

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

## RHEOLOGICKÉ PORUCHY V ONKOLOGII ČÁST I: SYNDROM LEUKOSTÁZY

*Milan Bláha*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika – oddělení klinické hematologie

**Summary: Rheological disturbances in oncology.**

Rheological disturbances play the most important role in hemato-oncology especially – leading sometimes to critical situations: hyperleukocytic syndrome or hyper viscosity syndrome. The first one is discussed in Part I of this review. The most frequent are pulmonary symptoms (including respiratory insufficiency) and cerebral symptoms (sometimes with cerebral bleeding). There are no pathognomic symptoms which is important and difficult in differential diagnosis. Current therapy consist of: intensive supportive therapy, leukapheresis and cytostatic treatment.

---

**Key words:** Rheological disturbances; Leukostasis; Hyperleukocytic syndrome.

---

**Souhrn:** Rheologické poruchy jsou nejdůležitější pro hematoonkologii, kde mohou vyústit v život ohrožující stavy: syndrom leukostázy a syndrom hyperviskozity. Část I přehledu pojednává o syndromu leukostázy. Nejčastější symptomy jsou plicní (až respirační selhání) a mozkové (někdy s intrakraniálním krvácením). Patognomické příznaky nejsou, což ztěžuje diferenciální diagnostiku. Léčebně se provádí intenzivní podpůrná terapie, leukaferéza a intenzivní cytostatická léčba.

Význam hemorheologické terapie v onkologii, zejména v hematologické onkologii, je nesporný; může jít o léčbu zachraňující život, jestliže se symptomatologie vyhraní (průběh choroby vyústí) v syndrom leukostázy, anebo syndrom hyperviskozity. Níže je uvedena symptomatologie, která vyžaduje na rheologické poruchy myslet, a jsou vymezeny situace, kdy je třeba poradit se se specialisty, aby pacient byl odeslán k urgentní terapii. Jako addendum uvádí tento přehled základní poznatky o výměnné plazmaferéze, pokud jsou nutné k jejímu využití v klinické praxi.

Rheologická terapie je již dobře známým přístupem mezi specialisty, neboť její výsledky jsou v indikovaných případech vynikající, což bylo docíleno na základě rozvoje

poznatků o patogenetických mechanismech zejména v posledních letech. Stále však platí poznatky Newtona (1642–1727), který při vyšetřování rheologických vlastností tekutin po prvé vyslovil pojem „viskozita“. Rheologie v biologii byla řešena po prvé roku 1900, kdy Burton-Opitz použil termín „viskozita krve“ (4). Důležitost poruch byla brzy jasná a již r. 1929 byla založena britská Society of Rheology. Řada dalších objevů vedla ke klinickému využití, tak např. Schwab a Fahey použili poprvé výměnu plazmy k léčbě Waldenströmovy choroby již r. 1960 (11).

Změny rheologických vlastností krve vedou ke změnám perfuze orgánů. Orgánová perfuze je složitý mechanismus, ale v zásadě je určována dvěma hlavními činiteli: stavem cév a rheologickými vlastnostmi krve. Důležitost rheologických vlastností krve stoupá s věkem – u mladých jedinců je stav cév a rezerva cévních změn značná, ale postupem věku se zhoršují vlastnosti cévní stěny, elasticita, tím i průtok, a stoupá význam rheologicky bezporuchových vlastností krve (3). Vzestup viskozity krve zhoršuje výměnu kyslíku a další metabolické pochody. Viskozita krve závisí na vlastnostech plazmy, ale i krevních tělísek. Pro viskozitu plné krve je rozhodující hlavně hematokrit, viskozitu plazmy určuje velikost, struktura a koncentrace plazmatických proteinů a lipidů.

## Úvod

**Syndrom leukostázy** patří k akutním příhodám především v klinické onkohematologii. Lze ho definovat jako poruchy mikrocirkulace způsobené vysokými počty leukocytů. Poruchy mikrocirkulace vedou zejména k výpadovým symptomům (příznakům způsobeným přerušením dodávky krve) v postižených orgánech. Německá literatura používá pro syndrom leukostázy pojmu „Leukostase-Syndrom“, anglická „hyperleukocytic syndrome“.

Při průchodu leukocytů kapilárami je nutná jejich deformace. Kapiláry mají menší průměr než buňky. Pokusy ukazují, že průtok krve vázne již v kapilárách o průměru o něco menším, než je průměr leukocytů. Průtok ustane, jestliže je průměr kapilár jen 3/4 průměru leukemických buněk, protože leukemické buňky jsou rigidní a obtížně se deformují (8). Poruchy prokrvení jsou zpočátku většinou reverzibilní, ale později ne – z toho plyne i nutnost rychlé diagnostiky a časného intenzivního léčebného zákroku, avšak ani diagnostika, ani okamžitá léčba nebývá u těchto nemocných snadná (9).

Nejčastěji se vyskytuje:

- Pulmonální syndrom leukostázy, který může vyústit až v respirační selhání.
- Cerebrální syndrom leukostázy, někdy s intrakraniálním krvácením.

Syndrom leukostázy se vyskytuje u leukemii. Jeho výskyt je nejčastější v tomto pořadí (1,5): chronická myelóza (asi v 15 procentech), zejména při blastickém zvratu u chronické myeloidní leukemie (značná velikost blastů), akutní myelóza (5 %), akutní lymfatická leukemie (4 %), chronická lymfatická leukemie (méně než 1 %). Toto pořadí výskytu plyne z některých patofyziologických vlastností blastů, ale závisí i na počtu leukocytů a jejich velikosti. V případě chronické myelózy dochází relativně často, až u 25 % pacientů, během choroby k vzestupům leukocytů na hodnotu nad  $200 \times 10^9/l$  (1).

Bylo prokázáno, že tzv. hyperleukocytární leukemie (stavy, kdy je přítomen vysoký počet blastů v periferní krvi, tj. nad  $100 \times 10^9/l$ ) neznamenají menší naději na dosažení

remise, ale časná úmrtí na komplikace jsou častější – 20–40 % (5,15). Tím je zdůrazněn význam vhodné terapie.

## Patofyziologické poznámky

Pokud jde o viskozitu, má při syndromu leukostázy relativně malý význam. Je zde tedy podstatná odlišnost od syndromu hyperviskozity, který může být také velmi nebezpečný a přicházet jako urgentní stav (1). Viskozita krve stoupá při syndromu leukostázy jen velmi málo, v patofyziologii je to nepodstatné. Příčina tkví hlavně v současně vnikaající anémii. Velký počet leukocytů viskozitu zvyšuje, ale anémie přispívá k její normalizaci.

Podle některých autorů je skutečně stav takový, že rozvíjející se anémie téměř rovnoměrně kompenzuje stoupající viskozitu (8). Pokud je leukokrit menší než 15–20, je viskozita obvykle na horní hranici normy a i potom stoupá klinicky nevýznamně. Terapeuticky z toho vyplývá, že pokus o normalizaci množství hemoglobinu transfuzemi erytrocytů vede k nadměrnému stoupání viskozity krve. Viskozita plné krve je rozhodující pro vnitřní odpor jen při vyšších rychlostech proudu a ve větších cévách, jako jsou např. koronární tepny (1).

