).

Relativně mírné nežádoucí účinky vinorelbinu jsou využívány v celé řadě specifických medicínských situací. Jednou z nich je i potřeba podávat chemoterapii starším nemocným, kteří nemohou být léčeni platinovými deriváty. Veronesi et al. podávali 25mg/m² vinorelbinu v monoterapii týdně 83 nemocným s inoperabilním nebo metastazujícím NSCLC (16). Vinorelbin byl aplikován až do doby vzniku progresu onemocnění nebo do doby rozvoje toxických příznaků. Medián věku nemocných byl 63 let, třetina nemocných byla starší 70 let. U 30,2 % nemocných byla zjištěna pozitivní odpověď na léčbu. Toxicita byla nízká, medián přežití činil 9 měsíců. Studie prokázala, že vinorelbin je rozumnou volbou pro lokálně pokročilé nebo metastazující NSCLC, zvláště u starších nemocných.

V rozsáhlé třiramenné randomizované studii Le Chevaliera et al. byla léčba vinorelbinem v monoterapii porovnána s kombinací vindesinu s cisplatinou a další kombinací vinorelbinu s cisplatinou. Bylo prokázáno, že kombinovaná léčba vinorelbinu s cisplatinou byla neúčinnější ve smyslu nejvyššího procenta odpovědi na léčbu i nejdelšího mediánu přežití. Monoterapie vinorelbinem byla v počtu objektivních odpovědí na léčbu a mediánu přežití srovnatelná s dvojkombinací vindesinu s cisplatinou. Po aplikaci kombinace vindesinu s cisplatinou bylo zjištěno nejvyšší procento toxických projevů (8).

Vinorelbin se se svými významnými protinádorovými účinky a relativně nízkou toxicitou právem zařadil mezi skupinu nových protinádorových léků, užívaných v kombinované léčbě i v monoterapii pokročilých stadií NSCLC. V naší práci prezentujeme první zkušenosti s aplikací vinorelbinu v monoterapii. Cílem naší práce bylo zhodnotit toxicitu chemoterapie, objektivní odpověď na léčbu a dobu přežití po aplikaci vinorelbinu u starších a polymorbidních nemocných s nově diagnostikovaným pokročilým inoperabilním NSCLC.

Materiál a metodika

Do studie bylo zařazeno 14 nemocných léčených na Plicní klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové od ledna 1999 do prosince 2000. Zařazení nemocní odpovídali následujícím kritériím: nově diagnostikovaný doposud neléčený inoperabilní NSCLC,

a dále věk nad 70 let, nebo polymorbidita, a nebo pokročilé nádorové onemocnění s mnohočetným metastatickým postižením jater, nadledvin, skeletu, plic a pleury. U všech nemocných byla zjištěna měřitelná léze na zadopředním skiagramu hrudníku. Diagnóza NSCLC byla stanovena na základě cytologického nebo histologického vyšetření materiálu odebraného při bronchoskopickém vyšetření. Při negativitě výsledku byla provedena transparietální punkce tenkou jehlou. Ke stanovení TNM stadia onemocnění bylo u všech nemocných provedeno CT vyšetření hrudníku s kontrastem, a dále ultrazvukové vyšetření orgánů dutiny břišní. U symptomatických nemocných bylo zhotoveno scintigrafické vyšetření skeletu. Interní vyšetření zahrnovalo spirometrii a elektrokardiografické vyšetření srdce, a dále vyšetření hematologických, ledvinových a jaterních funkcí (hodnoty krevního hemoglobinu, počtu leukocytů, neutrofilů a trombocytů, hodnoty kreatininové clearance, celkového bilirubinu, AST a ALT). Byl zhodnocen stav výkonnosti v době diagnózy (performance status dle ECOG, dále PS). Dále bylo provedeno podrobnější interní vyšetření orientované přidruženými chorobami (echokardiografické vyšetření srdce, CT mozku apod.). Do studie nebyli zařazeni nemocní s předchozí radioterapií či chemoterapií, ať už pro stávající NSCLC nebo jiné nádorové onemocnění, a nemocní s mozkovými metastázami. Dále nebyli zařazeni nemocní neschopní spolupráce a ambulantní aplikace léčby.

Nemocným byla ambulantně aplikována chemoterapie ve složení vinorelbin 35 mg/m² den 1 a 8, v maximální dávce 50 mg, v třítydenních intervalech. Kontrolní hematologické vyšetření, jež zahrnovalo vyšetření hodnoty hemoglobinu a počtu leukocytů, neutrofilů a trombocytů, bylo prováděno v týdenních intervalech. Kontrolní biochemické vyšetření séra, jež spočívalo ve vyšetření hodnoty kreatininové clearance, celkového bilirubinu, AST a ALT, bylo prováděno každé 3 týdny. Kontrolní rentgenový zadopřední a boční snímek hrudníku ke zhodnocení odpovědi na léčbu byl zhotovován po ukončení každého druhého cyklu. Nemocným byla podávána chemoterapie řízená tolerancí léčby do celkového počtu 6 cyklů. Odpověď na léčbu a toxicita aplikované léčby (G1–G4) byla hodnocena podle WHO kritérií (9). Nemocným ve II. a III. stadiu onemocnění byla po ukončení chemoterapie aplikována léčba zářením v dávce 30 Gy v 10 frakcích. Růstové faktory nebyly aplikovány.

Léčba byla hodnocena u všech 14 zařazených nemocných (14 mužů). Medián věku byl 75 let (rozmezí 57–81 let). Devět nemocných bylo starších 70 let. Šest nemocných bylo ve stadiu IV, tři nemocní ve stadiu IIIB, tři nemocní ve stadiu IIIA a dva nemocní ve stadiu II. Důvody pro zařazení do studie u nemocných s NSCLC bez přítomnosti metastáz a u nemocných mladších 70 let byly následující: přítomnost ischemické choroby srdeční s chronickou fibrilací síní nebo s významně sníženou ejekční frakcí levé komory srdeční, oběhově významná chlopňová srdeční vada, sklerodermie s multiorgánovým postižením a anamnéza centrální mozkové příhody. U většiny nemocných byly důvody kombinované.

U 13 nemocných byl morfologicky potvrzen nediferencovaný nemalobuněčný karcinom, u jednoho nemocného byl potvrzen nediferencovaný karcinom velkobuněčný. Stav výkonnosti v době diagnózy byl hodnocen následovně: čtyři nemocní PS 0, sedm nemocných PS 1 a tři nemocní PS 2. U pěti nemocných byla po ukončení chemoterapie indikována paliativní aktinoterapie v dávce 30 Gy v 10 frakcích.

Výsledky

U 14 nemocných bylo aplikováno celkem 45 cyklů. Toxicita chemoterapie je uvedena v tabulce 2. U dvou nemocných bylo možno podat pouze jeden cyklus. U šesti nemocných byly aplikovány 2 cykly, u jednoho 3 cykly, u jednoho 4 cykly a čtyři pacienti absolvovali 6 cyklů chemoterapie.

Důvodem pro ukončení léčby po prvním cyklu chemoterapie byly projevy rychlé progresse onemocnění u jednoho nemocného a metastatické postižení mozku u druhého pacienta. U šesti nemocných byla ukončena léčba po aplikaci 2 cyklů. U dalších tří pacientů byla chemoterapie ukončena po druhém cyklu z důvodu progresse nádorového onemocnění. Po 3 cyklech chemoterapie byla léčba ukončena u jednoho nemocného pro zhoršení klinického stavu a progresi perikarditidy, přítomnou již v době diagnózy. Jeden nemocný absolvoval 4 cykly chemoterapie, vždy komplikované závažnými leukopeniemi a neutropeniemi, proto byla další cytostatická léčba ukončena. U čtyř nemocných bylo dokončeno 6 cyklů chemoterapie bez významných komplikací.

Mezi nejzávažnější komplikace léčby patřily leukopenie třetího a čtvrtého stupně, která se vyskytla po aplikaci 22 % cyklů, a neutropenie třetího a čtvrtého stupně, kterou jsme zjistili po podání 53 % cyklů. Pokles hemoglobinu nebyl závažný. Trombocytopenie třetího stupně byla zaznamenána pouze jednou po aplikaci prvního cyklu chemoterapie a spontánně ustoupila. Vzestup urey a kreatininu druhého stupně jsme pozorovali dvakrát, a to pouze u nemocných s již známým onemocněním ledvin. Vzestup transamináz třetího stupně byl zaznamenán pouze u jednoho nemocného s metastatickým postižením jater.

Tab. 2: Toxicita chemoterapie hodnocena dle WHO kritérií, hodnoceno 45 cyklů.

	G1	G2	G3	G4
Anémie	24	4	1	1
Leukopenie	7	13	9	1
Neutropenie	2	3	10	14
Trombocytopenie	0	0	1	0
Urea	4	1	0	0
Kreatinin	4	1	0	0
Transaminázy	2	0	1	0
Infekce	-	-	-	1
Horečka	2	1	-	-
Únava	5	-	-	-
Nausea	-	5	-	-
Obstipace	3	-	-	-
Anorexie	-	7	-	-
Dyspnoe	6	-	-	-
Bolesti	-	-	4	-
Kardiální selhání	-	-	-	1

Z dalších obtíží, které mohou být označeny jako toxické komplikace léčby, ale i jako projev závažnosti a rozsahu onemocnění, byla progredující únava u pěti nemocných, bolesti třetího stupně dle WHO klasifikace u čtyř pacientů, nechutenství u šesti nemocných, úbytek hmotnosti u dvou a dušnost u šesti nemocných. Tři pacienti trpěli obstrukcí v souvislosti s léčbou, a to po každém aplikovaném cyklu, u dvou nemocných se vyskytly febrilie prvního stupně, u jednoho nemocného byla zaznamenána febrilní neutropenie po druhém cyklu. Zcela bez obtíží absolvovali 6 cyklů chemoterapie dva nemocní. Sedm pacientů (50 %) udávalo po aplikaci chemoterapie symptomatickou úlevu (zmírnění dušnosti, zmenšení bolestí, zlepšení chuti k jídlu).

Ze souboru 14 nemocných k 1.4.2001 žili 3 nemocní. Jeden nemocný ve stadiu II žil 76 týdnů od doby stanovení diagnózy, druhý ve stadiu IIIA žil 36 týdnů a třetí pacient ve stadiu IV s metastatickým postižením jater žil 70 týdnů. 11 nemocných zemřelo (pouze jeden z nich zemřel z důvodu febrilní neutropenie v souvislosti s aplikací chemoterapie). Medián přežití činil 44 týdnů (rozmezí přežití u zemřelých 4–68 týdnů). Kompletní remise nebyla dosažena u žádného nemocného, u pěti nemocných (36 %) jsme dosáhli parciální odpovědi, u šesti nemocných (43 %) stabilního onemocnění, u tří pacientů (21 %) došlo po aplikaci chemoterapie k progresi nádoru.

Diskuse

NSCLC patří do skupiny nádorů s nízkou chemosenzitivitou. U nemocných starších 70 let a nemocných s přidruženými interními chorobami při ověření diagnózy NSCLC stadia IIIB a zejména stadia IV je proto obvykle indikována pouze léčba symptomatická, v anglosaské literatuře označovaná jako BSC, jež obvykle zahrnuje paliativní radioterapii, aplikaci kortikosteroidů při anorexii nebo zvýšeném intrakraniálním tlaku, a dále podávání analgetik a antibiotik, jsou-li indikovány (7). Mnoho randomizovaných studií a metaanalýz těchto studií však potvrdilo, že kombinovaná chemoterapie založená na cisplatině signifikantně prodloužuje přežití nemocných s pokročilým NSCLC ve srovnání BSC (1,10). Po aplikaci chemoterapie došlo k prodloužení mediánu přežití v průměru o dva měsíce a o 10 % více nemocných přeživalo jeden rok. Tyto výsledky se projeví ještě výrazněji v pěti randomizovaných studiích publikovaných v nedávné době, viz tabulka 3. Zjevný prospěch z aplikované chemoterapie naopak dává vzniknout etickým problémům v souvislosti s dalšími randomizovanými studiemi, používajícími BSC jako léčbu kontrolní skupiny.

Tři z těchto studií porovnávaly kombinaci cisplatinu nebo karboplatinu s jiným cytostatikem oproti samotné BSC. Dvě poslední studie porovnávaly monoterapii docetaxelem nebo paklitaxelem oproti BSC. První studie porovávající trojkombinaci cytostatik mitomycin + ifosfamid + cisplatinu oproti BSC (2) měla obdobné statisticky významné výsledky jako metaanalýza: přežití bylo prodlouženo o 8 týdnů a medián přežití o 8 %. Nejdůležitějším výsledkem této studie bylo hodnocení porovávající kvalitu života (QOL). Analýza prokázala lepší kvalitu života u nemocných léčených chemoterapií.

Thongprasert et al. porovnávali dvě trojkombinace léků s BSC u 287 nemocných s pokročilým NSCLC (15). Medián přežití i jednoleté přežití bylo signifikantně lepší ve

Tab. 3: Randomizované studie porovnávající výsledky chemoterapie oproti nejlepší podpůrné péči u nemocných s pokročilým NSCLC (volně podle 5).

Reference	Léčba	Počet nemocných	Kompletní odpověď + parciální odpověď	Medián přežití (týdny)	Jednoleté přežití (%)
Cullen 1999	MIP	155	32 %	26,8	25
	BSC	176	NA	19,2*	17
Thongprasert 1999	IEP	96	38 %	23,6	29,8
	MVP	93	39 %	32,4	39,3
Helsing 1998	BSC	98	NA	16,4*	13,0
	CE	22	NR	29	28
Rozskowski 1999	BSC	26	NA	11*	8
	Doc	137	NR	NR	25
Thatcher 1998	BSC	70	NA	NR	16*
	Pakli	79	NR	29,5	NR
1998	BSC	78	NA	20,8*	NR

MIP = mitomycin + ifosfamid + cisplatinu, BSC = nejlepší podpůrná péče, NA = výsledek není k dispozici, IEP = ifosfamid + epirubicin + cisplatinu, MVP = mitomycin + vinblastin + cisplatinu, CE = karboplatina + etoposid, NR = nedodán výsledek, Doc = docetaxel, Pakli = paklitaxel, *p<0,05.

skupině léčené chemoterapií. Studie zahrnovala též hodnocení QOL. Skóre QOL bylo pozitivně asociováno s prodlouženým přežíváním a QOL se zlepšila u významně více nemocných léčených chemoterapií.

Ve studii Helsinga et al. byl medián přežití téměř třikrát delší u skupiny léčené chemoterapií než u nemocných léčených BSC (6). Při hodnocení QOL byly obě hodnocené skupiny rovnocenné, spíše ve prospěch skupiny léčené chemoterapií, s výjimkou alopecie a periferní neuropatie.

Nedávno byly publikovány výsledky dvou randomizovaných studií, které porovnávaly monoterapii docetaxelem a monoterapii paklitaxelem ve srovnání s BSC (11,13). Obě studie prokázaly vysoce významně prodloužené přežití u nemocných léčených taxany. Medián přežití ve skupině léčené taxany se téměř blížil výsledkům kombinované léčby založené na platinových derivátech.

Několik studií fáze II i několik randomizovaných studií potvrdilo pozitivní vliv aplikace chemoterapie i u starších nemocných a nemocných polymorbidních s pokročilým NSCLC stadia III a IV. Nejlepší výsledky byly dosahovány po aplikaci monoterapie vinorelbinem (3,4,14,16).