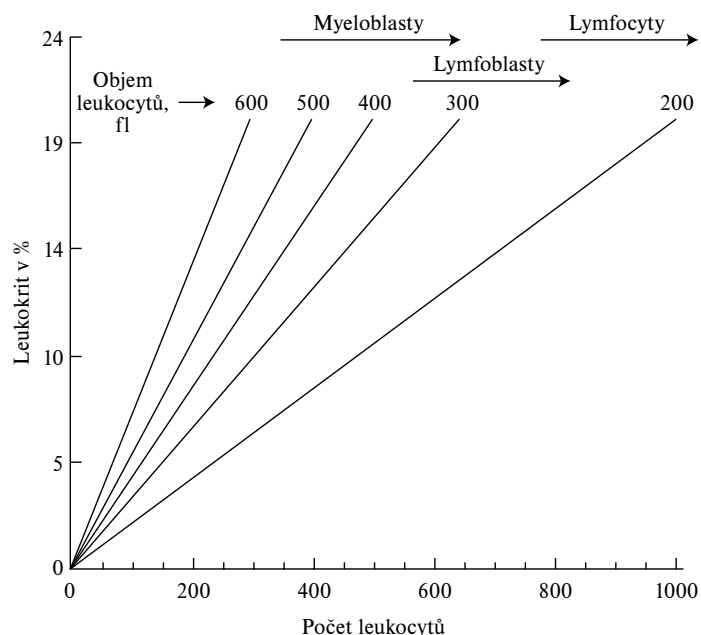
V mikrocirkulaci platí řada dalších zákonitostí, jako je např. Linguistův efekt (1): v cévách menšího průměru než 300 mikrometrů je nejrychlejší průtok v centru, kam se soustřeďují leukocyty. Tím zaujímají relativně malý podíl cévního průřezu, a dochází tak k snížení hematokritu. Tak se vlastně v malých arteriolách krev „zřehuje“ a relativně se snižuje efekt hematokritu a viskozity na mikrocirkulaci.

Naproti viskozitě plné krve hraje viskozita leukemických buněk důležitější roli. Chien a spol. (6) např. prokázali, že viskozita leukocytů je tisícnásobně vyšší než erytrocytů. Nejvíce viskozitu zvyšují nezralé granulocyty a monocyty. Vysvětlení vysoké viskozity leukocytů podává Gattermann a Schneider (5) takto: jde o vlastnosti poměrně rigidního jádra leukocytů, ale i obtížnou kontraktilitu cytoplazmy vzhledem k výskytu protoplazmatických granulací, jakožto i kontraktálních elementů plazmy buněk. Nevýhodou je i přilnavý povrch buněk.

Pokud jde o velikost, jsou největší nezralé buňky myeloidní řady (myeloblasty). Pokud je jich mnoho, jako např. u blastického zvratu akutní myelózy s velkým celkovým počtem leukocytů, je nebezpečí leukostázy aktuální. Velikost buněk značně ovlivňuje nebezpečí vzniku syndromu leukostázy (viz graf 1). Tak např. při výskytu myeloblastů, které měří kolem 500 fl, dosahuje leukokrit 20 % při počtu buněk cca  $400 \times 10^9/l$ . Naproti tomu lymfocyty jsou podstatně menší a syndrom leukostázy hrozí až při počtech nad  $700 \times 10^9/l$  (5). Avšak i pokud jde o velikost relativně malé lymfocyty, které mají průměr přibližně odpovídající erytrocytům, je nutno zvážit, že jsou objemově asi dvakrát větší, protože mají oproti erytrocytům kulovitý tvar.

Při přechodu kapilár do venul byl prokázán další zajímavý fenomén: erytrocyty proudí axiálně a rychle, při tom jsou leukocyty tlačeny ke stěnám. Leukemické blasty při tom jeví tendenci k agregaci, a tím vlastně zužují průměr cévy, až nakonec průtok uvázne. Toto bylo histopatologicky prokázáno v malých cévách plic, mozku i jiných orgánů (5,17). Někdy jeví blasty vlastnosti tumoru: narušují stěny cév a tvoří tumory.

Příklad: při počtu leukocytů  $500 \times 10^9/l$  má pacient s chronickou lymfatickou leukémií (objem leukocytů cca 200 fl) leukokrit 10 ml/dl, ale pacient s chronickou myelózou (objem leukocytů cca 400 fl) má leukokrit 20 ml/dl.



Graf 1: Leukokrit v závislosti na počtu leukocytů a středním objemu leukocytů (Modifikováno dle Lichtmana a Rowe - 8.).

Tab. 1: Klinické příznaky leukostázy.

Plíce	Dyspnoe, tachypnoe, cyanóza. Hypoxie. Infiltráty patrné na RTG. Krvácení.
Centrální nervový systém	Poruchy vědomí, řeči, ataxie, nystagmus. Krvácení.
Oči	Zhoršení vize, dvojitě vidění. Retina: edém papily, venózní městnání, krvácení.
Uši	Nedoslýchavost, tinnitus.
Ostatní orgány	Priapismus. Nekrózy na prstech.

Pokrokem posledních let jsou tyto poznatky: studie prokázaly, že leukemické blasty produkují cytokiny, zvl. TNF-alfa a IL-1 beta (12), což aktivuje adhezni receptory cévního endotelu; patogeneticky jsou zainteresovány: L-selektin, E-selektin, VCAM-1 a CD11/CD18 (15,17). Syndrom leukostázy není způsoben zdaleka jen mechanickým „ucpáním“ mikrořečiště, ale vyplývá z adhezivní interakce blastů a cévního endotelu. Na tento proces nebyla dříve cílena léčba. Uvolnění cytokinů vede k poškození endotelu, následně migraci blastů a jejich invazi perivaskulárně (14). Adhezni molekuly aktivované blasty a jejich chemotaktická odpověď na cytokiny ve vaskulárním mikroprostředí jsou pravděpodobně významnější než sám počet blastů. To konečně vysvětlilo dávno pozorovaný a nejasný původ syndromu leukostázy i tam, kde počet blastů nebyl příliš vysoký (i pod  $50 \times 10^9/l$ ) a proč i tito pacienti odpovídají na cytoredukcí. Leukoredukce zůstává rutinně a okamžitě používanou léčebnou metodou, ale vzhledem k neúplně jasným patogenetickým mechanismům syndromu leukostázy není přesně definovatelná a některé práce ukazují, že časnou mortalitu nesnižuje (15). Poslední poznatky také vysvětlily, proč u některých pacientů i přes účinné snížení počtu blastů nedojde ke zlepšení stavu: výše uvedené interakce cytokinů nejsou současnou léčbou dostatečně blokovány nebo nejsou reverzibilní.

Dále je známo, že leukemické blasty jsou náročné na kyslík, který rychle spotřebovávají. Proto se u nemocných se syndromem leukostázy doporučuje vyšetřovat krevní plyny bezprostředně po odběru, protože během dopravy do laboratoře rychle klesá napětí kyslíku (8). Blasty také soutěží o kyslík s tkáňovými buňkami. Pro orgány vzniká nepříznivá situace: krevní proud je zpomalen, takže přísun kyslíku je nízký a navíc je kyslík leukemickými blasty mohutně spotřebováván. U některých nemocných byla prokázána zvýšená hladina kyseliny mléčné a sklon k acidóze, zřejmě pro anaerobní glykolýzu při pomalém průtoku krve. Popisuje se i snížená glykemie, protože blasty spotřebovávají cukr – jak bylo prokázáno *in vitro*, takže se liší glykemie vyšetřená ihned a po jisté době stání krve ve zkumavce, anebo při delší přepravě do laboratoře (1). Sami jsme sníženou glykemií nepozorovali. U nemocných se dále někdy nachází hyperkalemie, hyperfosfatemie a hyperurikemie, což ostatně při tumorózním hypermetabolismu pozorujeme v onkologii i jinde.

### Diagnostika syndromu leukostázy

Neexistují zvláštní patognomické symptomy leukostázy. Diagnostika nebývá vždy snadná, zejména je-li situace urgentní. Z praxe plyne, že diagnóza bývá někdy stanovena příliš pozdě a některé symptomy mohou být přehlédnuty (nebo pokládány za symptomy jiného původu). U některých pacientů je navíc skutečně obtížné odpovědně posoudit, které symptomy patří výhradně syndromu leukostázy a které jiným projevům leukemie (10). Patologicko-anatomicky bylo prokázáno, že jsou postiženy skoro všechny orgány, nejčastěji a nejvíce plíce a mozek. Odpovídá to plně tomu, že i klinicky jsou poruchy nejčastější a největší na plicích a v mozku (5,17).

Možné symptomy syndromu leukostázy jsou uvedeny v tabulce 1. Nejdůležitější je mít možnost vzniku syndromu leukostázy vůbec na mysli, pečlivě sledovat počet leukocytů a zejména při vzestupu nad výše uvedené kritické hodnoty, kdy syndrom leukostá-

zy hrozí, zaměřit pozornost na aktivní pátrání po jednotlivých symptomech uvedených v tabulce. To by mělo vést ke klinickému podezření na syndrom leukostázy, ale znovu je nutno zdůraznit, že často potvrzení názoru, že ten či onen symptom k syndromu hyperviskozity skutečně patřil, můžeme s definitivní platností učinit až tehdy, jestliže příznaky po adekvátní léčbě zmizely. Rozhodně je lépe pokládat suspektní symptomy za příznaky leukostázy, nežli je zanedbat a způsobit pacientovi ireverzibilní škody v mikrocirkulaci v životně důležitých orgánech – v plicích a mozku. V plicích se leukostáza projevuje nejčastěji jako dyspnoe nebo tachypnoe, někdy cyanóza, bývá hypoxie. Na RTG snímku plic může být i v případech těžké, výše uvedené subjektivní symptomatologie zcela negativní nález, ale někdy jsou přítomny infiltráty, které mohou být přechodné (prchavé). Podle některých autorů nelze prokázat pevnou korelaci mezi radiologickými nálezy, klinickou symptomatologií a patologicko-anatomickým korelátem (5). I perfuzní plicní scan může být při těžké subjektivní symptomatologii negativní (13). Jestliže má pacient s leukémií dyspnoe a tachypnoe, musíme jistě myslet na pneumonii, zejména při nálezu rtg infiltrátů. To často vede k podcenění syndromu leukostázy. Máme-li pochybnost, doporučujeme zvážit nasazení cytoredukční léčby, a tím potvrzení nebo vyloučení syndromu leukostázy jako pomoc v diferenciální diagnostice oproti zánětům plic. Kromě leukostázy dochází u leukemiků ke krvácení do plic, protože dochází k poškození endotelií (viz výše) a navíc bývá trombocytopenie. I proto je včasná chemoterapie namístě. Dobrý výsledek převažuje, ačkoliv existuje i možnost poškození plic po zahájení chemoterapie (při rozpadu leukemických buněk) – rentgenologicky byly po zahájení chemoterapie opakovaně prokázány infiltráty plicní (5). Jde pravděpodobně o lokální zánětlivou reakci a tkáňová poškození při rozpadu velkých množství leukemických buněk.

Leukostáza v mozku vede k různým neurologickým i psychiatrickým symptomům. Jestliže u leukemika s vysokými počty leukocytů vzniknou poruchy osobnosti nebo vědomí, je nutno myslet nejen na možnost krvácení, ale i na syndrom leukostázy. U nemocných dochází při leukostáze ke vzniku leukocytárních agregátů a lokální invazi nádorových blastů do tkáně – narušení cévní stěny. To se vyskytuje převážně v bílé mozkové hmotě (5). U leukemiků, kde se zmnoží myeloblasty nad 200, je nutno počítat podobně jako v plicích i s možností krvácení do mozku jako komplikaci při syndromu leukostázy. Situace je o to horší při trombocytopenii, ale krvácení zde nastává již při počtech destiček snížených na míru, kdy bychom jinak s hemorrhagiemi nemuseli počítat.

V tabulce 1 jsme uvedli i možné poruchy smyslových orgánů. Neohrožují život, ale mohou být nepříjemné. Na očním pozadí nacházíme dilatované cévy, edém papily a vzniká dvojité vidění nebo zhoršení vize. Stejně jako v mozku nebo plicích i zde může dojít ke krvácení do očních tkání. Nedoslýchavost a nepříjemné a obtěžující ušní šelesty rychle mizí po adekvátní léčbě (např. leukaferéze). Byly však popsány i případy ireverzibilní hluchoty (5), a i zde tedy platí, že je třeba urgentní léčby. Změny zprvu reverzibilní již později reverzibilní nejsou.

Zřídka nastává porucha venózního průtoku ve formě priapismu (17). Sami jsme priapismus ve svém souboru nemocných za posledních 25 let vůbec nepozorovali. Dříve se doporučovaly chirurgické (urologické) zákroky, ale podstatně účinnější je i zde chemoterapie a leukaferéza.

## Léčba

Současná hlavní pravidla léčby jsou:

- intenzivní podpůrná léčba: tj. zavodnění parenterální léčbou, alopurinol, korekce koagulopatie (pokud je přítomna) a úprava trombocytopenie trombocytárními koncentráty (je-li hrozivá)
- leukaferéza
- agresivní cytoredukční terapie (hydroxyurea, indukční chemoterapie).

**K leukaferéze:** Má výhodu bezpečného a promptního snížení počtu leukocytů, bez nebezpečí tumor-lysis syndromu, je výhodná u lidí s porušenou funkcí ledvin, hyperurikémií a dysbalancí elektrolytů (zejména u dětí – 15,16). Další výhodou je možnost odčerpání blastů i z perivaskulárních prostor a snížení nebezpečí leukostázy v plicích a mozku. Řada autorů ji pokládá za prvořadou. Její nevýhodou je ovšem nutnost speciální techniky (separátory), zacvičeného personálu a částečné ztráty destiček při odběru blastů. Většina autorů postupuje tak (i když „guide-lines“, tj. jednotné léčebné postupy, nejsou jednotně uznávány), že snižuje počet blastů u akutní myelózy z hodnot nad 100 na hodnoty kolem  $50 \times 10^9/l$ . U akutní lymfoblastické leukemie se nedoporučuje začínat pod  $250-300 \times 10^9/l$  blastů (18). Nejasné dosud zůstává, je-li vhodné použít leukaferézu preventivně, jestliže počet blastů prudce stoupá nebo je velký a nejsou známky leukostázy.