V naší studii, i když pouze s malým počtem zařazených nemocných, jsme potvrdili pozitivní výsledky aplikované chemoterapie. Medián přežití našich nemocných (44 týdnů) je porovnatelný s výsledky jiných autorů (4). Kratší dobu přežití jsme pozorovali především u nemocných ve IV. stadiu onemocnění, s vyjádřenými celkovými příznaky nádorového onemocnění, s PS 2. U našich nemocných jsme dosáhli relativně vysokého

procenta odpovědi na léčbu (36 %) ve srovnání s výsledky jiných autorů (Gridelli et al. (4) - 23 %). Výsledky jednotlivých studií však lze jen obtížně porovnávat, rozdíly jsou dány věkem a klinickým stavem zařazených nemocných, pokročilostí nádorového onemocnění, komorbiditou, a dále různým počtem hodnocených nemocných.

Za příznivý ukazatel pokládáme skutečnost, že v přímé souvislosti s podávanou chemoterapií (febrilní neutropenie) zemřel jediný nemocný (7 %). Jinak byla tolerance léčby relativně velmi dobrá. Nejčastějším závažným projevem toxicity chemoterapie byla neutropenie, která však kromě uvedeného jednoho nemocného vždy byla jen přechodná. U poloviny nemocných jsme po aplikaci chemoterapie dosáhli symptomatičké úlevy.

Závěr

Monoterapie vinorelbinem byla polymorbidními nemocnými s pokročilým NSCLC tolerována velmi dobře. Objektivní odpovědi po aplikaci chemoterapie jsme dosáhli u 36 % nemocných, medián přežití činil 44 týdnů. Vliv chemoterapie na dobu přežití nebylo možno z našeho malého souboru zhodnotit. Za prokazatelný přínos podávané chemoterapie považujeme skutečnost, že u poloviny nemocných bylo po aplikaci chemoterapie dosaženo částečné symptomatičké úlevy. Nemocní byli až do doby progresu nádorového onemocnění bez výraznějších obtíží, byli mobilní a soběstační a schopni ambulantní léčby. Úmrtí většinou přicházelo náhle nebo po několikadenním náhlém výrazném zhoršení klinického stavu.

Literatura

1. Bunn PA Jr, Kelly K. New treatment agents for advanced small-cell and non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995;22:53-63.
2. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: effect on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-94.
3. Frasci G, Lorusso V, Panza N et al. Gemcitabine + vinorelbine (GV) vs vinorelbine (V) alone in elderly or frail non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Interim analysis of SICOG phase III trial. *Eur J Cancer* 1999;35(Suppl 4):249.
4. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al. Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A two-stage phase II study. *Eur J Cancer* 1997;33:392-7.
5. Hansen HH, Bunn PA Jr. Lung cancer therapy. Annual 2000. London: Martin Dunitz, 2000:s.186.
6. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial. Joint Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1998;34:1036-44.
7. Johnson DH. Evolution of cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer. A historical perspective and the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Chest* 2000;117(Suppl 4):133S-7S.
8. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard J et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-7.
9. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting the results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
10. Non-Smal Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: Meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899-909.
11. Rozskowski K. Taxotere (TXT) versus best supportive care (BSC) in chemo-naïve patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): final results of the phase III study. *Eur J Cancer* 1999;35(Suppl 4):246.

12. Silverberg E. Cancer statistics. *CA J* 1988;38:5-22.
13. Thatcher N, Ranson M, Anderson H et al. Phase III study of paclitaxel (Taxol) (T) versus best supportive care (BSC) in inoperable non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1998;9 (Suppl 4):1.
14. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.
15. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 1999;24:17-24.
16. Veronesi A, Crivellari D, Magri MD et al. Vinorelbine treatment of advanced non-small cell lung cancer with special emphasis on elderly patients. *Eur J Cancer* 1996;32:1809-11.

*MUDr. Irena Špásová, CSc.,
Balbínova 6, 120 00 Praha 2.
e-mail: spasova@fnhk.cz*

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

NÁLEZY DEPRESSIO BIPARIETALIS CIRCUMSCRIPTA V HISTORICKÉM OSTEOLOGICKÉM MATERIÁLU

*Blanka Pospíšilová, Olga Procházková, Josef Bavor, Petr Pěkný,
Dáša Slížová, Otakar Krs*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Ústav anatomie

Summary: Findings of depressio biparietalis circumscripta in the historical osseous material.

In the literature, the pathologic thinness of parietal skull bones is often described as a "depressio biparietalis circumscripta" or "biparietal thinning". The dry skull collection of 647 adults of both sexes and 98 children and adolescents belonging to the "Broumov Ossuary" (13th-18th century) was examined for the presence of this neurocranium deformity. Three typical cases of this interesting cranial pathology were diagnosed among adult skulls (incidence 0.46%); in the skulls of children and adolescents, no finding of the biparietal thinning was observed.

Key words: Depressio biparietalis circumscripta; Biparietal thinning; Skull deformity

Souhrn: Patologické bilaterální ztenčení parietálních kostí lebky je v literatuře často uváděno pod názvem „depressio biparietalis circumscripta“ či „biparietální atrofie“. Četnost výskytu zmíněné deformity neurokrania byla studována na souboru 647 lebek dospělých jedinců obojího pohlaví a 98 lebek dětí a juvenilních jedinců, pocházejícího z „Broumovské kostnice“ (13.-18. století). V souboru lebek dospělých jedinců byly diagnostikovány tři typické případy této zajímavé patologie lebky (incidence 0,46%); na dětských a juvenilních lebkách nebyl nález biparietální deprese zaznamenán.

Úvod

Patologické ohraničené ztenčení parietálních kostí je odborné veřejnosti známo od 1854, kdy Virchow publikoval práci „Über die Involutioskrankheit (Malum senile) der platten Knochen“ (11). Je uváděno pod celou řadou názvů: depressio biparietalis circumscripta, Morbus Rokitanski, Morbus Virchowii, Malum Schüler, Malum senile, Malum biparietale, Malum neurocranii atrophicum localisatum externum, Malum bipa-

rietale senile, v anglické terminologii „biparietal thinning“. Virchow (11) pokládal biparietální depresi za projev senilní osteoporózy a dodnes ji někteří autoři považují za atribut vyššího věku (4,5).

Materiál a metodika

Jako studijní materiál byl použit soubor 647 lebek dospělých jedinců obojího pohlaví a soubor 98 lebek dětí a juvenilních jedinců (do zániku synchondrosis sphenooccipitalis, věková hranice 18–22 let). Lebky jsou součástí osteologické kolekce z období 13.–18. století, pocházející z „Broumovské kostnice“. Poněvadž jde o osteologický materiál z osária, nebylo možno žádné z lebek přiřadit mandibulu. Všechny lebky byly vyšetřeny inspekci; lebky s pozitivním nálezem byly podrobeny kranioskopickému a kraniometrickému vyšetření (9). V zájmu stručnosti uvádíme v dalším textu antropologickou charakteristiku lebek velmi zkratkově. Stáří jedinců bylo určováno dle stavu oblitterace švů neurokrania, švů tvrdého patra a podle stavu chrupu (9). Pro výpočet plochy defektu byl jeho přesný tvar přenesen na milimetrový papír. Pozitivní nálezy byly obrazově zdokumentovány digitální kamerou Camedia 3030 ZOOM, Olympus.

Výsledky

V souboru 647 lebek dospělých jedinců byla depressio biparietalis circumscripta diagnostikována ve 3 případech: na dvou lebkách žen (lebka inv. č. B173 a B174) a jedné lebce muže (lebka č. B212). V souboru lebek nedospělých jedinců nebyl konstatován nález žádný.

Lebka č. B174

Masivní ženská lebka; lebka je hyperbrachykranni (délkošířkový index 86,74), hypsikranni (délkovýškový index 81,32) a metrikranni (šířkovýškový index 93,75), kapacita lební je velká (1374 cm³).

Stav chrupu:

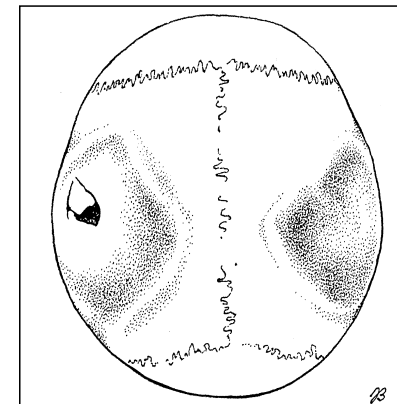
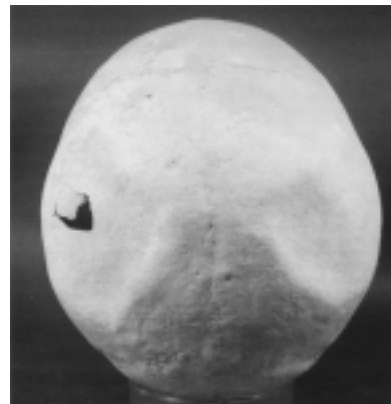
V horní čelisti je vpravo zachován špičák, zdravé kořeny obou třenových zubů a intaktní druhý a třetí molár, vlevo první premolár a kořeny první stoličky. Intravitálně byl ztracen první pravý molár, ostatní zuby vypadly post mortem. Dochované zuby vykazují pokročilý stupeň abraze dentinu na kousacích hranách a plochách, abradována je značná část jejich korunek.

Věk ženy:

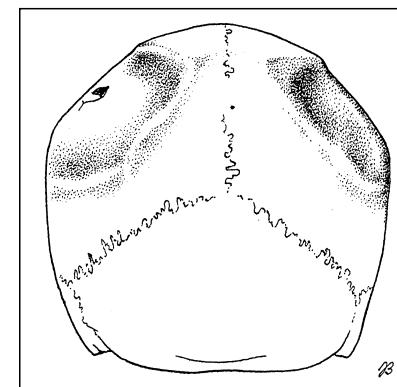
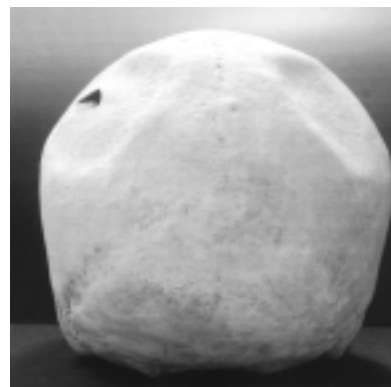
Dle stupně abraze zubů a stavu oblitterace švů se věk ženy mohl pohybovat v poměrně širokém rozmezí 35–55 let. V porovnání se současnou populací by výše popsán stupeň zubní abraze korespondoval s vyšším věkem, u jedinců z minulých století, živičích se stavebně odlišnou stravou, pokračoval proces obrusu zubů rychleji.

Morfologické projevy biparietální deprese (obr. 1a,b, 2a,b):

Na obou parietálních kostech se v místě vymizelého tuber parietale a jeho okolí nachází rozsáhlá a poměrně hluboká konkavita ledvinovitého tvaru, s „hilem“ orientovaným ventromediálně. Má oblé, navolitě okraje, jimiž je zřetelně ohraničena od okolního konvexního povrchu nepostíženě temenní kosti. Vyvýšený lem se v úhlu 30–40° pozvolna sva-

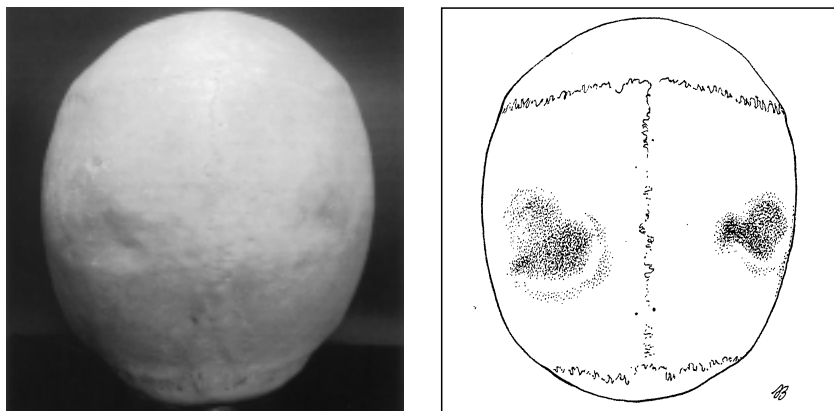


Obr. 1a,b: Ženská lebka č. B174, pohled shora. Na obou kostech parietálních se v parasagitální lokalizaci nachází hluboká a plošně rozsáhlá konkavita ledvinovitého tvaru, která má kol dokola oble navolitě okraje. Ve ventrolaterální části levé prohlubně je kost arteficiálně prolomena.

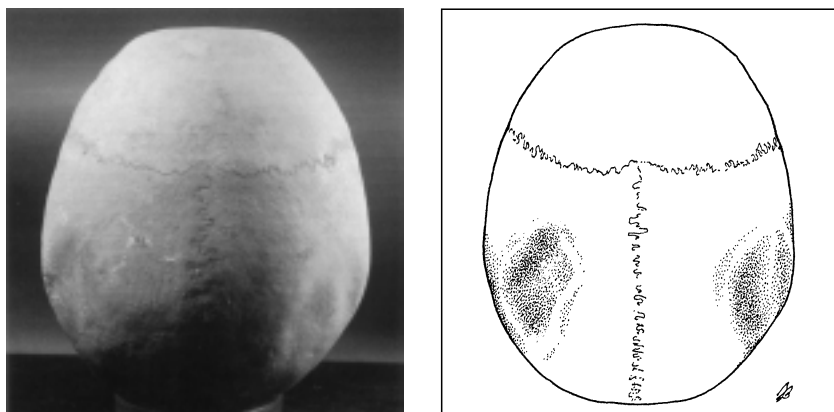


Obr. 2a,b: Pohled na stejnou lebku (B174) zezadu. V okcipitální normě je dobře patrna změněná konfigurace neurokrania, které je v oblasti biparietální deprese střechovitě zkoseno.

žuje do oblasti konkavity. Ta je co do lokalizace a tvaru zrcadlově souměrná a její plocha činí na každé straně 3000 mm². Ve ventrolaterální části prohlubně na straně levé je parietální kost arteficiálně post mortem prolomena. Tloušťka kosti na okrajích lomu činí 1 mm a pouhým okem je dobře patrné, že diploe v místě lomu prakticky chybí. Při pohledu na oblast konkavity z vnitřní strany lebky má povrch parietální kosti obvyklý vzhled.



Obr. 3 a,b: Mužská lebka č. B212, pohled shora (*norma verticalis*). Nález biparietální deprese je poměrně diskrétní a zřetelně asymetrický. Konkavita na levé temenní kosti je plošně větší a má tvar srdčitý, vpravo má tvar nepravidelné ležaté „osmičky“.



Obr. 4 a,b: Pohled na ženskou lebku č. B173 ve vertikální normě. Středně vyjádřený nález biparietální deprese. Oblast léze má bilaterálně tvar zhruba oválný, vpravo je postižená plocha parietální kosti poněkud větší.

Lebka č. B212

Mužská lebka střední robusticity s výraznou batrokefalií (vydutým záhlavím). Lebka je hyperbrachykranní (délkošířkový index 86,82), ortokranní (délkovýškový index 72,25) a tapeinokranní (šířkovýškový index 85,5). Kapacita lebni (1295 cm³) je malá.