Pomocí leukaferézy dosáhneme nejrychlejšího snížení leukocytózy. Moderní separátory mohou rychle odejmout značná množství leukemické tkáně. Jednotliví pacienti reagují velmi různě. Často jsme však docílovali snížení počtu leukocytů po jedné separaci o jednu třetinu. Již po první separaci může dojít k vymizení příznaků leukostázy, ale řada pacientů vyžaduje dvě nebo tři sezení. Udává se, že asi třetina pacientů reaguje jen pomalu, málo nebo vůbec ne (5,15). Tato terapie selhává zejména při chronické myelóze, kde je uvolňování dalších buněk z kostní dřene nebo sleziny rychlé a mohutné, takže kapacita dnešních přístrojů sama nestačí.

Leukaferéza je zákrok mohutný a rychlý, často prováděný u nemocných ve špatném stavu. Přesto je v rukou zkušeného personálu relativně bezpečná, avšak vedlejší účinky má. Udává se, že u části pacientů může dojít k hypotenzi, anebo tzv. nespecifickým subjektivním obtížím, dosud těžko přesně vysvětlitelným, jako je pocit neklidu, nauzea, někdy i třesavka. Sami jsme se vyskytli vedlejších příhod po zákrocích na separátoru věnovali a jejich procentuální výskyt byl ve shodě s většinou jiných autorů pod 10 procent (2).

**Agresivní cytoredukce:** Autoři doporučují použít iniciálně hydroxyureu v dávce 50–100 mg/kg/den, což vede ke snížení leukocytózy někdy o 50–80 % za 24–48 hod., údajně bez velkého nebezpečí tumor-lysis syndromu nebo DIK (14). Lze také zvolit schéma u dospělého 1–2 g hydroxyurey perorálně po 6 hod. (15). Podle některých prací je vhodné kombinovat tuto léčbu s leukaferézou.

**Další léčebné postupy:**

- Očekává se vývoj antagonistů adhesních receptorů, zde byl dosud zkoumán dexamethason. Inhibuje zvýšenou expresi receptorů na blastech (CD18, L-selektinů a interleukinu 8) a E-selektinů a ICAM-1 na endoteliích. To je podkladem protizánětlivého

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

## RHEOLOGICKÉ PORUCHY V ONKOLOGII ČÁST II: SYNDROM HYPERVISKOZITY

*Milan Bláha*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika – oddělení klinické hematologie

### Summary: Rheological disturbances in oncology, part II.

It is hemato-oncology where the rheological disturbances play the most important role – leading sometimes to critical situations: hyperleukocytic syndrome or hyperviscosity syndrome. The latter is discussed in Part II of this review. Hyperviscosity syndrome appears most often in malignant paraproteinemias. The most frequent are both ophthalmologic and neurological symptoms and haemorrhages. Plasma exchange is of primary importance in therapy followed by treatment of primary disease (cytostatic regimen in malignant paraproteinemias).

---

**Key words:** Rheological disturbances; Hyperviscosity; Plasmapheresis

---

**Souhrn:** Rheologické poruchy jsou nejdůležitější pro hematologii, kde mohou vyústit v život ohrožující stavy: syndrom leukostázy a syndrom hyperviskozity. Část II přehledu pojednává o syndromu hyperviskozity. Přichází nejčastěji při maligních paraproteinemiích. Nejčastějšími příznaky jsou poruchy oční, krvácivé a neurologické. Léčebně je nutno zvládnout akutní poruchy výměnnou plazmaferézou, ale zároveň léčit primární chorobu (maligní paraproteinemii – cytostatiky).

### Úvod

Zvýšená viskozita plazmy nebo celé krve působí komplex těžkých změn, které se projevují řadou symptomů, nazývaných syndromem hyperviskozity, a mohou vést až ke kómatu a smrti nemocného. Nejčastěji vzniká syndrom hyperviskozity a bývá nejtěžší při maligních paraproteinemiích a je způsoben přítomností patologické bílkoviny, která dosahuje vysoké koncentrace a nemá fyziologické vlastnosti. Zřídka vzniká při paraproteinemii v případě jiných gamapatií (1,5,11) anebo dalších chorob – kryoglobuline-

účinku kortikoidů. Rozhodně je však třeba dalších poznatků o interakci chemotaktických cytokinů, povrchových adhezních molekul a vývoj specifických farmak inhibujících interakci blastů s endoteliální výstelkou (14,15).

b) Intrakraniální iradiace: někteří autoři ji doporučují vzhledem ke snížení nebezpečí neurologických komplikací. Přesná data o jejím významu však chybí a může být spojena s komplikacemi. Proto není příliš používána (14).

### Literatura

1. Bláha M. Hyperviscosity syndrome in malignant paraproteinemias. In: Sakalová A, eds. Multiple myeloma and paraproteinemias. Bratislava: Slovak Academic Press, 1999:121-5.
2. Bláha M, Malý J, Bláha V, Jebavý L, Skořepová M, Žák P. Plazmaferéza a specifitější léčebné modifikace, imunoabsorpce. In: Malý J, eds. Trombóza a hemostáza. Hradec Králové: HK Credit, 2001:62-70.
3. Borberg H, Brunner R, Tauchert M, Widder R. The current state of extracorporeal haemotherapy. Transfusion Apher Sci 2001;24:57-64.
4. Burton-Opitz R. Vergleich der Viscosität des normalen Blutes mit der Viscosität des Oxalatblutes, des defibrierten Blutes und des Bluteserums bei verschiedener Temperatur. Arch Ges Physiol 1900;81:464-8.
5. Gatterman N, Schneider W. Leukostase-Syndrom. Dtsch Med Wschr 1993;116:1399-1404.
6. Chien S, Schmid-Schönbein W, Sung K-L, Schnalzer PL, Skalak R. Viscoelastic properties of leukocytes. In: Meiselman HJ et al., eds. White Cell Mechanics. Basic Science and Clinical Aspects. New York:A.R. Liss, 1984:271.
7. Choo-Kang LR, Jones DM, Fehr JJ, Eskenazi AE, Toretzky JA. Cerebral edema and priapism in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia. Ped Emerg Care 1999;15:110-2.
8. Lichtman MA, Rowe MJ. Hyperleukocytic leukemia. Rheological and clinical feature and management. Bailier's Clin Hematol 1987;1:725-46.
9. Kaminsky DA, Hurwitz CG and Olmstead JJ. Pulmonary leukostasis mimicking pulmonary embolism. Leuk Res 2000;24:175-8.
10. Sakalová A, Bláha M, Tichý M, Zadák Z. Treatment of renal insufficiency. In: Sakalová A, eds. Multiple myeloma and paraproteinemias. Bratislava: Slovak Academic Press, 1995:136.
11. Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenström's macroglobulinaemia by plasmapheresis. N Engl J Med 1960;60:574-6.
12. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by meoloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic dissemination. Blood 2001;97:2121-9.
13. Szyper-Kravitz M, Strahilevitz J, Oren V, Lahav M. Pulmonary leukostasis: role of perfusion lung scan in diagnosis and follow up. Am. J. Hematol. 2001;67:136-8.
14. Porcu P, Cripe LD, Ng EW et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, Clinical Presentation and management. Leuk Lymphoma 2000;00:1-18.
15. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissel M. Leukocytoreduction for acute leukemia. Ther Apheresis 2002;6:15-23.
16. Woloskie S, Armelagos H, Meade JM, Haas D. Leukodepletion for acute lymphocytic leukemia in three-week-old infant. J Clin Apher 2001;16:31-2.
17. Würthner JU, Köhler G, Behringer D, Lindemann A, Mertelsmann R, Lübert M. Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis: a clinicopathologic report of for cases. Cancer 1999;85:368-74.