Stav chrupu:

V horní čelisti nejsou přítomny zuby. Ke ztrátě řezáků, špičáků a levého prvního premoláru došlo post mortem. V místě prvního řezáku vpravo a druhého řezáku vlevo jsou známky periapikální ostitidy. Vpravo je alveolární výběžek v místě premolárů posmrtně poškozen. Alveoly po intravitálně ztracených molárech a druhém levém premoláru jsou úplně obliterovány a alveolární výběžek částečně snížen.

Stáří muže:

Dle obliterace švů lze soudit, že věk muže činil v době smrti 40–60 let.

Morfologické projevy biparietální deprese (obr. 3a,b):

Po stranách šípového švu se na obou parietálních kostech nachází mělká konkavita, tvarově i plošně výrazně asymetrická, lemovaná zesíleným kostěným lemem. V místě konkavity jsou obě parietální kosti viditelně ztenčeny. Levá konkavita je větší, má tvar srdčitý a plochu 670 mm². Menší pravá konkavita o ploše 150 mm² má tvar nepravidelné ležaté osmičky.

Lebka č. B173

Ženská lebky gracilní stavby; lebka je brachykranní (délkošířkový index 82,20), hypsikranní (délkovýškový index 76,68) a metriokranní (šířkovýškový index 93,28). Kapacita lebni je střední (1232 cm³).

Stav chrupu:

Horní čelist je bez zubů. Ke ztrátě zubů v pravé polovině čelisti a prvního levého řezáku došlo post mortem. Zbývající zuby levého horního kvadrantu byly ztraceny delší dobu před smrtí, jejich alveoly jsou značně obliterovány.

Stáří ženy:

Dle stavu obliterace švů patří lebka ženě čtyřiceti až šedesátileté.

Morfologické projevy biparietální deprese (obr. 4a,b):

Na obou parietálních kostech parasagitálně je patrna mělká deprese téměř kruhovitě tvaru. Podobně jako u předchozích nálezů je oblast konkavity oddělena od okrsku zdravé kosti vyvýšeným kostním lemem. Imprese je co do velikosti stranově lehce asymetrická, vpravo poněkud větší. Vpravo činí její plocha 1590 mm², vlevo 1250 mm². Lebeční kost je v místě deprese zřetelně ztenčena (při prosvícení prosvítá), s maximem v centru deprese.

Diskuse

Biparietální deprese postihuje téměř výhradně dorzomediální oblast parietální kosti. Výjimečně může proces překročit hranici lambdového švu a rozšířit se na kost okcipitální. Makroskopický obraz je charakteristický. Postižený okrsok neurokrania ztrácí svůj konvexní vzhled, oplošťuje se, či dokonce vklesává pod nivou okolní zdravé kosti. Změněná konfigurace lebky je způsobena postupným úbytkem tloušťky kosti v postiženém okrsku. Proces začíná ztenčováním zevní kompakty, poté i vrstvy diploe, která může zcela vymizet (11,15). Vzácně může dojít k přechodu procesu na lamina interna a k patologické perforaci lebky (15). Po stránce histo-patologické je v periferní zóně postiženého okrsku popisována osteosklerotická reakce (11), v oblasti ztenčené kosti ab-

sence osteoklastů (15). Deformita bývá obvykle oboustranná, častěji symetrická, méně často víceméně asymetrická, vzácně jednostranná. Velikost i tvar postiženého okrsku kosti se případ od případu liší; neobvyklejší je tvar oválný (5,11,12). U všech našich případů biparietální deprese byl nález oboustranný: jedenkrát byl symetrický (lebka č. B174), jednou lehce asymetrický (lebka č. B173) a jednou výrazně asymetrický (lebka č. B212). Deformita lebky byla nejvíce vyjádřena na ženské lebce č. B174, kde plošně velké a hluboce vkleslé parietální okrsky byly tvořeny pouze 1 mm tenkou vrstvou kosti. Nejdiskrétnější byl nález na mužské lebce č. B212. Na lebce č. B174 je ztenčená oblast parietální kosti bilaterálně kol dokola ohraničena konvexním lemlem, který zřetelně vystupuje nad úroveň okolní zdravé kosti. Podobný (i když méně vyjádřený) navality okraj mají také léze u zbývajících případů biparietální deprese. Domníváme se, že navality okraj léze, zjištělné expaktací i palpací, koresponduje s osteosklerotickým periferním okrskem popisovaným Virchowem (11).

Tato specifická biparietální deformita lebky se vyskytovala již v dávné minulosti. Breitinger (2) zmiňuje nálezy biparietální deprese na lebkách starých Egyptanů. Ortner a Putschar (7) podávají zprávu o dvou lebkách s biparietální depresí uchovávaných v Národním muzeu ve Washingtonu; první z nich patří peruánskému muži z předkolombovské epochy, druhá, rovněž mužská, pochází z období starověkého Egypta. Dutta (4) podává popis biparietální deprese u příslušníka staroindické civilizace, jež obývala území Indo-pákistánského subkontinentu v době 2300 let př. n. l. Vyhnánek a Velemínský (13) publikovali dva nálezy biparietální deprese u lebek z 18. století (kostnice Budyně n/Ohří). Nami popisované případy náležejí lebám dospělých jedinců, kteří žili na území dnešního Broumova ve století 13.–18.

Incidence biparietální deprese se pohybuje v rozmezí 0,03 % – 1,2 % (6). Také v naší studované souboru patří nálezy biparietální deprese k nálezům poměrně vzácným (incidence 0,46% v souboru dospělých lebek). Nápadný je však její vysoký výskyt (14,4 %) u starých Egyptanů (2).

Biparietální deprese je od počátku prvního popisu Virchowem (11) předmětem zájmu antropologů i patologů (1,2,4,7,9,10,13,14). Teprve ve 20. století se objevují klinické práce, zejména pak studie radiologické (3,5,6,8,12,15). Na konvenčním bočním rtg snímku lbi je biparietální deprese popisována jako elipsoidní projasnění na konvexitě parietální oblasti, ve speciální Townově projekci jako parasagitální oploštění neurokrania (3,5,6,8,12), na koronárním CT řezu je dobře vidět úbytek (až úplné vymizení) vrstvy díploe (15).

Patologické zeslabení temenních kostí je obvykle asymptomatické a je většinou odhaleno zcela náhodně. Fournier et al. (6) však uvádí kasuistiku pacientky, u níž byla diagnóza biparietální deprese sdružená s exacerbující bolestí hlavy v parietální oblasti. Také Epstein (5) našel u 10 pacientů s biparietální depresí výraznou palpační bolestivost krania v postižené oblasti. Stein a Zajgner (8) spatřují největší nebezpečí abnormity ve ztenčení parietální oblasti lebky, neboť i nevelký úraz může vést k závažnému poranění lbi a intrakraniálních struktur.

Z etiopatogenetického hlediska se zvažují faktory zánětlivé, traumatické, věkové, pohlavní, hormonální, rasové i neurotrofické (5,6,11). Uvažována je také vrozená lokální displazie parietální kosti, jejíž spongióza nebyla nikdy normálně vyvinuta (6). Vyhnánek a Velemínský (13) řadí biparietální depresi do kategorie epigenetických znaků.

Biparietální ztenčení se nejméně vyskytuje u jedinců pokročilejšího věku a je dodnes některými autory pokládáno za specifický projev kostní osteoporózy (5). Věk tří dospělých jedinců našeho souboru, jimž lebky s pozitivními nálezy patřily, lze však určit pouze přibližně. Jejich stáří se mohlo pohybovat v poměrně širokém rozmezí 35–60 let.

Vitovec (12) a Camp a Nash (3) uvádějí nálezy biparietální deprese také u jedinců mladších 30 let, dokonce u několika dětí. V našem souboru lebek nedospělých jedinců jsme žádný případ nezjistili. Tato skutečnost není nikterak překvapivá vzhledem k rozsahu našeho souboru (98 lebek) a uváděné incidenci patologie (0,03–1,2%).

Literatura

1. Aufderheide AC, Rodríguez-Martín C. The Cambridge encyclopedia of human paleopathology. Cambridge: University Press, 1998:463.
2. Breitinger E. Depressio biaprietalis circumscripta chez les anciens Egyptiens. Bull Mém Soc Anthropol Paris 1983;10:71–9.
3. Camp JD, Nash LA. Developmental thinness of the parietal bones. Radiology 1944;42:42–7.
4. Dutta PC. Bilateral parietal thinning in Bronze Age skull. Brit Med J 1969;1:55.
5. Epstein BS. The concurrence of parietal thinness with postmenopausal, senile or idiopathic osteoporosis. Radiology 1953;60:29–35.
6. Fournier AM, Vague P, Lafon J. L'auto-résorption en bande symétrique du diploé pariétal (malum biparietale). J Radiol Electrol 1968;49:347–56.
7. Ortner DJ, Putschar WGJ. Identification of pathological conditions in human skeletal remains. Washington: Smithsonian Institution Press, 1981:479.
8. Stein W, Zajgner J. Symetryczne obustronne ścięczenie kości ciemieniowych z objawem tzw. „niebieskich twarówek”. Neurol Neurochir Psychiatr Polska 1965;15:183–5.
9. Stloukal M, Dobisiková M, Kuželka V et al. Antropologie. Příručka pro studium kostry. Praha: Národní muzeum, 1999:509.
10. Ubelaker DH. Human skeletal remains. Chicago: Aldine Publ Comp, 1978:115.
11. Virchow R. Über die Involutionkrankheit (Malum senile) der platten Knochen. Verhandl Phys Med Gessellsch Würzburg 1854;4:354.
12. Vitovec J. Malum neurocranii atrophicum localisatum externum. Radiol diagn 1986;27:179–85.
13. Vyhnánek K L, Velemínský P. Patologické nálezy na lebkách z kostnice v Budyni nad Ohří. Čas Nár Muz 1993;161:35–45.
14. Williams HU. Human paleopathology with some original observations on symmetrical osteoporosis of the skull. Arch Pathol 1929;7:840–903.
15. Wilms G, Van Roost W, Van Russell J, Smith J. Biparietal thinning: correlation with CT findings. Radiol 1983;23:385–6.

MUDr. Blanka Pospíšilová, CSc,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Ústav anatomie,
Šimkova 870,
500 01 Hradec Králové.
e-mail: pospisl@lfhk.cuni.cz

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

PREEXCITAČNÍ SYNDROMY

Luděk Haman^{1,2}, Petr Pařízek²

Vojenská lékařská akademie JEP v Hradci Králové: Katedra Válečného vnitřního lékařství¹; Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika²

Summary: Preexcitation syndromes.

Definition: Activation of a part of the ventricle by an anomalous connection (accessory pathway) before it is depolarized by the normal atrioventricular conducting system.

Key features: Two main forms of accessory pathways – 98% atrioventricular, 2% atriofascicular. Clinical presentations usually in infancy or in young adults with supraventricular tachycardia and/or atrial fibrillation (30%), 50% of patients asymptomatic. Rarely association with sudden death from rapid atrial fibrillation leading to ventricular fibrillation. **Therapy:** Catheter ablation is highly effective with a low risk and is the preferred therapy for symptomatic patients.

Key words: Preexcitation; Accessory pathway

Souhrn: Definice: Aktivace části komorového myokardu anomálním spojením (akcesorní spojkou), která předchází depolarizaci normálním převodním systémem. **Hlavní znaky:** Dvě hlavní formy akcesorních spojek – 98 % atrioventrikulární, 2 % atriofaskikulární. Klinické projevy nejčastěji během prvního roku života a na začátku dospívání formou supraventrikulární tachykardie a/nebo fibrilace síní (30 %), cca 50 % pacientů asymptomatických. Vzácně náhlá srdeční smrt z fibrilace síní s rychlou odpovědí komor degenerující do fibrilace komor. **Terapie:** Preferovanou terapií pro symptomatické pacienty je katetrizační ablace jako metoda s vysokou úspěšností a nízkým rizikem komplikací.

Definice

Preexcitace je definována jako předčasná depolarizace komorového myokardu anomálním spojením, která předchází depolarizaci myokardu vedenou normálním převodním systémem. Nejčastější formou preexcitace je Wolffův-Parkinsonův-Whiteův (WPW)

syndrom, který je způsoben akcesorní atrioventrikulární (AV) spojkou a označuje pacienti se známkami komorové preexcitace na povrchovém EKG (obr. 1), kteří mají anamnézu paroxysmálních tachykardií.

Epidemiologie

Roční incidence nových případů pacientů s WPW syndromem je odhadována na 4 na 100.000 obyvatel a prevalence WPW elektrokardiografických známek je popisována v rozmezí 0,1 % až 0,3 % (5). Muži jsou postiženi dvakrát častěji než ženy a je uváděna bimodální věková distribuce výskytu s vrcholy během prvního roku života a na začátku dospívání. Epidemiologické údaje jsou pouze orientační, protože až 50 % pacientů je asymptomatických.

Anatomie a patofyziologie

Atrioventrikulární spojky (Kentovy svazky)

Klasické WPW elektrokardiografické známky jsou u 98 % pacientů výsledkem akcesorního AV spojení, které je zbytkem reziduální tkáně po segmentaci embryonální srdeční trubice na síňové a komorové oddíly. Histologicky je většina akcesorních AV spojek tvořena vlákny běžného myokardu, které přemostují AV anulus a přenášejí elektrický signál ze síňového na komorový myokard (obr. 2). Vedení akcesorními AV spojkami je na rozdíl od normálního převodního systému frekvenčně nezávislé, což je přispívajícím faktorem k potenciálně rychlé odpovědi komor během fibrilace síní, která může degenerovat do fibrilace komor a vést k náhlé smrti.

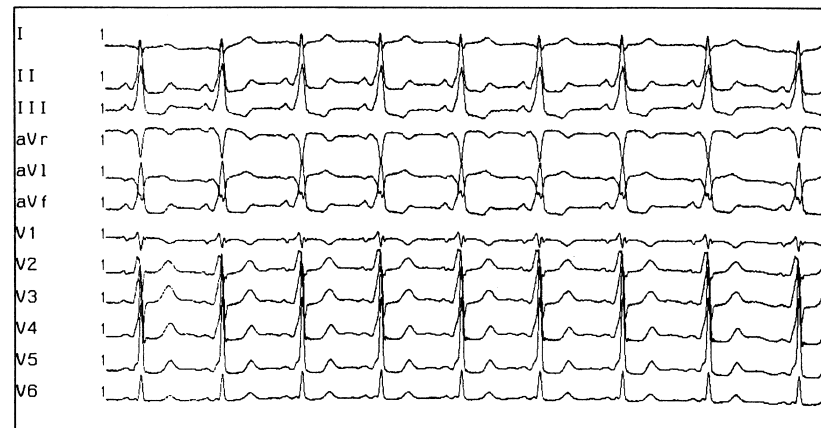
Akcesorní AV spojky jsou klasifikovány vzhledem k jejich anatomické pozici okolo AV anulu na pravostanné, septální (antero-, mid-, postero-) a levostranné. K přesnější lokalizaci je AV anulus rozdělován do menších segmentů - vlevo či vpravo posterionně, posterolaterálně, laterálně, anterolaterálně a anteriorně.

Nejčastější lokalizací akcesorní AV spojky u pacientů s preexcitací je levá volná stěna - 50-60 % všech akcesorních AV spojek. 20-30 % akcesorních AV spojek se nachází v posteroseptální oblasti, 10-20 % v oblasti pravé volné stěny. Vícečetné akcesorní AV spojky jsou popisovány u 5-20 % pacientů s preexcitačním syndromem.