*Prof. MUDr. Milan Bláha, CSc.,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
II. interní klinika, OKH,  
Sokolská 408,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: blaha@fnhk.cz*

mie, hyperfibrinogenemie, enormního zvýšení krevních buněk (což je některými autory nazýváno „sekundární hyperviskozitou“ - 10).

### Patogeneze syndromu zvýšené viskozity

Pro průtok krve cévou platí především fyzikální zákony. Průtok tekutiny (např. krve) trubici (např. cévou) se řídí Poiseuilleovým vztahem:

$$Q = \frac{\Delta P r^4 \pi}{L \eta}$$

kde  $Q$  = průtok tekutiny,  $\Delta P$  = tlakový gradient,  $r$  = poloměr trubice,  $L$  = její délka a  $\eta$  = viskozita tekutiny.

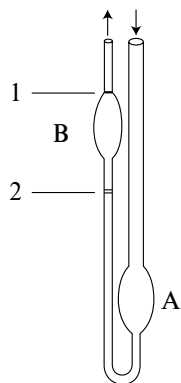
Z tohoto vztahu plyne zvláště velký význam průřezu cévy - průtok klesá se čtvrtou mocninou zmenšujícího se poloměru cévy. Viskozita ovlivňuje průtok lineárně, nepřímo úměrně. Viskozita krve je ovlivňována řadou faktorů. Jde především o množství a kvalitu krevních proteinů. Významné jsou i vlastnosti erytrocytů (jejich interakce s proteiny, schopnost agregovat, elasticita - mění se např. při hemoglobinopatiích). Nejde jen o kvalitu krevních tělísek, záleží i na počtu erytrocytů (viskozita krve stoupá při polycytemii), leukocytů či trombocytů.

Viskozita byla původně měřena Ostwaldovým viskozimetrem (obr. 1). Na jeho principu lze dobře vysvětlit způsob měření, který je ovšem v současné době prováděn elektronickými měřidly (viskozimetry).

Přístroj je nutno předně kalibrovat. Nejprve je nutno naplnit výduť „A“ až po její horní okraj destilovanou vodou. Odsáváním se přemístí tekutina až ke značce „1“ nad výduť „B“. Pak necháme vodu přetékat gravitační silou zpět a stopkami změříme čas, za kdy proteče od značky „1“ ke značce „2“. Viskozitu séra obvykle vyjadřujeme jako relativní - vyjádřenou ve vztahu ke standardní tekutině, např. destilované vodě nebo fyziologickému roztoku. Měřit je nutno za standardní teploty (obvykle 37 °C) a atmosférického tlaku. Relativní viskozita séra ( $\eta_{rel}$  37 °) je potom vyjádřena vztahem:

$$\eta_{rel} = \frac{\text{doba průtoku séra}}{\text{doba průtoku vody}}$$

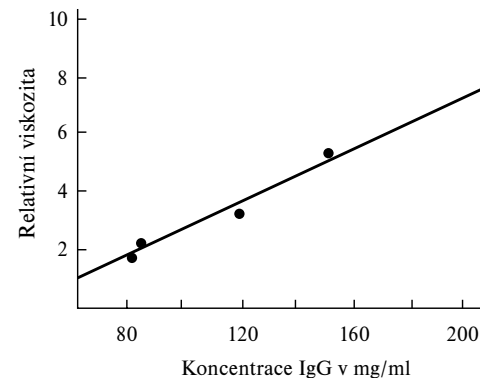
Moderní přístroje k měření viskozity jsou upraveny tak, že pracují rychle, často poloautomaticky nebo automaticky, s malým množstvím měřené tekutiny. Normální viskozita (relativní viskozita měřená při 37 °C) se liší podle typu přístroje (princip měření může být odlišný). Ritzmann a Daniels (9) např. udávají jako normální hodnoty 1,6-2,0 relativních jednotek. V naší laboratoři je používán pro měření viskozity plazmy přístroj Haake DCT, kde je způsob měření elektronický a norma je 1,8-2,3 mikro-Pascalu.



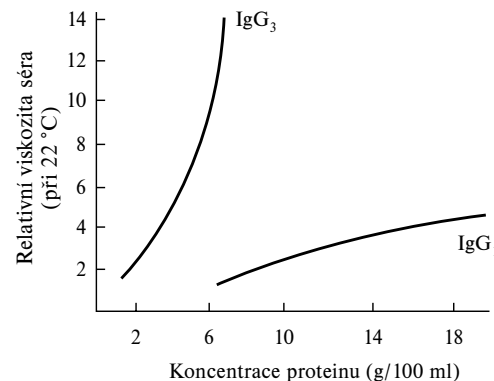
Obr. 1: Viskozimetr.

### Význam kvality krevních bílkovin

Je pochopitelné, že viskozita krve stoupá většinou přibližně lineárně s tím, jak se zvyšuje koncentrace daného krevního proteinu (viz obr. 2, oddíl A), i když zcela lineárně ne (10). V lidské patologii je však velmi významná především kvalita bílkoviny. Jestliže v krvi stoupá hladina imunoglobulinu IgG podtřídy 3, stačí mnohem menší koncentrace, aby vznikl syndrom hyperviskozity (viz obr. 2, oddíl B). Rozdíl ve viskozitě je v tomto případě způsoben především schopností imunoglobulinu IgG<sub>3</sub> agregovat a polymerovat (2). Mc Kenzie a spol. (8) se domnívají, že v případě myelomu IgG závisí vznik syndromu hyperviskozity zejména na třech faktorech:



Obr. 2: upraveno dle (2) a (8), oddíl A: Relativní viskozita při různých koncentracích paraproteinu IgG.



Obr. 2: oddíl B: Relativní viskozita při různých koncentracích paraproteinu IgG<sub>1</sub> a IgG<sub>3</sub>.

- na schopnosti proteinu agregovat a polymerovat,
- na přítomnost velkého množství patologického proteinu a
- na tvaru molekuly proteinu.

Ke zvýšení viskozity dochází především tam, kde je molekula patologického proteinu asymetrická a lineární; sférické molekuly proteinů mají menší schopnost zvyšovat viskozitu.

Bylo zjištěno, že přítomnost paraproteinu, který působí syndrom hyperviskozity, vede signifikantně častěji ke kryoprecipitaci nebo gelifikaci při nízké teplotě; někdy vzniká i spontánní krystalizace paraproteinu (2,9).

### Výskyt syndromu hyperviskozity

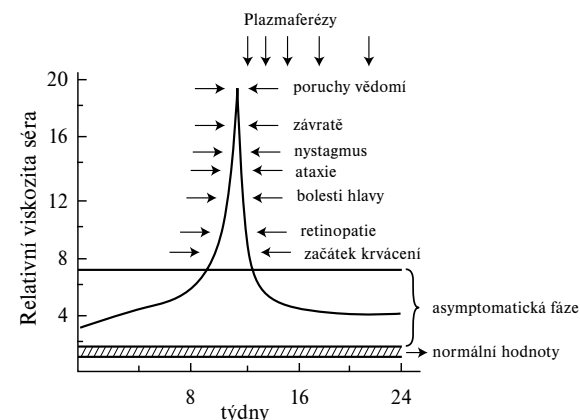
Všeobecně se udává, že syndrom hyperviskozity je v případě paraproteinemie nejčastější při Waldenströmově makroglobulinemii, kde se vyskytuje v 33-72 % (2). Není dobře známo, proč se údaje v literatuře tak liší - např. Kyrtonis a spol. (2001) udávají výskyt v 12 % (7), Garcia-Sanz a spol. r. 2001 (v relativně velké sestavě 217 nemocných) v 31 % (6). Při Waldenströmově makroglobulinemii je vzrůst viskozity způsoben velkou asymetrickou molekulou makroglobulinu IgM. V případě mnohočetného myelomu je zvýšená viskozita mnohem vzácnější: tvoří 6-8 % nemocných (2,4).

Věk a pohlaví pacientů se neliší od vztahů známých při výskytu myelomu multiplex nebo Waldenströmovy makroglobulinemie. Není významný vztah syndromu hyperviskozity a výskytu řetězců kappa nebo lambda. Zvýšená viskozita se při myelomu vyskytuje relativně častěji, pokud jde o myelom IgA. Při myelomu s paraproteinem IgG je nejčastěji zvýšená viskozita, jde-li o podtřídě 3. V obou případech je výskyt syndromu hyperviskozity podmíněn zvýšenou schopností imunoglobulinu IgA či IgG<sub>3</sub> polymerovat (vytvářet dimery, trimery a dokonce tetramery) a také zvláštním tvarem molekuly (8,10).

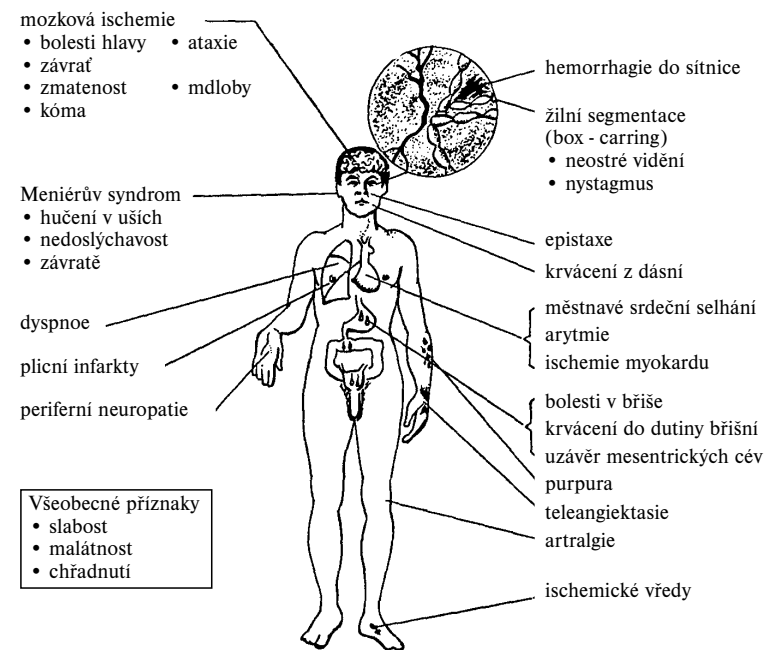
### Klinická symptomatologie syndromu hyperviskozity

#### Klinické příznaky a jejich význam

Jestliže stoupá viskozita krve, vzniknou příznaky až po překročení jisté *prahové hodnoty*. Jestliže je stav zvládnut léčbou (plazmaferézou), pak příznaky opět vymizí, jakmile viskozita krve poklesne pod prahovou hodnotu. Všeobecně se uznává, že tato prahová hodnota existuje, ale její výše je různými autory udávána různě. Kromě toho se liší od nemocného k nemocnému, někdy i značně; obvykle leží mezi 4-10 jednotkami relativní viskozity. U jednoho pacienta je však prahová hodnota velmi stálá (2). Obvykle nevnikají příznaky do hodnot 6-7 j. relativní viskozity při 37 °C. Obvyklý vývoj symptomů při stoupající viskozitě a jejich mizení po úspěšné léčbě plazmaferézou ukazuje obr. 3. Situace je komplikována tím, že příznaky hyperviskozity jsou ovlivněny dalšími faktory, jako je trombocytopenie, zvýšený objem plazmy, retence tekutin, porucha konverze fibrinogenu na fibrin, event. současná arterioskleróza mozkových cév, přítomnost kryoproteinu apod. (2,3). Uvedené změny mohou samy o sobě působit příznaky podobné jako při syndromu hyperviskozity.



Obr. 3: Vývoj klinických příznaků při syndromu hyperviskozity (popis - viz text).



Obr. 4: Poruchy zdraví vznikající při zvýšené viskozitě séra (podle - 2).

Jako při některých jiných chorobách je i zde možno říci, že existují *cílové orgány*, kde se projevuje maximum symptomů. Příznaky, které mohou vznikat, jsou schematicky znázorněny na obr. 4, s přihlédnutím k postižení cílových orgánů. Většina příznaků je přímo nebo nepřímo podmíněna poruchami krevního oběhu nebo zásobením kyslíkem, ale úlohu tu mají další faktory.

*Postižení centrální nervové soustavy* je způsobeno především poruchou průtoku krve cévami v pia mater a precipitací proteinu ve Virchowových-Robinových prostorách, což může nakonec vést až k poruchám vědomí a ke coma paraproteinemicum s následnou smrtí (9).

*Poruchy ledvin* jsou způsobeny interferencí se směnnými mechanismy a nedostatkem kyslíku pro transport iontů, zvláště sodíku. Jsou provázány zvýšením hladiny nebilkovinného dusíku (2).

*Hemorragické projevy* mají složitou patogenézi. Byly zjištěny změny cévní stěny, poškození cévních endotelií a koagulační poruchy (přítomnost antitrombinové aktivity, snížená aktivita f. VIII, poruchy konverze fibrinogenu na fibrin - 2,3); řada změn je však ještě nejasných. Komplex změn vede k hemorragické diatéze s krvácením do gastrointestinálního traktu, krvácením z dásní, epistaxí a kožní purpurou.

*Srdce* je rovněž těžce postiženo. Na EKG jsou známky ischemie a někdy vznikají arytmie. Může dojít k městnavému srdečnímu selhání, neboť je snížena srdeční inotropie, minutový objem, ale srdeční práce je zvýšena (2,9).