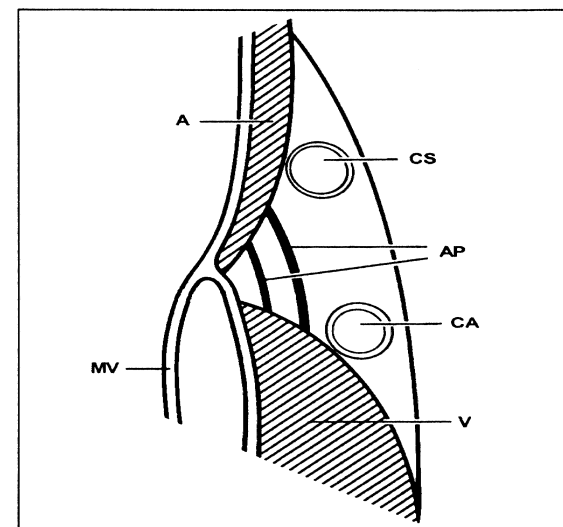
Skryté (vedoucí pouze retrográdně) akcesorní spojky. Tato varianta akcesorních atrioventrikulárních spojek postrádá kapacitu pro vedení antergrádním směrem. To znamená, že tito pacienti nemají na povrchovém EKG známky preexcitace, ale mohou mít charakteristické ortodromní AV reentry tachykardie s antergrádním vedením AV uzlem a retrográdním vedením přes akcesorní spojku. Výskyt skrytých akcesorních spojek je pravděpodobně vyšší než spojek s obousměrným vedením a je podhodnocen díky obtížnější diagnostice.

Atriofascikulární a nodofascikulární spojky (Mahaimova vlákna)

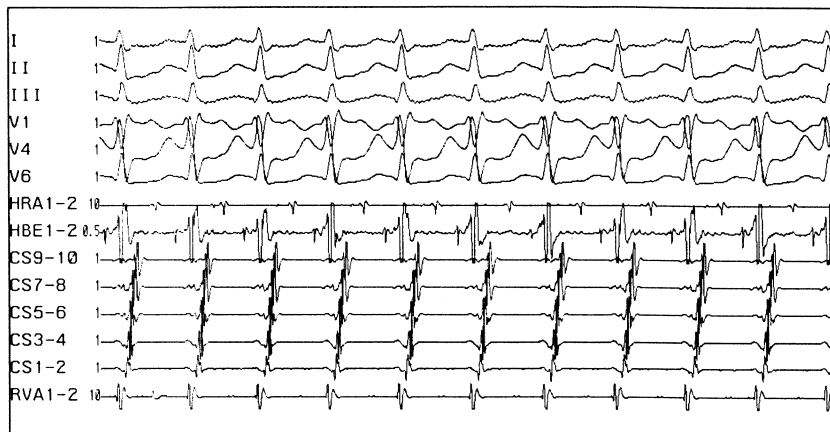
Tyto spojky jsou popisovány u cca 2 % pacientů s preexcitačním syndromem a začínají v myokardu pravé síně či v oblasti AV uzlu, přemostují trikuspidální anulus nezávisle na AV uzlu a ústí do distální části pravého Tawarova raménka. Spojka je izolována od komorového myokardu a vede pouze jedním směrem (antergrádně) s jasně dekre-



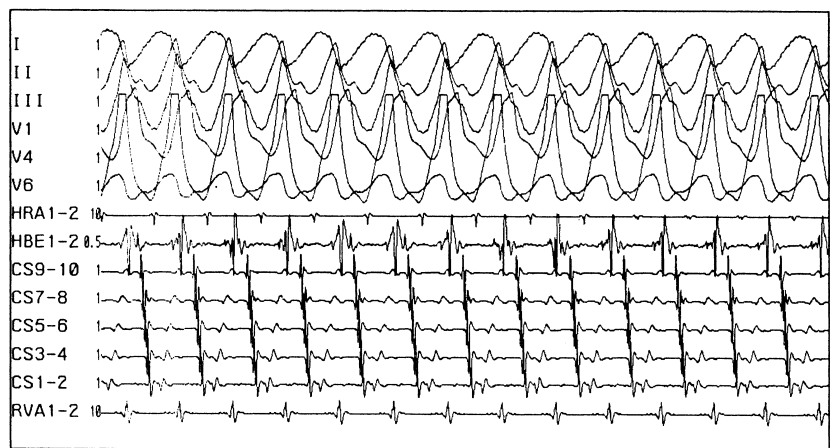
Obr. 1: 12svodové EKG s obrazem preexcitace (delta vlna, krátký PQ interval a široký QRS komplex) u pacienta s akcesorní AV spojkou na levé volné stěně (negativní delta vlna ve svodech I, aVL, obraz pseudoblokády pravého Tawarova raménka).



Obr. 2: Schematické znázornění průběhu akcesorní AV spojky (A - svalovina síně, V - svalovina komor, MV - mitrální chlopeč, CS - koronární sinus, CA - koronární tepna, AP - akcesorní spojka.)



Obr. 3: Ortodromní AVRT u pacienta s akcesorní spojkou na levé volné stěně (nejkratší VA interval a nejčasnější síňový potenciál na distálním pólu [CS 1-2] katétru v koronárním sinu).



Obr. 4: Antidromní AVRT u pacienta s akcesorní spojkou na levé volné stěně (nejkratší AV interval a nejčasnější síňový potenciál na distálním pólu [CS 1-2] katétru v koronárním sinu).

Legenda: I-III, V1-V6 – svody povrchového EKG, HRA – potenciály z horní pravé síně, HBE – záznam katétru v oblasti Hisova svazku, CS 1-10 – multipolární záznam z koronárního sinu, RVA – potenciály z hrotu pravé komory.

mentálními vlastnostmi (4). Reciproční tachykardie má typický obraz blokády levého Tawarova raménka, kdy atriofascikulární spojka slouží jako antegrádní větev reentry okruhu a komplex Hisova svazku a AV uzlu jako retrográdní větev okruhu.

Fascikuloventrikulární spojky

Fascikuloventrikulární spojení mezi pravým Tawarovým raménkem a komorovým myokardem bylo popsáno, ale patří mezi vzácné varianty a nezpůsobuje reciproční tachykardie.

Klinické nálezy

Asymptomatické preexcitace: Ačkoliv se jedná o kongenitální abnormalitu, až 50 % pacientů nemá symptomy a tato abnormalita je nalezena pouze náhodně. Přechod v symptomatické formy je popisován asi u 30 % asymptomatických pacientů.

Palpitace: Pacienti s preexcitačním syndromem si nejčastěji stěžují na náhle vznikající a končící palpitace s rychlým bušením srdce, které jsou někdy doprovázeny hrudním dyskomfortem, dyspnoí a někdy až synkopou. Podkladem těchto palpitací jsou nejčastěji AV reentry tachykardie (orto- či antidromní) nebo fibrilace síní. Pokud se tachykardie začínou objevovat v období dospívání či v dospělosti, přecházejí většinou v chronické obtíže. Změny ve frekvenci atak tachykardií jsou popisovány v pubertě a v menopauze, výskyt fibrilace síní je častější v dospělosti a narůstá s věkem. Synkopa je považována za velmi závažný symptom, jehož podkladem bývá fibrilace síní s rychlou odpovědí komor nebo abnormální vasomotorická odpověď na rychlou AV reentry tachykardii.

Náhlá srdeční smrt je vzácnou a tragickou příhodou a může být i první manifestací WPW syndromu u dříve asymptomatických pacientů. Odhadovaná incidence náhlé smrti u pacientů s komorovou preexcitací je asi 1 na 1000 patientských roků a je nejčastěji výsledkem fibrilace síní s rychlým převodem na komory přes akcesorní spojkou, která degeneruje do fibrilace komor.

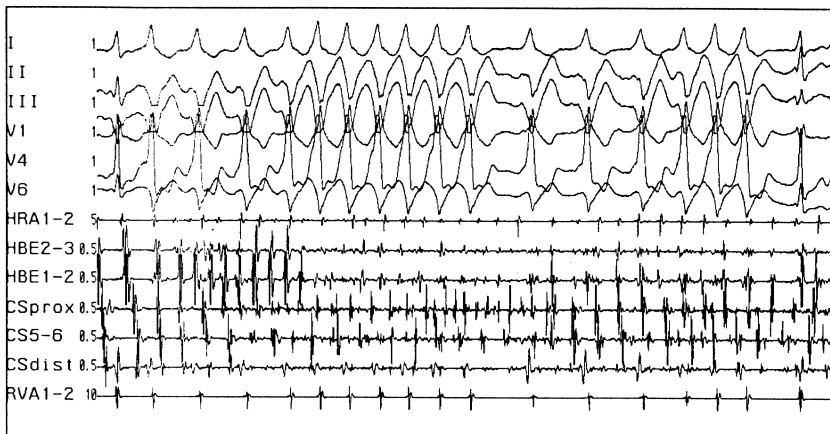
Tachykardie na podkladě přítomnosti akcesorní spojky

Ortodromní AV reentry tachykardie

Nejčastějším typem tachykardie u symptomatického pacienta s WPW syndromem je ortodromní AV reentry tachykardie (AVRT), která představuje paroxysmální, pravidelnou, úzkokomplexovou (s výjimkou funkční blokády Tawarových ramének) tachykardii o frekvenci 150–250/min (obr. 3). Během ortodromní AVRT jsou komory aktivovány impulsem, který se šíří antegrádně přes AV uzel a vrací se zpět na sině akcesorní spojkou. Vznik ortodromní AVRT umožňují i skryté akcesorní spojky, které vedou pouze retrográdním směrem. P vlna v průběhu ortodromní AVRT je v ST segmentu či T vlně.

Antidromní AV reentry tachykardie

V průběhu antidromní AVRT je akcesorní spojka antegrádní větví reentry okruhu a k retrográdní aktivaci síní dochází přes komplex AV uzel – Hisův svazek. Tato arytmie je méně častá a byla dokumentována u cca 6 % pacientů s WPW syndromem (6). Tachykardie je pravidelná o frekvenci 150 až 250/min. QRS komplexy mají tvar maximální preexcitace díky aktivaci komor probíhající výlučně přes akcesorní spojkou (obr. 4).



Obr. 5: Fibrilace síní s různě vyjádřeným stupněm preexcitace u pacienta s antegrádně vodivou akcesorní spojkou v posteroseptální oblasti (negativní delta vlna ve svodech II, III).

Legenda: I-III, V1-V6 – svody povrchového EKG, HRA – potenciály z horní pravé síně, HBE – záznam katétru v oblasti Hisova svazku, CS 1-10 – multipolární záznam z koronárního sinu, RVA – potenciály z hrotu pravé komory.

Fibrilace síní

Fibrilace síní se může objevit u více než jedné třetiny pacientů s WPW syndromem (obr. 5). Patogeneze fibrilace síní u WPW syndromu není kompletně známa. Významnost fibrilace síní u pacientů s WPW syndromem spočívá v příčinném vztahu fibrilace síní s rychlým převodem na komory přes akcesorní spojku a fibrilace komor.

Permanentní forma junkční reciproční tachykardie

Tato tachykardie patří mezi vzácné nálezy. Bývá incesantní, nejčastěji se vyskytuje v dětství a časně dospělosti a může vést k rozvoji tachykardické kardiomyopatie. Elektrokardiografické známky jsou velmi charakteristické. P vlny, většinou široké, jsou invertovány ve svodech II, III a aVF a R-P interval této tachykardie je delší než interval P-R. Frekvence tachykardie (100–200/min) osciluje v závislosti na autonomním tonu a fyzické aktivitě. Mechanismus tachykardie je AV reentry používající skrytou akcesorní spojku jako retrográdní větve reentry okruhu. Tato akcesorní spojka jeví dekrementální vlastnosti a je závislá na změnách autonomního tonu stejně jako AV uzel. Lokalizována je většinou posteroseptálně.

Diagnostika

EKG nálezy: Klasický WPW syndrom na podkladě akcesorní spojky s obousměrným vedením má za sinusového rytmu obraz typické delta vlny na povrchovém EKG, krátký

PQ interval a široký QRS komplex (obr. 1). Některé spojky nejsou schopny nepřetržitého antegrádního vedení a známky preexcitace mohou vymizet sporadicky či při dosažení kritické srdeční frekvence. Podle povrchového 12svodového EKG můžeme určit přibližnou lokalizaci akcesorní spojky. Publikováno bylo několik algoritmů k lokalizaci akcesorní spojky pomocí morfologie delta vlny, morfologie QRS komplexu či obou dohromady.

Zjednodušeně možno říci, že typická levá laterální akcesorní spojka způsobuje časnou aktivaci laterální stěny levé komory, proto EKG obvykle ukazuje negativní delta vlnu ve svodech I, aVL a QRS obraz pseudoblokády pravého Tawarova raménka. Pravá anteroseptální spojka iniciálně depolarizuje oblast výtokového traktu pravé komory, EKG proto ukazuje pozitivní delta vlnu ve svodech I, II, III, aVF, aVL. Typická posteroseptální spojka ukazuje zrcadlový obraz s negativními delta vlnami diafragmaticky. Konečně spojka na pravé volné stěně způsobuje časnou aktivaci na volné stěně pravé komory, která vede k pozitivní delta vlně ve svodu I a QRS morfologii pseudoblokády levého Tawarova raménka.

Čím dále je lokalizována spojka doprava od septa, tím menší je R vlna ve svodech V1 a V2 a pozdnější R:S přechod. Naopak, čím dále je lokalizována spojka doleva, tím větší je R:S poměr ve svodu V1 a časnější QRS přechodová zóna. Čím více je spojka posteriorně, tím větší negativita delta vlny ve spodních svodech a levá osa. Čím více je spojka anteriorně, tím více je osa doprava.

Neinvasivní vyšetření: Mezi rutinní vyšetření patří sonografie srdce, protože u akcesorních spojek je popisována častější asociace se strukturálním onemocněním, jako je Ebsteinova anomálie či prolaps mitrální chlopně. Monitorování srdečního rytmu slouží k ověření původu dosud neverifikovaných palpitací. Ergometrické vyšetření má limitovaný význam. Náhlá ztráta preexcitace při zátěži spíše svědčí pro horší převodní parametry akcesorní spojky, ale tento údaj nelze považovat za validní v rizikové stratifikaci.

Elektrofyzilogické vyšetření: Ukazatele identifikující zvýšené riziko náhlé smrti u pacientů s antegrádně vedoucí akcesorní spojkou zahrnují přítomnost vícečetných akcesorních spojek, anamnézu velmi častých recipročních tachykardií či fibrilací síní a nejkratší R-R interval preexcitovaných QRS komplexů během fibrilace síní kratší než 250 ms. Invasivní elektrofyziologické vyšetření (EFV) umožňuje kompletní hodnocení počtu, lokalizace a převodních parametrů akcesorní spojky, mechanismu vzniku tachykardie a je zlatým standardem k hodnocení rizika u všech pacientů s akcesorní spojkou.

Terapie

Akutní terapie

První terapii AVRT (pokud pacient není hemodynamicky nestabilní) by měly být vagové manévry jako Valsalvův manévr či masáž karotického sinu. Jestliže jsou vagové manévry neúspěšné, může být více jak 95 % epizod ukončeno intravenózním podáním adenosinu (6–12 mg i.v.) či verapamilu (5–10 mg i.v.). Pokud ani adenosin či verapamil neukončí AVRT, je možno použít další léky v obvyklých dávkách (betablokátor, propafenon). Méně časté a málo symptomatické epizody AVRT mohou být také léčeny perorální dávkou betablokátoru či kalciového blokátoru na začátku tachykardie.

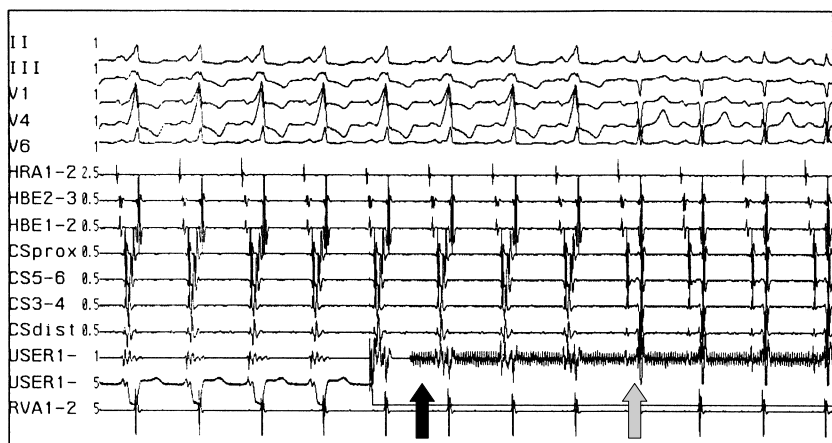
V léčbě fibrilace síní při antegrádně vedoucí akcesorní spojkce je terapií volby při hemodynamické nestabilitě urgentní elektrická kardioverze. Pokud je pacient hemodynamicky stabilizován, lze použít ajmalin, propafenon či amiodaron v obvyklých dávkách. Kontraindikováno je podávání digoxinu (může snižovat refrakternost akcesorních spojek, a tím urychlit odpověď komor) a verapamilu (může vést k vasodilataci, reflexní aktivaci sympatiku a akceleraci komorové odpovědi vedoucí k hemodynamickému kolapsu či fibrilaci komor).

Chronická antiarytmická terapie

Farmakoterapie je alternativou léčby pro pacienty, kteří odmítají katetrizační ablacii, nebo u nichž byl výkon neúspěšný. Léky, které prodlužují vedení či refrakternost AV uzlu nebo akcesorní spojek (betablokátor, ajmalin, propafenon, amiodaron), mohou být podávány samostatně nebo v kombinaci. U antegrádně vedoucích akcesorních spojek je v chronické terapii kontraindikováno podávání digoxinu a verapamilu.

Katetrové ablace akcesorních spojek

V léčbě pacientů s preexcitačními syndromy došlo k revoluční změně rozvojem katetrizační radiofrekvenční (RF) ablace, která vede u většiny pacientů k eliminaci akcesorní spojek, a tím k definitivnímu vyléčení (obr. 6).



Obr. 6: Úspěšná ablace akcesorní spojek na levé volné stěně (splynulý potenciál síní a komor na distálním pólu katétru v koronárním sinu - CSdist). Začátek aplikace RF energie (černá šipka), v průběhu třetí sekundy aplikace RF energie (šedá šipka) přerušeno vedení akcesorní spojkou se změnou tvaru QRS komplexu a změnou aktivace v koronárním sinu - odpojení potenciálu síní a komor.

Legenda: I-III. V1-V6 - svody povrchového EKG, HRA - potenciály z horní pravé síně, HBE - záznam katétru v oblasti Hisova svazku, CS 1-10 - multipolární záznam z koronárního sinu, USER - záznam z ablačního katétru, RVA - potenciály z hrotu pravé komory.

Celková úspěšnost RF ablace akcesorních spojek se pohybuje mezi 90-100 %, recidivy vedení akcesorní spojkou nepřesahují 5-10 %. Incidence komplikací (vznikajících při manipulaci s katétry či při aplikaci RF energie) se pohybuje do 2-5 % (3).

Indikace k RF ablacii: Přesné indikace ke katetrizační léčbě pacientů s preexcitací se řídí podle doporučení amerických kardiologických společností (1), ze kterých vycházejí i Doporučené postupy České kardiologické společnosti (2). U symptomatických pacientů s akcesorními spojkami je katetrizační radiofrekvenční ablace metodou volby. Nejednotný je zatím postoj k asymptomatickým pacientům, ke kterým je nutno přistupovat individuálně a po zhodnocení všech okolností (rizikové povolání, preference nefarmakologické terapie).

Indikace k EFV a RF ablacii na našem pracovišti: K RF ablacii jako metodě první volby přistupujeme u všech symptomatických pacientů s WPW syndromem. Asymptomatické pacienty posuzujeme individuálně, ale při souhlasu nemocného doporučujeme u všech elektrofyziologické vyšetření ke zhodnocení rizika náhlé srdeční smrti s případnou návazností nefarmakologické terapie. Z výše uvedeného vyplývá, že každý pacient se známkami komorové preexcitace by měl být odeslán k vyšetření do kardiocentra, které je schopno provést elektrofyziologické vyšetření a následnou RF ablacii akcesorní spojek.

Literatura

1. ACC/AHA Task Force: ACC/AHA guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. *Circulation* 1995;92:675-91.
2. Bytešník J, Lukl J. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu srdečních arytmií. In: Doporučené postupy v kardiologii. Brno: Česká kardiologická společnost, 1998: pp. 67-72.
3. Calkins H, Yong P, Miller JM et al. Catheter Ablation of Accessory Pathways, Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia, and the Atrioventricular Junction: Final Results of a Prospective, Multicenter Clinical Trial. *Circulation* 1999;99:262-70.
4. Kottkamp H, Hindricks G, Shenasa H et al. Variant of preexcitation - specialized atriofascicular pathways, nodofascicular pathways, and fasciculoventricular pathways: electrophysiologic findings and target sites for radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7(10):916-30.
5. Munger TM, Packer DL, Hammill SC et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation* 1993;87:866-73.
6. Packer DL, Gallagher JJ, Prystowsky EN. Physiologic substrate for antidromic reciprocating tachycardia: Prerequisite characteristics of the accessory pathway and AV conduction system. *Circulation* 1992;85:574-88.

MUDr. Luděk Haman, Ph.D.,
II. interní klinika FN,
Pospíšilova tř. 365,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: haman@fnhk.cz

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

PROČ A KDY JE RACIONÁLNÍ ZAŘADIT TEOFYLINY DO LÉČBY BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU A CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCI

Bohuslav Král

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika

Summary: Why and when is theophylline therapy indicated in patients with bronchial asthma and with chronic obstructive pulmonary disease.

Why are theophyllines indicated: 1. In numerous recent studies an antiinflammatory and immunomodulatory effects of theophylline in the airways mucosa even at low plasmatic concentrations has been proved. 2. A decrease of pulmonary functions, a worsening of clinical symptoms and an increase of airway inflammation in theophylline withdrawal studies were found. 3. Additive effects of theophylline to corticosteroids and beta-2 agonists were investigated. 4. Theophyllines are cost - effective. **When** are theophyllines indicated: 1. Bronchial asthma: a) possible alternative to increasing inhalational corticosteroids in unstable asthma, possible alternative to longterm beta-2 agonists in nocturnal asthma, c) patients with chronic severe asthma, d) i. v. aminophylline in acute severe exacerbations when repeated high doses of inhaled beta-2 agonists are ineffective. 2. Chronic obstructive pulmonary disease: a) moderate and severe stages - in addition to ipratropium and beta-2 agonists, b) in cases of nocturnal haemoglobin desaturation, c) i. v. aminophylline in severe acute exacerbations.

Key words: Theophyllines; Bronchial asthma; Chronic obstructive pulmonary disease

Souhrn: Proč jsou teofyliny indikovány: 1. Nové poznatky prokázaly protizánětlivé a imunomodulační účinky teofylinů ve sliznici dýchacích cest i při nízkých plazmatických koncentracích (5-10 mg/l). 2. Studie s vysazením teofylinů prokázaly zhoršení klinických, funkčních i zánětlivých parametrů. 3. Teofyliny mají aditivní efekt s inhalačními kortikoidy i s beta-2 agonisty. 4. Teofyliny jsou ekonomicky výhodné. **Kdy** jsou teofyliny racionálně indikovány: 1. Bronchiální astma: a) možná alternativa zvyšování kortikoidů u nestabilizovaného astmatu, b) u nočního astmatu jako alternativa k dlouhodobým beta-2 agonistům, c) u středně těžkého a těžkého astmatu, d) i. v. podáními ami-

nofylinu u těžké exacerbace při selhání vysokých dávek beta-2 agonistů. 2. Chronická obstrukční plicní nemoc: a) středně těžká a těžká forma v kombinaci s anticholinergiky a beta-2 agonisty, b) noční desaturace hemoglobinu kyslíkem, c) těžká akutní exacerbace (i.v. aminofylin).

Úvod

Teofylinové preparáty jsou užívány v léčbě bronchiální obstrukce již více než 60 let. Až do objevu selektivních beta-2 agonistů byly teofyliny samy nebo v kombinaci (např. s efedrinem) nejčastěji předepisovanými bronchodilatačními léky v terapii bronchiálního astmatu.

S nástupem selektivních beta-2 agonistů (krátkodobých a v posledních 5 letech i dlouhodobých), jejichž bronchodilatační účinek je prokazatelně vyšší, nastal ústup teofylinů jako bronchodilancií do pozadí. Nicméně devadesátá léta přinesla řadu poznatků o jiných než bronchodilatačních účincích teofylinů v ovlivnění mechanismu rozvoje bronchiální obstrukce, a tak se v současné době přehodnocuje jejich zařazení do terapeutických schémat bronchiálního astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci (1,7).

Tento stručný přehled uvádí důvody proč a kdy je vhodné zařadit teofylinové preparáty do léčebných schémat bronchiální obstrukce.

Nové poznatky o účincích teofylinů

1. Aditivní bronchodilatační efekt v kombinaci s beta-2 agonisty

Přidání teofylinových preparátů k léčbě beta-2 agonisty nebo ipratropiem vedlo k malému, ale významnému zvýšení plicních funkcí u pacientů s astmatem a s chronickou obstrukční plicní nemocí (3,13). To má za následek zlepšení kontroly nemoci, zlepšení kvality života, a pro pacienty s obstrukční plicní nemocí se také prodlužuje doba přežití (11). Ne tak jednoznačné jsou výsledky studií o účinku i. v. podání aminofylinu pacientům v těžkém záchvatu bronchiálního astmatu. Některé kontrolované studie neprokázaly rozdíl mezi aminofylinem a placebem, přidáním k inhalační léčbě beta-2 agonisty a kortikoidy, ve zlepšení obstrukce (20). Jiné však zjistily rychlejší ústup obstrukce a kratší pobyt v nemocnici po i. v. aplikaci aminofylinu (6). Možné vysvětlení příznivého účinku je pravděpodobně v přístupu teofylinů krevní cestou k drobným dýchacím cestám, které jsou uzavřeny bronchokonstrikcí, hlenem, a inhalované léky k nim nemohou proniknout. Zdá se tedy, že je vhodné přistoupit k i. v. podání aminofylinu, když se stav nemocného nelepší po maximální léčbě kortikoidy a beta-2 agonisty, s tím že je bezpodmínečně nutné monitorovat koncentraci teofylinu v séru.

2. Protizánětlivý a imunomodulační efekt teofylinů

Četné studie z posledních let prokázaly vliv teofylinů na potlačení zánětlivých procesů v dýchacích cestách, a to jak *in vitro*, tak *in vivo* (1,10). Nejdůležitější z nich jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1: Protizánětlivé a imunomodulační účinky teofylinů.

IN VITRO	
žírné buňky	snížené uvolňování mediátorů
makrofágy	snížené uvolňování kyslíkových radikálů
monocyty	snížené uvolňování cytokinů
eosinofily	snížené uvolňování bazického proteinu
	snížené uvolňování kyslíkových radikálů
T- lymfocyty	snížená proliferace
	snížené uvolňování cytokinů
neutrofilů	snížené uvolňování kyslíkových radikálů
IN VIVO	
astmatici	inhibice pozdní reakce na alergen
	zvýšení CD ⁸⁺ lymfocytů v krvi
	snížení T-lymfocytů v dýchacích cestách
	snížení IL-4, IL-5 v krvi

Chronické podávání teofylinů astmatikům v nízkých dávkách (sérová koncentrace 7,8 mg/l) vedlo k potlačení pozdní astmatické reakce po expozici alergenům a ke zvýšení CD⁴⁺ a CD⁸⁺ lymfocytů v periferní krvi. Naopak vynechání teofylinu dlouhodobě podávaného skupině astmatiků vyvolalo nejen zhoršení symptomů a plicních funkcí, ale i snížení aktivovaných CD⁴⁺ a CD⁸⁺ lymfocytů v periferní krvi jako výraz jejich zvýšeného přestupu do stěny dýchacích cest. To bylo potvrzeno nálezem zvýšeného počtu CD⁴⁺ a CD⁸⁺ lymfocytů v bioptických vzorcích sliznice u těchto nemocných. Změny byly patrné i při nízkých koncentracích teofylinu (< 10 mg/l), což svědčí pro imunomodulační účinek nízkých dávek teofylinů (2).

Podobné důsledky jako u astmatiků mělo i vysazení teofylinu u 38 pacientů s těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (9).

Potenciaci protizánětlivých účinků kortikoidů přidáním teofylinů prokazuje práce Ukeny a spolupracovníků (18). Skupině astmatiků, kteří neměli dobrou kompenzaci astmatu na nízkých dávkách inhalačních kortikoidů, přidali autoři teofylin nebo zdvojnásobili dávku kortikoidů a zjistili významné zlepšení klinického stavu plicních funkcí po obou modifikacích terapie.

Možný vliv teofylinů na potlačení tvorby volných kyslíkových radikálů u astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci předpokládá Tsukagoshi (17). Porovnáním sérové hladiny lipidových peroxidů (ukazatel oxidativního stresu) u 21 astmatiků a 35 nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí se sérovou koncentrací teofylinu zjistili statisticky významnou negativní korelaci mezi oběma parametry.

Častý výskyt astmatické dušnosti v noci bývá také připisován nočnímu zvýšení zánětlivé reakce v dýchacích cestách. Ordinace dlouhodobě působících teofylinů před spaním snižuje frekvenci nočních záchvatů (12,14). Tento efekt je srovnatelný s účinkem dlouhodobě působících beta-2 agonistů podaných ve večerních hodinách. U některých nemocných může dojít po teofylinu ke zhoršení kvality spánku (5).

3. Teofyliny v těhotenství

Velká studie zahrnující 504 těhotných astmaticek a 237 kontrolních těhotných srovnávala vliv podávaného teofylinu na průběh těhotenství, porod a zdravotní stav matek a dětí (15). Autoři uzavírají, že léčení astmatu středními dávkami teofylinu ve 2. a 3. trimestru je možno pokládat za bezpečné. Jeho aplikace v 1. trimestru má být opatrná, protože jeho teratogenita nebyla spolehlivě vyloučena.

4. Noční desaturace u těžkých forem chronické obstrukční plicní nemoci

U některých nemocných může být noční pokles saturace hemoglobinu kyslíkem příznivě ovlivněn premedikací dlouhodobě působícími teofylinovými preparáty. Současně také dochází k poklesu zadržného vzduchu v plicích, zlepšuje se mukociliární clearance, kvalita spánku však bývá zhoršena (5,12).