### Diagnostika syndromu zvýšené viskozity

Některé symptomy jsou zřejmé a nebyvají přehlédnuty (např. krvácení, kožní purpura nebo hluchota), po jiných je třeba cíleně pátrat. Jde zvláště o postižení očního pozadí, kde můžeme najít na žilách segmentaci a krvácení do sítnice; málo nápadná může být i ataxie, nystagmus, periferní neuropatie.

*Nejčastější příznaky* jsou :

- hemorragická diatéza,
- oční poruchy,
- neurologické příznaky, poruchy sluchu a vestibulární symptomatologie.

Podle Coppella (4) je nutno na syndrom hyperviskozity myslet především při uvedených symptomech. Při očních poruchách, jako jsou jinak nevysvětlené poruchy vize a segmentace cév na očním pozadí, je třeba je pokládat tak dlouho za projevy hyperviskozity, dokud není prokázán opak (4).

*Podezření* na syndrom hyperviskozity lze získat odebráním anamnézy a fyzikálním vyšetřením.

*Potvrzení diagnózy* přináší viskozimetrie.

Syndrom hyperviskozity bývá často přehlédnut i při zřejmých příznacích a viskozimetrie není provedena, ačkoli je to vyšetření rychlé, nenáročné a vede k doporučení terapie, jež přináší nemocným úlevu a někdy záchranu života. Všechny příznaky nejsou u každého nemocného vyjádřeny. Přesto může dojít k fatálnímu zakončení, není-li správná léčba zahájena včas.

*Na syndrom hyperviskozity se má myslet při každém:*

- nevysvětlitelném kómatu,
- jinak neobjasněných neurologických poruchách,
- krvácivých projevech (zvláště s výše uvedeným nálezem na očním pozadí).

Samozřejmě je nutno pátrat po základní chorobě, avšak v případě nebezpečí z prodlení se nemá ztrácet čas diagnostickými postupy, jež trvají dlouho, a zahájit léčbu hyperviskozity. Je vhodné všimnout si i sdělení ošetřujícího personálu nebo laboratorě o obtížích s počítáním krvinek, krevních destiček nebo měřením hemoglobinu a hematokritu, gelifikaci séra v chladu atd.

Viskozimetrie by měla být indikovaným vyšetřením před operací u lidí, kteří trpí monoklonální gamapatií.

### Léčba syndromu hyperviskozity

#### *Základní teoretické předpoklady přístupu k léčbě a její provedení*

Rozhodující význam má pro nemocného rychlé snížení viskozity. Má být tím časnější a rychlejší, čím je stav nemocného hrozivější. Snížení viskozity krve lze docílit *plazmaferézou*, která je obecně pokládána za „specifickou terapii“ syndromu hyperviskozity per se. Je tomu tak proto, že příčinou hyperviskozity je patologické složení plazmy, které se po plazmaferéze normalizuje. Základní choroba (např. maligní paraproteinemie) tím ovšem řešena není.

Jde o odnětí plné krve, ze které se oddělí a odejme plazma, a erythrocyty se vrátí nemocnému. Účelem celého postupu je snížit koncentraci patologického proteinu v cirkulaci, neboť ten je příčinou vzestupu viskozity. Poločas obnovy paraproteinu však je krátký. Má následovat *cytostatická léčba* základní choroby s pokusem o snížení produkce patologického proteinu, a to i u nemocných, kteří předtím již na chemoterapii nereagovali. Po úspěšné plazmaferéze se může citlivost na cytostatika zlepšit.

Zpočátku musí být terapie energická. Pokud by se užívalo klasické, starší metodiky s využitím centrifugace běžnými odstředivkami, odebírá se první den 0,5-1,0 l plazmy, pak 0,25-0,5 l denně podle stavu nemocného po 1-2 týdny. Potom se frekvence odběrů snižuje podle potřeby (např. 2 - 4x týdně po 0,25 - 0,5 l). Pomocí separátorů krevních buněk lze provést mnohem větší plazmaferézu, takže je možno frekvenci výkonů od začátku snížit. Přístrojová plazmaferéza je o tolik výhodnější, že se ve vyspělých zemích používá v těchto případech výhradně.

#### *Výsledky léčby*

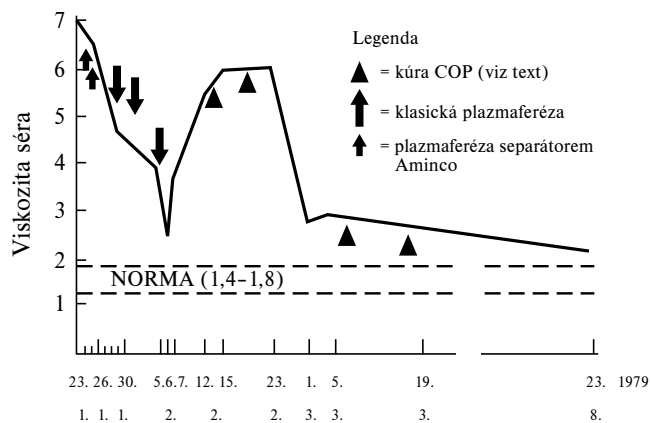
Odpověď na léčbu plazmaferézou bývá rychlá a překvapujícím způsobem dobrá. K poklesu viskozity dochází pravidelně. Nemocný se probere z kómatu během několika málo hodin, anebo se zastaví krvácení a mizí i další symptomy. Udává se, že počáteční efekt plazmaferézy je rychlejší v případě nemocných Waldenströmovou makroglobulinemii než při myelomu. 80 % imunoglobulinu IgM je uloženo intravaskulárně, a lze ho proto rychleji odstranit. Imunoglobulin IgG je naproti tomu distribuován jak extravaskulárně, tak intravaskulárně (2,9). Příklad úspěšné léčby je na obr. 5. Na ose x jsou časové údaje (datum od 23.1. do 23.8.). Pacient byl přijat se syndromem hyperviskozity (7 j. - viz osa y) při myelomu IgG. Pokus o tzv. klasickou nebo „ruční“ plazmaferézu



(viz výše), kdy bylo odebráno dvakrát 500 ml plazmy, nebyl příliš efektivní. Tři přístrojové plazmaferézy s výměnou vždy 1 objemu tělesné plazmy vedly k rychlému a podstatnému poklesu viskozity na 2,4 j. Následoval ovšem relativně rychlý vzestup, který byl zastaven dvěma kúrami kombinované cytostatické léčby COP (cyklofosamid, onkovin a procarbazin), a následoval dlouhodobý pokles viskozity i množství paraproteinu.

Plazmaferézou lze udržet dobrý stav pacienta někdy i po dlouhou dobu. Ritzman a Daniels (7) již před léty popsali případ nemocného, kdy při monoklonální gamapatii IgM<sub>kappa</sub> prováděli opakovaně plazmaferézu po dobu 6 let a odebrali 300 l krve, z toho 150 l plazmy, 3,5 kg albuminu a 15 kg monoklonálního paraproteinu, a stav nemocného tak udržovali dobrý. Dnešní zásada je zcela jiná: výměnná plazmaferéza slouží ke zvládnutí akutního stavu (např. coma paraproteinemicum) a bezprostředně následuje účinná léčba k zábraně opětné tvorby paraproteinu (kombinace cytostatik). Obr. 5 z našeho archivu tento pokrok dokumentuje. Základní zásady na obrázku dokumentované terapie však platí a je poučný v několika směrech: ukazuje účinnost výměny plazmy, která je tím efektivnější, čím více plazmy je odebráno – jestliže srovnáme první dvě „klasické“ plazmaferézy s pozdějšími třemi přístrojovými, separátorovými: nemocný tedy musí být včas dopraven na specializované středisko s možností přístrojové výměny plazmy, nemá cenu zdržovat se starší metodou odběrů malých množství plazmy klasickou centrifugací; dále obrázek dokumentuje relativně rychlou tvorbu paraproteinu u maligního myelomu, která však může být na poměrně dlouhou dobu zvládnuta příslušnou chemoterapií.