5. Nežádoucí účinky

Vzhledem k tomu, že se dnes doporučují významně nižší dávky teofylinů, klesá počet nepříznivých vedlejších účinků. Z těchto důvodů není nutné časté kontrolování sérových teofylinových koncentrací (1,19).

6. Perspektivy xantinových derivátů

Xantinové deriváty působí příznivě na ovlivnění zánětu a bronchokonstrikce v dýchacích cestách ne zcela jasným mechanismem, nejčastěji se předpokládá jejich neselektivní inhibiční vliv na buněčné fosfodiesterázy (1,7). V současné době se výzkum zaměřuje na vývoj selektivních inhibitorů izoenzymů III a IV fosfodiesteráz, které jsou významně zvýšeny v zánětlivých buňkách sliznice dýchacích cest astmatiků a pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Některé preparáty jsou již zkoušeny v klinice na pacientech (8).

Indikace racionální léčby teofylinovými preparáty

1. Bronchiální astma

Mezinárodní i naše směrnice o farmakologické léčbě astmatu doporučují podávat teofylinové preparáty v těchto případech (16):

- Mírně až středně těžké astma ne dobře kontrolované nízkými dávkami inhalačních kortikoidů – teofyliny jako alternativa místo vysokých dávek kortikoidů nebo dlouhodobých beta-2 agonistů.
- Noční astma – teofyliny jako alternativa dlouhodobých beta-2 agonistů.
- Těžké astma – teofyliny jako aditivní léčba ke kortikoidům a krátkodobým a dlouhodobým beta-2 agonistům.
- Těžká akutní exacerbace astmatu – intravenózně Aminofylin při neúspěchu vysokých dávek inhalačních či parenterálních beta-2 agonistů.

2. Chronická obstrukční plicní nemoc

Nově přijaté WHO směrnice o farmakologické léčbě chronické obstrukční plicní nemoci, publikované v r. 2001, a jejich česká verze přisuzují teofylinům tyto indikace (4,19):

- Středně těžká a těžká forma – přidání teofylinu k ipratropiu a beta-2 agonistům v dávce 300–600 mg/ 24 hod.
- Těžká forma s noční desaturací – teofyliny s protražovaným účinkem mohou zlepšit saturaci hemoglobinu kyslíkem a zmírnit progresi plicní hypertenze.
- Akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci – intravenózní podání aminofylinu může ovlivnit obstrukci dýchacích cest, snížit tlak v plicnici a zvýšit alveolární ventilaci.

3. Nejednoznačné indikace

- Kombinace chronické obstrukční plicní choroby a syndromu spánkové apnoe – u některých nemocných teofyliny snižují počet apnoických pauz (5,12).
- Teofyliny dle některých prací zvyšují kontraktilitu bránice a snižují únavu dýchacích svalů u nemocných s těžkou obstrukcí a respirační insuficiencí (7,19).

Výhody a nevýhody teofylinů

Výhody

- Perorální léčba, která je pacienty lépe přijímána.
- Dávkování je výhodné – 1–2x denně, což zvyšuje pacientovu spolupráci (compliance).
- Současné poznatky o účincích teofylinů dovolují podávat nízké denní dávky (250–600 mg).
- Léčba je ekonomicky výhodná, teofylinové preparáty jsou laciné.

Nevýhody

- Vedlejší účinky, zejména gastrointestinální, jsou časté; při dnes doporučovaných dávkách je však jejich četnost a intenzita snížena.
- Individuálně variabilní clearance.
- Úzký terapeutický index.
- Četné interakce s jinými léky.

Závěr

Teofylinové preparáty mají i nadále své oprávněné místo v léčení bronchiální obstrukce, a pokud je jejich indikace racionální, mohou zlepšit kvalitu života těchto nemocných. Ztotožňují se s muzikální analogií dr. Jenneho: „Teofylin byl přesazen ze sekce prvních houslí do sekce viol nebo čel, kde selektivně přispívá svými bohatými tóny ke hře celého orchestru, rozhodně však nehraje druhé housle“ (7).

Literatura

- Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: Time for reappraisal? Eur Respir J 1994;7:579–91.
- Barnes PJ. The role of theophylline in severe asthma. Eur Respir Rev 1996;6:88–92.
- Cazzola M, Di Lorenzo G, Di Perna F, Calderaro F, Testi R, Centanni S. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. Chest 2000;118:1576–81.

4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO 2001;2701:100.
5. Grote L, Koehler V. Antiobstruktive Therapie und Schlaf. Pneumologie 1999;53:255-61.
6. Huang P, O'Brian RG, Harman E. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma? Ann Intern Med 1993;119:1155-60.
7. Jenne JW. What role for theophylline? Thorax 1994;49:97-100.
8. Johnson DC. A role for phosphodiesterase type - 4 inhibitors in COPD? Lancet 2001;358:256-7.
9. Kirsten DK, Wegner RE, Jörres RA, Magnussen H. Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1993;104:1101-7.
10. Kosmas EN, Michaelides SA, Polychoronaki A et al. Theophylline induces a reduction in circulating interleukin-4 and interleukin-5 in atopic asthmatics. Eur Respir J 1999;13:53-8.
11. Lipworth BJ. Optimizing bronchodilator therapy for COPD. Chest 2001;119:1628-30.
12. Mulloy E, M Nicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1993;148:1030-6.
13. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Izumi T. Is oral theophylline effective in combination with both inhaled anticholinergic agent and inhaled Beta-2 Agonist in the treatment of stable COPD? Chest 1993;104:179-84.
14. Selby P, Engleman J, Fitzpatrick B. Treatment of nocturnal asthma. Am J Crit Care Med 1997;155:103-9.
15. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow - release theophylline in pregnant asthmatics. Chest 1995;107:642-7.
16. Špičák V, Kašák V, Pohunek P. Kapesní průvodce diagnostikou, prevencí a léčbou průduškového astmatu v české republice. Praha: ČIPA, 1999: 32 s.
17. Tsukagoshi H, Shimizu Y, Iwamae S et al. Evidence of oxidative stress in asthma and COPD: Potential inhibitory effect of theophylline. Respir Med 2000;94:584-8.
18. Ukena D, Harnest V, Sakalauskas R. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. Eur Respir J 1997;10:2754-60.
19. Vondra V, Reisová M. Bronchodilatancia v terapii nemoci s bronchiální obstrukcí. Remedia 2000;10:347-56.
20. Zainudin B, Ismail O, Yusoff K. Effect of adding aminophyllin infusion to nebulised salbutamol in severe acute asthma. Thorax 1994;49:267-9.

*Prof. MUDr. Bohuslav Král, CSc.,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
II. interní klinika,
Pospíšilova tř. 365,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: Kcholovaj@lfhk.cuni.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2002;47(1-2):45-49

KASUISTIKA

GENERALIZOVANÝ ERUPTIVNÍ HISTIOCYTOM A JEHO ÚSPĚŠNÁ LÉČBA

Květoslava Hamáková¹, Marie Šimková¹, Miloslav Salavec¹, Zdeněk Nožička²

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika nemocí kožních a pohlavních¹, Fingerlandův ústav patologie²

Summary: Generalized eruptive histiocytoma successful treatment.

A case of generalized eruptive histiocytoma is described in 37-years old woman. Successful management by use of systemic photochemotherapy PUVA is analyzed.

Key words: Generalized eruptive histiocytoma; Systemic photochemotherapy PUVA treatment

Souhrn: Je popsán vzácný případ generalizovaného eruptivního histiocytomu u třicetileté ženy. Autoři popisují své zkušenosti s úspěšnou léčbou celkovou fotochemoterapií PUVA.

Úvod

V roce 1963 popsali Winkelmann a Muller tři případy generalizované benigní papulózní histiocytární retikulohistocytózy u dospělých pacientů (10). Tato poměrně vzácná dermatóza, označovaná jako generalizovaný eruptivní histiocytom, byla v pozdějších letech popsána dalšími autory jak u dospělých, tak u dětí.

Je charakterizována výsevem početných lesklých až zarudlých papulí, které mohou spontánně regresovat. Protože se ale vysévají další morfy, může choroba perzistovat delší dobu. Nakonec po několikaletém trvání může erupce odeznít, avšak i po kompletní regresi někdy dochází k recidivě. Vzácně byly pozorovány i orální léze.

Popis případu

Pacientka 37 let, administrativní pracovnice.

Rodinná anamnéza: Otec byl horníkem a zemřel v 62 letech na onemocnění plic. Matka, bratři a sestra zdraví.

Osobní anamnéza: Sledována v kardiologické poradně pro hemodynamicky bezvýznamný systolický šelest. Ve školních letech bronchopneumonie, později časté anginy. V roce 1975 odstraněn atherom v oblasti kostrče. V roce 1994 apendektomie. 8 let má nitroděložní tělísko.

Anamnéza nynějšího onemocnění: Od roku 1991 se nemocné tvořily světle až tmavě červenohnědé papulky velikosti skleněné špendlíkové hlavičky; ložiskovitě až velikosti čočky. Povrch eflorescencí byl hladký, bez šupin, místy lesklý. Nejdříve byly lokalizovány pod oběma prsy, postupně po celém těle s minimálními projevy na dolních končetinách.

Provedená laboratorní vyšetření: FW 18/36, TK 105/70, KO, moč, ASLO, glykemie, kreatinin, kyselina močová, jaterní testy, minerály, C3 a C4 složky komplementu, organové protilátky, hodnoty T3 a T4, lipidový metabolismus, ORL a oční vyš. - vše v normě. Imunoglobuliny kvantitativně: IgM zvýšené, IgG a IgA v normě. Elektroforéza bílkovin: přechodně zvýšený alfa 2 globulin. Z hrdla vykultivována běžná bakteriální flóra.

Na podzim 1993 bylo provedeno histologické vyšetření z papulózní eflorescence, které bylo v dubnu 1994 doplněno i vyšetřením v elektronovém mikroskopu (prof. J. Špaček FÚP).

Histologický nálezn

Jde o lehce nad okolí vyvýšené čočkovité ložisko průměru asi 3 mm, kde pod neporušenou, lehce hyperpigmentovanou epidermis se nachází hypercelulární ložisko oddělené od epidermis proužkem zvýšeně kondenzované (asi kolagenizované) papilární vrstvy. Hypercelularita uvedeného ložiska zabírajícího rozhraní horního a středního korria je dána přítomností převážně histiocytárního infiltrátu s elementy majícími zřetelnou cytoplazmu, jemně strukturovaná jádra různých tvarů, zcela ojediněle vícečetná, bez mitóz. V malém množství jsou mezi histiocyty přítomny lymfocyty a zcela ojediněle eozinofily. Vzhledem ke klinickým údajům (mnohočetnost ložisek, pokračující výsev, spontánní regrese některých morf) usuzujeme na relativně vzácné benigní histiocytární onemocnění, eruptivní generalizovaný histiocytom.

Elektronová mikroskopie potvrzuje v koriovém infiltrátu histiocyty, malé lymfocyty s cerebriformními jádry (Sézary-like cells jaké nacházíme u Sézaryho syndromu a Mycosis fungoides, ale jaké se mohou vyskytnout i v normě) a ojedinělé žírné buňky. Histiocyty neobsahují cytoplazmatická tělíska popsaná u generalizovaného eruptivního histiocytomu. Světelně mikroskopický obraz však histiocytomu odpovídá.

Průběh onemocnění a léčba

V květnu 1994 byla započata celková fotochemoterapie PUVA. Fotochemoterapie (PUVA - psoraleny + UV-A) spočívá v terapeutické kombinaci psoralenových derivátů

a dlouhovlnného UVA-záření (315-400 nm), kdy uvedené chemické sloučeniny vyvolávají zvýšenou citlivost vůči uvedenému pásmu solární radiace. Principem fotochemoterapie je opětovně vyvolávání kontrolované fototoxické kožní reakce, která vede postupně k hojení patologického tkáňového procesu. Fotochemoterapie má řadu indikací, z nichž nejvýznamnějšími jsou lupénka včetně palmoplantární pustulózy, kožní formy T-buněčného lymfomu (parapsoriasis en plaque, mycosis fungoides), vitiligo a některé fotodermatózy. Vedlejšími indikacemi jsou atopický ekzém, lichen ruber planus, pityriasis lichenoides Mucha-Habermann, pityriasis rubra pilaris, granuloma anulare a lymfomatoidní papulóza. Byla použita i k léčbě naší nemocné. Per os podáván Oxsoralen cps., pro nauzeu o 10 mg méně než by odpovídalo hmotnosti nemocné. UVA postupně zvyšováno od 0,25 J/cm² do 3,5 J/cm², deset týdnů ve frekvenci 4x týdně, v dalších týdnech dvakrát, později jedenkrát týdně. Při oplošování a ústupu eflorescencí 1x za 14 až 21 dní. Kůže nemocné byla před ozářením ošetřována 10% silikonovým olejem ve vazelině.

Celková délka fotochemoterapie trvala 11 měsíců a dosáhla totální kumulativní dávky (TDC) 216 J/cm².

Diskuse

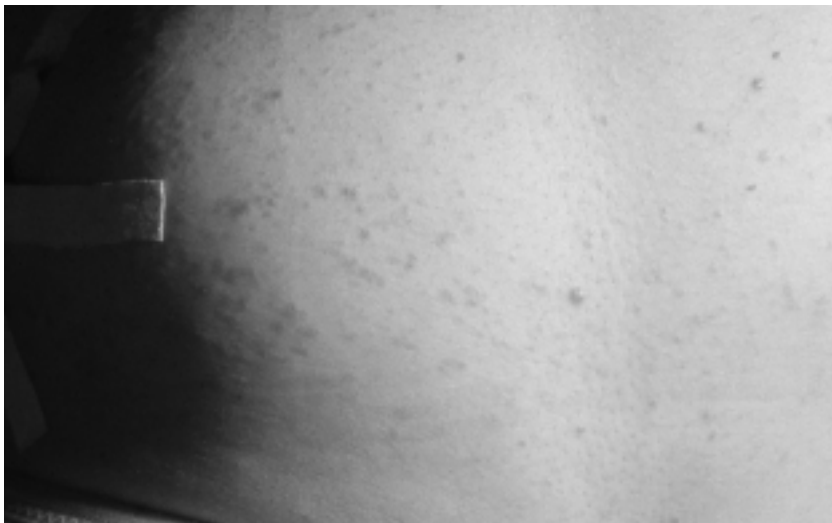
Od popisu prvních případů této vzácné dermatózy v roce 1963 se objevila v literatuře řada dalších prací.

V roce 1990 korejsí autoři Back a kol. pozorovali toto onemocnění u třicetileté ženy se symetrickým výsevem papul barvy „syrového masa“ na trupu a končetinách, které samy spontánně regredovaly (1). Stables a Mackie v roce 1992 pozorovali 18 měsíců trvající výsev papulózních eflorescencí u 56leté ženy a podporují hypotézu zařazení této nemoci do skupiny non-X histiocytárních onemocnění a její vztah k histiocytóze X (8). Jen ve vzácných případech mají některé eflorescence tendenci ke splývání, jak pozorovali Saijo a spol. u čtrnáctileté japonské dívky (7). Izaki et al. diagnostikovali toto onemocnění dokonce u jednoročního chlapce (3). Diskrétní symetrické nahnědlé ploché papulky na obličeji, krku a pažích do šesti let věku dítěte samy spontánně regredovaly pouze s následnou mírnou hyperpigmentací.

V roce 1999 Matsushima a spol. popsali výskyt generalizovaného eruptivního histiocytomu u pětileté dívky s revmatickou horečkou. I u ní eflorescence spontánně regredovaly (6).

Neobvyklý případ generalizovaného eruptivního histiocytomu s mnohojadernými obrovskými buňkami popsali němečtí autoři Gebauer et al. v roce 2000 (2). Imuno-histochemické barvení bylo negativní na S-100 protein, CD 34, ale i na alfa aktin hladké svaloviny a CD 15. Nicméně pozitivní barvicí reakce byla prokázána na CD 68 a HLA-DR. Elektronová mikroskopie potvrdila histiocytární původ buněčného infiltrátu. Birbeckova granula, jejichž temnost by signalizovala histiocytózu X (Langerhansovy buňky), v preparátu nalezena nebyla.

Tato jednotka představuje vzácné onemocnění, dosud bylo publikováno pouze 12 případů u dospělých a 6 u dětí. Generalizovaný eruptivní histiocytom bývá považován za časně indiferentní stadium různých histiocytárních syndromů.



Obr. 1: Před léčbou PUVA. Výsev papulek v oblasti kůže hrudníku.



Obr. 2: Před léčbou PUVA. Hladké papule červenohnědé barvy v oblasti kůže horních končetin.

Závěr

I když v dostupné světové literatuře je popsáno více případů tohoto vzácného onemocnění, v naší literatuře dosud popsáno nebylo.

Naše pracoviště mělo možnost sledovat případ této nemoci u 37leté ženy. Léčba celkovou fotochemoterapií PUVA trvala celkem 11 měsíců s výborným kosmetickým efektem. Celková kumulativní dávka byla 216 J/cm². Bezpříznakové stadium přetrvává do současnosti.

Literatura

1. Back-SC, Houh D, Kim HO, Kim CW, Song KY. Generalized eruptive histiocytoma. *Ann Dermatol* 1990;2(2):113-6.
2. Gebauer S, Kellermann S, Gutz U, Nenoff P, Mittag M, Hausteil UF. Generalized eruptive histiocytoma with multinucleated giant cells. *Z G Hautkr* 2000;77(7-8):431-5.
3. Izaki S, Kitamura K, Arai E. Generalized eruptive histiocytoma: Report of a pediatric case. *J Dermatol* 1993;20(2):105-8.
4. Jang KA, Ahn SJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Histiocytic disorders with spontaneous regression in infancy. *Ped Dermatol* 2000;17(5):364-8.
5. Malina L. Fotodermatózy. Maxdorf-Jesenius, 1999: s. 169.
6. Matsushima Y, Ohnishi K, Ishikawa O. Generalized eruptive histiocytoma of childhood associated with rheumatic fever. *Eur J Dermatol* 1999;9(7):548-50.
7. Saijo S, Hara M, Kuramoto Y, Tagami H. Generalized eruptive histiocytoma: A report of a variant case showing the presence of dermal indeterminate cells. *J Cutan-Pathol* 1991;Apr.:134-6.
8. Stables GI, Mackie RM. Generalized eruptive histiocytoma. *Br J Dermatol* 1992;126(2):196-9.
9. Umbert-IJ, Winkelmann-RK. Eruptive histiocytoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(5 II. Suppl.):958-64.
10. Winkelmann RK, Muller SA. Generalized eruptive histiocytoma: A benign papular histiocytic reticulosis. *Arch Dermatol* 1963;88:586-96.

**MUDr. Květoslava Hamáková,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Klinika nemocí kožních a pohlavních,
Pospíšilova třída 365,
500 05 Hradec Králové.**

KASUISTIKA

**LISTERIOVÁ SEPSE U NEMOCNÉ
PO TRANSPLANTACI LEDVINY**

Božena Hájková, Petr Fixa, Vladimír Herout, Jan Zahradník, Roman Štílec

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika gerontologická a metabolická

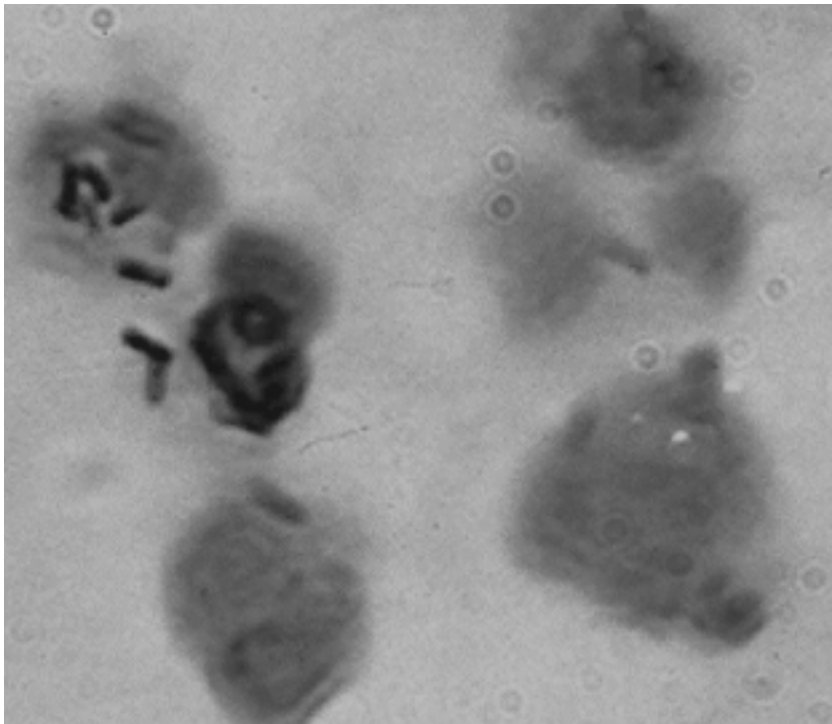
Summary: Listerial sepsis in the femal patient after renal transplantation.

Listeria monocytogenes is an important bacterial pathogen of immunosuppressed patients (with AIDS, cancer, organ transplant recipients, or corticosteroid therapy), the elderly and pregnant women. Central nervous system invasion (meningitis or meningoen- cephalitis) and bacteremia are the principal clinical manifestations of listerial infection. The authors describe the case of a 53-year-old female patient after renal transplantation with bacteremia and meningoen- cephalitis. *Listeria monocytogenes* was confirmed as a potential cause of meningitis by blood cultures.

Key words: *Listeria monocytogenes*; Listeriosis; Meningoen- cephalitis; Transplantation

Souhrn: *Listeria monocytogenes* je důležitý bakteriální patogen u imunoprimovaných nemocných (po transplantaci, při onemocnění AIDS, při nádorovém onemocnění, při dlouhodobé terapii kortikoidy), u těhotných a starých lidí. Hlavní klinické manifestace listeriové infekce jsou postižení CNS a bakteriemie. Popisujeme případ 53leté ženy po transplantaci ledviny, u které se objevily bolesti hlavy, v zádech a vysoké teploty s poruchou vědomí. Ze 3 hemokultur byla kultivačně potvrzena *Listeria monocytogenes*. V dalším vyšetření byla sonograficky prokázána vegetace na předním cípu mitrální chlopně a při CT vyšetření mozku dvě ischemická ložiska. Společně s neurologickým nálezem byl případ uzavřen jako meningoencefalitida.

Listeria monocytogenes je gram-pozitivní tyč, charakteristického pohybu pod mikroskopem, vyskytující se ojedinelé nebo v krátkých řetězcích, nápadně podobná pneumokokům nebo corynebakteriím (obr. 1). Jedná se o aerobní, fakultativně anaerobní, nesporulující bacily, žijící v optimální teplotě 1-10 °C (vzácně i při 45 °C). Izolace listerií je možná z půdy, odpadních vod, z potravy (mléko, sýry, maso). V 1-5 % se nachází v zažívacím traktu zdravé populace.



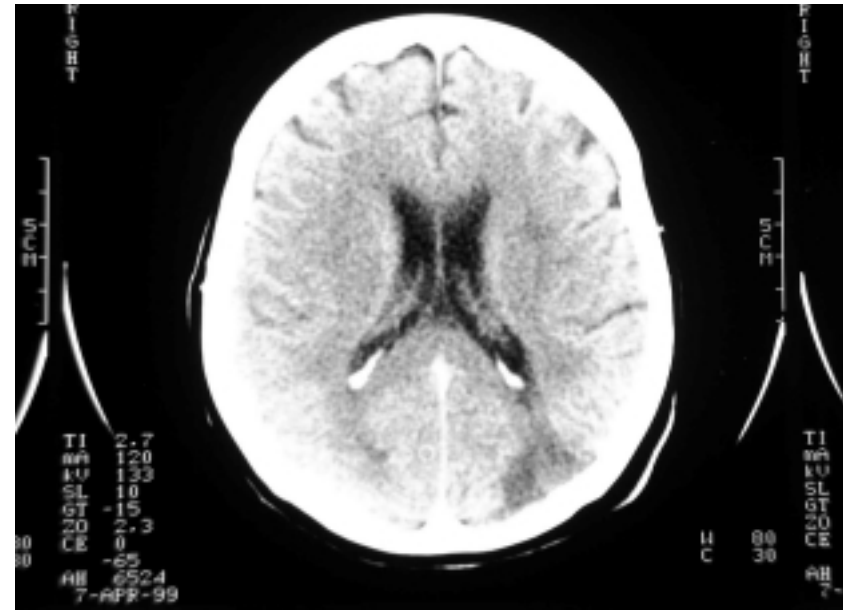
Obr. 1: *Listeria monocytogenes* v mozkomíšním moku (x 1000).

Listeriové infekce se vyskytují sporadicky, vzácně i v epidemiích, s inkubační dobou 2–6 týdnů od nákazy. V r. 1985 byla popsána epidemie listeriózy v Mexiku s onemocněním 57 osob po požití kontaminovaného sýra (5), v r. 1997 epidemie listeriózy v Anglii po požití kontaminovaného mléka (2).

Charakteristické pro listeriózu je, že postihuje především staré osoby, těhotné a imunosuprimované pacienty. Probíhá jako mírné onemocnění s teplotou, bolestmi hlavy a změnou chování, ale může se objevit i různá ložisková neurologická symptomatologie (závratě, třes, křeče, hemiplegie, epiparoxysmy) až po fulminantní kóma. Mortalita listeriových infekcí u imunosuprimovaných nemocných je 33–100 % (3).

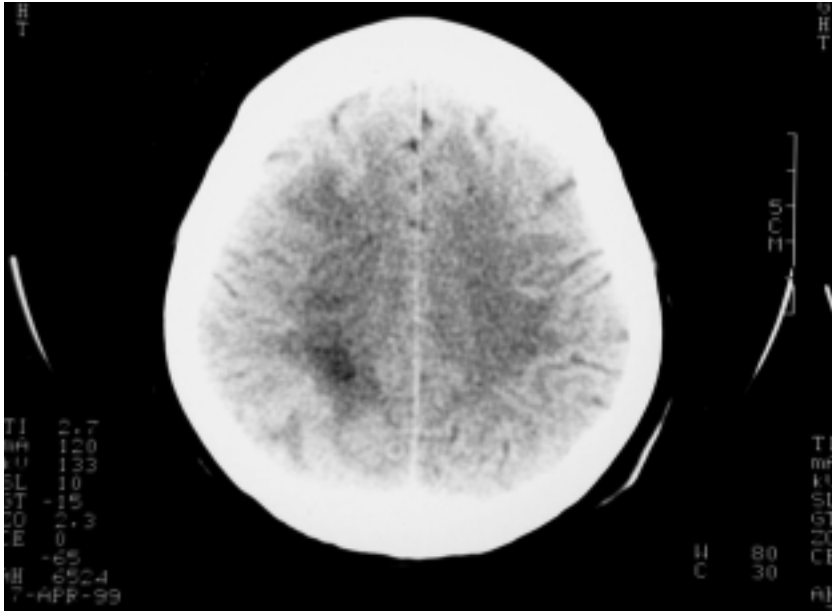
Klinický případ

53letá žena byla od r. 1992 pravidelně hemodialyzována pro chronické selhání ledvin na podkladě analgetické nefropatie a v říjnu 1993 prodělala transplantaci ledviny. Až



Obr. 2: CT vyšetření mozku. Subakutní ischemické ložisko okcipitálně vlevo.

na opakovanou angioplastiku pro významnou stenózu artérie štěpu byla funkce transplantované ledviny dobrá. V březnu 1999 po prodělané viróze byl zjištěn vzestup kreatininu na 240 $\mu\text{mol/l}$ s poklesem glomerulární filtrace na polovinu. Pacientka byla proto přijata k antirejekční terapii metylprednisolonem na dobu 10 dní. Těsně před propuštěním se objevily bolesti hlavy a v zádech, pacientka byla neklidná, plačtivá. Druhý den se objevila teplota přes 38 °C, nemocná zvracela a byla dezorientovaná. Byly odebrány 3 hemokultury a nasazen Claforan (cefotaxim) i.v., po němž následující den byla nemocná již afebrilní, ale dezorientovaná, spavá. Neurolog hodnotil stav vědomí na úrovni soporu, popsal horní meningeální syndrom a ložiskovou centrální symptomatiku z oblasti pravé hemisféry. CT vyšetření mozku prokázalo dvě subakutní ischemická ložiska okcipitálně vlevo (viz obr. 2) a v zadní parietální oblasti vpravo (viz obr. 3) velikosti 2 x 3 x 2 cm. Při sonografickém vyšetření chlopní byla prokázána vegetace na předním cípu mitrální chlopně. Pacientka byla přeložena na infekční kliniku a týž den provedena lumbální punkce. V likvoru byl zánětlivý obraz, ale listerie nebyly prokázány. Nemocná dostávala podle výsledku kultivací a citlivosti z hemokultur Ampicilin 200 mg/kg/den i.v. v 6 dávkách, celkem po dobu 6 týdnů. Stav vědomí se zcela znormalizoval, funkce transplantované ledviny se nezhoršila a pacientka byla po 6 týdnech v dobrém celkovém stavu propuštěna domů. Po 8 týdnech od propuštění se u nemocné objevily epileptické



Obr. 3: CT vyšetření mozku. Subakutní ischemické ložisko v zadní parietální oblasti vpravo.

paroxysmy z přetrvávajících ložisek v CNS, pacientka proto byla zajištěna antiepileptickou terapií s dobrým efektem.

Zdroj nákazy listerií *monocytogenes* se ani při pečlivě odebrané anamnéze nepodařilo prokázat.

Diskuse

Infekce jsou hlavní příčinou morbidity i mortality u nemocných po transplantaci ledviny. Více než 80 % transplantovaných prodělá nejméně jednu epizodu infekce v prvním roce po transplantaci (9).

Infekce u transplantovaných nemocných můžeme rozdělit podle toho, ve kterém období po transplantaci se vyskytují, na 3 skupiny:

1. časné infekce, které se objevují v prvním měsíci po transplantaci, jsou obvyklé pooperační infekce jako u neimunosuprimovaných pacientů, např. bronchopneumonie, infekce močových cest nebo peritonitidy u pacientů léčených peritoneální dialýzou (1). Oportunní infekce, např. *Pneumocystis carinii*, jsou v tomto období vzácné. Čím je delší trvání imunoprese, tím je větší riziko pro vznik oportunní infekce po transplantaci (8).

2. infekce vznikající v období 1–6 měsíců po transplantaci. V tomto období jsou významné infekce imunomodulujícími viry, z nichž nejdůležitější je cytomegalovirus. Mimo klinické syndromy, vyvolané těmito viry, tvoří uvedená nákaza predispozici k oportunním infekcím, jako je *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes* a *Aspergillus fumigatus*.

3. pozdější infekce v období více než 6 měsíců po transplantaci.

Většina pacientů má v tomto období stabilizovanou funkci štěpu a užívá minimální množství imunopresiv. Infekce u většiny pacientů jsou obdobné jako u ostatní populace.

Malý počet pacientů (5–15 %) má opakující se epizody akutní rejekce, léčené vysokými dávkami imunopresiv. Tito pacienti mají vysoké riziko oportunních infekcí se signifikantní mortalitou i morbiditou (8), zahrnující infekce *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes* a *Nocardia asteroides*. To byl i případ naší pacientky.

Hlavní klinickou manifestací listeriové infekce je postižení CNS typu meningitidy či meningoencefalitidy a sepse (4). Listeriové meningitidy jsou provázeny teplotou, bolestmi hlavy, poruchou vědomí, různými ložiskovými příznaky a často epiparoxysmy. V likvoru je zvýšené množství bílkoviny a normální glukóza (snížení glukózy je s horší prognózou), pleocytóza (vzácně s monocytózou). Záchyt listerie v likvoru je 0–40 %, diagnostická je hemokultura (6,10), což bylo i v našem případě. Doplnujícím vyšetřením je pak CT vyšetření mozku nebo vyšetření mozku magnetickou rezonancí.

Listerióza u těhotných se vyskytuje nejčastěji ve 3. trimestru. Projevuje se teplotou, bolestmi v zádech a třesavkou. *Listeria monocytogenes* prochází placentou a tvoří v různých orgánech plodu abscesy. Onemocnění může končit i úmrtím plodu před narozením nebo několik dní po porodu. Zvýšená afinita listerie k placentě a CNS není dosud vysvětlena.

Listeriové infekce u imunosuprimovaných, zvláště pak starých osob, probíhají většinou jako sepse s postižením CNS, bez známého fokusu. Objevují se teploty, třesavky, myalgie, zvracení, průjem.

Listeriová endokarditida je často spojena se systémovými embolizacemi. Nejčastěji jsou postiženy chlopně levého srdce.

Fokální listeriové infekce jsou nejčastěji kožní nebo oční, septické artritidy, osteomyelitidy, cholecystitidy a peritonitidy u nemocných léčených peritoneální dialýzou (7).

Incidence listeriózy je ročně 0,7–0,8 případů na 100 000 obyvatel.

Terapie listeriové infekce

Listerie je senzitivní k nejběžněji užívaným antibiotikům, jako jsou penicilin, ampicilin, gentamicin. Dva týdny podávání ampicilinu, eventuálně v kombinaci s gentamicinem, je dostačující u imunosuprimovaných nemocných s bakteriemií. U postižení CNS je doporučena léčba v délce 6 týdnů, tak tomu bylo i u naší pacientky.

Listeriové infekce se vyskytují poměrně vzácně, ale musíme na ně pomyslet především u imunosuprimovaných nemocných, těhotných žen a starých osob.

Literatura

1. Bakir A, Surachno S, Sluiter WJ, Struijk DG. Peritonitis in peritoneal dialysis patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3178-xxxx.
2. Dalton CG, Austin CC, Sobel J et al. An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *A Engl J Med* 1997;336:100-xxxx.
3. Gantz NM, Myerowitz RL, Medeiros AA et al. Listeriosis in immunosuppressed patients: A cluster of eight cases. *Am J Med* 1975;58:637-xxxx.
4. Labetter A, Leedom JM, Mathies AW et al. Meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *A Engl J Med* 1971;285:598-xxxx.
5. Linnan MJ, Mascola L, Dong Lou X et al. Epidemic Listeriosis associated with Mexican-style cheese. *A Engl J Med* 1988;319:xxx-xxx.
6. Myers JP, Peterson G, Rashid A. Peritonitis due to *Listeria monocytogenes* complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 1983;148:1130-xxx.
7. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 years experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine* 1998;77:313-xxxx.
8. Rubin RH, Wolfson JM, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infections in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981;70:405-xxxx.
9. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221-xxx.
10. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *A Engl J Med* 1997;337:970-xxx.
11. Zeitlin J, Carvounis CP, Murphy RG et al. Graft infection and bacteremia with *Listeria monocytogenes* in a patient receiving hemodialysis. *Arch Intern Med* 1982;142:2191-xxxx.

**MUDr. Božena Hájková, CSc.,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Klinika gerontologická a metabolická,
500 05 Hradec Králové.**

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2002;47(1-2):57-9

SEZNAM PRACÍ UVEŘEJNĚNÝCH V LÉKAŘSKÝCH ZPRÁVÁCH LF UK V HRADCI KRÁLOVÉ, 2001;46(1-8)

(abecedně podle prvního autora)

Čečková E., Voplátková Z.

Symposium „Historie medicíny, farmacie a veterinární medicíny“ v Hradci Králové, s. 239-240

Červinka M.

Prof. MUDr. Vladimír Půža, DrSc. pětasedmdesátníkem, s. 65

Dobeš D., Jandík P., Ryška A.

Koincidence adenokarcinomu prsu a desmoidu axily, s. 221-225

Dvořák J., Petera J., Kabeláč K., Melichar B., Zoul Z., Vacek Z., Vobořil R.

Intraluminální brachyterapie nádorových stenóz jícnu, s. 149-154

Hadašová A., Pozler O., Vaníček H.

Gastroezofageální reflux u dětí a mladistvých s cystickou fibrózou, s. 203-208

Hassmanová V., Šalandová J., Boušová K.

Profesionální exogenní alergická alveolitida v východočeském kraji v letech 1976-1999, s. 73-78

Holík J., Karpáš K.

Zhoubné měkkotkáňové nádory pohybového ústrojí, s. 23-33

Chobola M., Motyčka P., Páral J., Hroch T.

Současné trendy laparoskopických operací tříselných kýl, s. 87-94

Chobola M., Páral J., Hroch T., Motyčka P.

Komplikace laparoskopické inguinální hernioplastiky, s. 95-103

Chrobák L.

Anémie ve stáří, s. 209-215

Jandík P., Vobořil Z.

Psychologická podpora onkologicky nemocných v praxi, s. 105-109

Jandík P., Vobořil Z., Valach J., Mergancová J., Dvořák J.
Implantovaný portsystém v regionální intraarteriální chemoterapii jaterních metastáz kolorektálního karcinomu, s. 155–159

Kolmanová J.
Coelocentéza – metoda prenatalní diagnostiky, její principy a rizika, s. 179–181

Lutonský M., Pellar D.
Totální endoprotézy kyčelního kloubu z traumatologické indikace v našem materiálu, s. 135–140

Martinek P.
Náš přístup k léčbě diabetických defektů na dolních končetinách, s. 217–220

Maisnar V., Toušková M., Malý J., Krejsek J., Kmoníček M.
Význam vybraných prognostických ukazatelů pro sledování aktivity mnohočetného myelomu, s. 7–13

Mokrý J.
Nové objevy v oblasti výzkumu kmenových buněk v roce 2000, s. 161–166

Mokrý J.
Sedmdesátiny prof. MUDr. Stanislava Němečka, DrSc., s. 235–237

Nožička Z., Kmoníček M., Nikolov D.H., Eliáš P., Kohout A., Lánská M.
Chronická myeloidní leukemie s hyperkalcemickými projevy, s. 35–44

Nožička Z., Posltová M., Maisnar V., Förstl M., Eliáš P., Cerman J., Špaček J.
Cytomegalická pneumonie u imunosuprimovaného pacienta, s. 227–234

Pařízek P., Pleskot M., Haman L., Hodač M., Duda J.
Katetrizační radiofrekvenční ablační terapie arytmií – vlastní zkušenosti, s. 1–6

Pařízek P., Pleskot M.
Katetrizační ablace v léčbě arytmií, s. 15–21

Počepcov I.
Současné trendy v léčbě nitrokloubních zlomenin horního konce holenní kosti, s. 167–177

Pospíšil I., Šimkovič D.
Longova metoda operace pokročilých stadií hemoroidů a análních prolapsů, 141–148

Prokeš L., Karpaš K.
Osteochondrální léze talu – operační léčba a její výsledky, s. 79–85

Pudil R., Feinberg M., Hod H., Boyko V., Mandelzweig L., Behar S.
Vztah šířky QRS komplexu na příjmovém elektrokardiogramu a komplikací v průběhu akutního infarktu myokardu, s. 187–193

Slezák R.
Biopsie labiálních slinných žlázek v diagnostice Sjögrenova syndromu, s. 111–117

Šponer P., Korec D., Pellar D., Karpaš K.
Naše zkušenosti s prolongační osteotomií kalkaneu při léčení flexibilní ploché nohy u dětí, s. 195–202

Šteiner I., Baštecký J., Kohout A., Eliáš P., Nožička Z., Rešl M.
Karcinom plic a nebakteriální trombotická endokarditida, s. 123–134

Šteiner I.
Jak je to se znalostí cizích jazyků u našich studentů, s. 183–185

Tejral J. a spolupracovníci
Emeritní profesor Vladimír Srb sedmdesátníkem, s. 67–69

Vobořil Z.
Neobvyklé onemocnění sleziny, s. 119–122

4. gastroenterologický seminář východočeského regionu
Milovy, 2.–3. června 2000, s. 45–63

POKYNY AUTORŮM

Lékařské zprávy uveřejňují práce, které slouží k informovanosti a k dalšímu vzdělávání lékařů v celém našem státě, zejména v oblasti léčebně-preventivního působení lékařské fakulty v Hradci Králové. Jejich cílem je seznamovat lékařskou veřejnost především s výsledky teoretické a klinické činnosti pracovníků této fakulty. Záměrem redakce je publikovat hlavně taková sdělení, která budou mít význam pro práci odborných lékařů v nemocnicích i v terénu, praktických a posudkových lékařů, a která napomohou dalšímu sblížení lékařů v praxi s lékařskou fakultou. Proto práce teoretických i klinických pracovníků mají být koncipovány s tímto zřetelem.

Do časopisu Lékařské zprávy se přijímají původní klinické, experimentální a teoretické práce, kasuistická sdělení, souborné referáty vyžádané redakcí a drobné zprávy.

1. PŮVODNÍ PRÁCE

Největší přípustný rozsah je 8 stran včetně tabulek, grafů a literárních odkazů, kterých nesmí být více než 20. Práce má obsahovat:

- jasně a stručně formulovaný **souhrn** (i v angličtině),
- klíčová slova** (key words) v angličtině (maximálně 5),
- stručný a výstižný **úvod** s jasnou formulací problému a cíle práce,
- materiál a metody** s přesným definováním klinického či experimentálního souboru s popisem použitých metod,
- výsledky** obsahující pouze zjištěná fakta s použitím tabulek nebo grafů,
- diskusi** k uvedeným výsledkům s vlastní interpretací a polemikou s jinými pracemi.

2. KASUISTICKÁ SDĚLENÍ

Největší přípustný rozsah je 5 stran včetně tabulek, grafů a literárních odkazů, kterých nesmí být více než 10. Práce má obsahovat:

- souhrn** (i v angličtině) - jako u původní práce,
- klíčová slova** (key words) v angličtině,
- úvod** - jako u původní práce,
- klinická data** s uvedením pouze těch výsledků, které mají pro danou problematiku význam,
- diskusi**.

3. SOUBORNÉ REFERÁTY

Největší přípustný rozsah je 12 stran včetně významných literárních odkazů (maximálně 20). Je vhodné referát členit do kapitol se stručným nadpisem. I zde prosíme uvést **klíčová slova** a **souhrn** i v angličtině.

4. DROBNÉ ZPRÁVY

Podávají stručnou a výstižnou informaci o životě a práci na lékařské fakultě (zprávy z konferencí, sjezdů, studijních pobytů, příležitostně články k životním jubileím apod.). Největší přípustný rozsah jsou 2 stránky, autor se podepisuje plným jménem pod zprávu.

ÚPRAVA RUKOPISU

Text práce dodávejte na disketě i ve vytištěné formě (2 exempláře).

Dodržujte jednotný formát stránky (textový editor Word, typ písma Times New Roman, velikost 12, řádkování 1,5).

Nedělte slova. Nezarovnávejte okraje. Enter se používá pouze na ukončení odstavce!

První řádek odstavce neodsazujte.

Zvýraznění Vašeho textu se provede při sazbě. Všechna zvýraznění vyznačte ve vytištěném textu (kurzíva - podtrhnout vlnovkou, tučné - podtrhnout čarou. Hierarchii nadpisů označujte dle vaší představy, vždy jednotně v celém textu - např. různými barvami).

Klíčová slova anglicky (podle systému Index Medicus).

Pravopis - redakce se řídí Akademickými pravidly českého pravopisu a dodatky k PČP.

GRAFICKÁ ÚPRAVA

- název práce,
- plná jména a příjmení všech autorů bez titulů,
- oficiální název pracoviště,
- souhrn (summary) včetně názvu práce,
- klíčová slova (key words, 5 hesel maximálně),
- vlastní text,
- literatura,
- kontaktní adresa prvního autora s tituly.

Seznam literárních odkazů se uvádí pod nadpisem „Literatura“ v **abecedním** pořadí takto: příjmení autora(ů), zkratky křestních jmen, tečka, název práce, tečka, mezinárodní zkratka časopisu (dle Index Medicus), rok, středník, svazek, dvojtečka, strana od-do. Literární odkazy v textu se udávají číslem citace v závorce.

Příklady správných citací:

Uvádějí se všichni autoři, pokud jejich počet není vyšší než šest. Při větším počtu autorů se uvedou první tři s dodatkem „et al.“

1. Standardní články

You Ch, Lee KY, Chey RY, Manguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980;79:311-4.

2. Práce v Supplementech

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). Blood 1979;54(suppl 1):26a.

3. Knihy a jiné monografie

Elsen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974:406.

4. Kapitola v knize

Weinstein L, Swatz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: W B Saunders, 1974:457-72.

5. Disertace

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (Dissertation). Berkeley, California: University of California, 1965. 156pp.

DOKUMENTACE

Tabulky začleňujte na závěr práce, číslujte arabskými číslicemi. Žádané grafické členění vyznačte v tištěné předloze.

Grafy, obrázky, fotografie nebo **diapozitivy a pérovky** (schémata, kresby) se číslují arabskými číslicemi tužkou na zadní straně dokumentace spolu se jménem autora.

Na zvláštní příloze musí obsahovat výstižnou **legendu**.

Stejně vyznačit po pravé straně rukopisu umístění dokumentace v textu.

Neuvádějte jména nemocných ani jejich iniciály a registrační čísla.

Adresa redakce Lékařských zpráv:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové,

Šimkova 870, 500 01 Hradec Králové.

tel.: 049/ 581 6532, e-mail: machackovam@lfhk.cuni.cz

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2002;47(1-2)

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

Vydala Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum,
Ovocný trh 3, 116 36 Praha 1, pro Lékařskou fakultu v Hradci Králové

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. Mokrý, Ph.D., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.,
MUDr. I. Tůma, CSc., prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Mgr. Marcela Macháčková

Adresa redakce:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, redakce,
Šimkova 870, 500 01 Hradec Králové
Tel.: (049/ 581 6532)
E-mail: machackovam@lfhk.cuni.cz

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

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v březnu 2002