Nedořešená je dosud otázka preventivní léčby. Někteří autoři se domnívají, že je třeba léčbu plazmaferézou začít i v případech, kdy je viskozita při monoklonální gamapatii zvýšena jen relativně málo (4 – 6 relativních jednotek), ale přesto jsou vyjádřeny příznaky, které bývají přítomny při syndromu hyperviskozity (2).



Obr. 5: Viskozita nemocného během léčby – popis viz text.

## Literatura

- Amati F, Canellini G, Beris P. Polyclonal hypergammaglobulinaemia with hyperviscosity syndrome. Br J Haematol 2002;116:2.
- Bláha M. Hyperviscosity syndrome in malignant paraproteinemias. In: Sakalová A, eds. Multiple myeloma and paraproteinemias. Bratislava: Slovak Academic Press, 1999:121–5.
- Carroll S, Cooke CB, Butterly RJ. Plasma viscosity, fibrinogen and the metabolic syndrome: effect of obesity and cardiorespiratory fitness. Blood Coag Fibrinol 2000;11:71–8.
- Coppell J. Consider “hyperviscosity syndrome” in unexplained breathlessness. Acta Haematol 2000;104:52–3.
- Drew MJ. Plasmapheresis in the dysproteinemias. Ther Apheresis 2002;6:45–52.
- Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, de Coca AG, Petit J. Waldenström macroglobulinemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. Br J Haematol 2001;115:575–82.
- Kyrtonis MC, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantris MP, Kontopidou FN, Dimopoulou MN. Waldenström’s macroglobulinemia: clinical course and prognostic factors in 60 patients – experience from single hematology unit. Ann Hematol 2001;80:722–7.
- Mac Kenzie MR, Fudenberg HH, O’Reilly AO. The hyperviscosity syndrome. I. In IgG myeloma. The role of protein concentration and molecular shape. J Clin Investig 1970;49:15–20.
- Ritzmann SE, Daniels JC. Serum protein abnormalities. Boston: Little, Brown and Co., 1975:550.
- Tichý M. Viscosity of paraproteinemic sera. Acta Med (Hradec Králové) 1996;39:41–3.
- Zakzook SI, Yunus MB, Mulconrey DS. Hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis with Felty’s syndrome. Clin Rheumatol 2002;2:182–5.

**Prof. MUDr. Milan Bláha, CSc.,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
II. interní klinika, OKH,  
Sokolská 408,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: blaha@fnhk.cz**

## PERKUTÁNNÍ EMBOLOTERAPIE PRO ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ HEMOPTÝZU

Autoři retrospektivně zhodnotili výsledky perkutánní emboloterapie u 16 nemocných s život ohrožující hemoptýzou. Šlo převážně o pacienty s posttuberkulózními bronchiektáziemi. Emboloterapie byla prováděna cestou a. femoralis pomocí 250–750 µm velkými částicemi polyvinyl alkoholu. Bezprostřední úspěch procedury v zástavě krvácení byl u všech nemocných. Nejzávažnější komplikací byla 1x přechodná paraparéza s úplnou úzdravou. Tři nemocní měli později malé hemoptýzy, léčené úspěšně konzervativně. U 1 nemocného s významnou rekurující hemoptýzou byla úspěšná radioterapie, u 1 pacienta bylo nutné provést lobektomii. Autoři pokládají perkutánní emboloterapii za užitečnou metodu v léčbě život ohrožující hemoptýzy, zejména u pacientů, kde chirurgická léčba je spojena s vysokým rizikem pro těžké plicní onemocnění s poruchou plicních funkcí.

Wong MJ et al. Chest 2002;121:95–102.

*B. Král*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2002;47(5–6):161–167

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

## RHEOLOGICKÉ PORUCHY V ONKOLOGII ČÁST III: TERAPEUTICKÁ PLAZMAFERÉZA A JEJÍ UPLATNĚNÍ V ONKOLOGII

*Milan Bláha*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika – oddělení klinické hematologie

### **Summary: Therapeutic plasmapheresis and its use in oncology.**

Therapeutic plasmapheresis is used in situations where pathologically active and removable substances are circulating in blood. Currently blood-cell separators are used for plasma-exchange. The indications to the therapy are worked out by WAA (World Apheresis Association) and are discussed together with contraindications and side-effects in this review. Improved methods will be applied for removing specific pathogenic substances in the future.

---

**Key words:** Therapeutic plasmapheresis; Plasma-exchange

---

**Souhrn:** Terapeutická plazmaferéza má uplatnění v onkologii, pokud plazma obsahuje patologické příměsi, které lze odstranit a léčit chorobu. V současné medicíně se používá výměna plazmy prováděná separátory krevních tělísek. Indikace stanovuje WAA (World Apheresis Association) a jsou spolu s kontraindikacemi a vedlejšími účinky rozloženy ve stati. Budoucnost patří zdokonaleným metodikám, které zajistí specifické odstranění patogenetických substancí.

Terapeutická plazmaferéza je v onkologii prováděna v případech, že plazma obsahuje patologické příměsi, které lze odejmout. V možnostech dnešní medicíny je odejmout:

- Celou plazmu – výkon bývá nazýván buď prostě a méně přesně plazmaferéza, nebo lépe výměna plazmy (plasma exchange), protože při odnětí velkého množství plazmy musí být prováděna její náhrada (náhradní krystaloidní nebo koloidní roztoky).
- Odejmout lze i selektivně jen některé součásti plazmy. K tomu se využívá možnosti fyzikálních, chemických nebo imunologicky založených metodik. Oddělená plazma (plazmaferuze) nebo přímo krev (hemoperfuze) je proháněna filtry nebo speciál-

ními kolonami, které obsahují pevně vázané sorbenty nebo ligandy vážící patologické součásti plazmy: různé antigeny, protilátky, cirkulující imunokomplexy (CIC). Existují i relativně značně selektivní metodiky. Příkladem je imunoadsorpční kolona obsahující ovčí protilátky, které vážou lidský imunoglobulin IgG, IgA, IgM, nebo jejich fragmenty a CIC. V onkologii lze využít odstraňování kryoglobulinu využitím chladu (kryoprecipitace).

### Technické problémy hemaferézy

Hemaferetická střediska využívají separátorů krevních tělísek, které pracují buď na principu centrifugace, nebo filtrace.

a) **Centrifugace:** při ní se využívá odlišné specifické hmotnosti jednotlivých součástí krve. V rotující hlavici nebo prstenci se na zevním okraji shromažďují erytrocyty, směrem k centru granulocyty, lymfocyty, trombocyty a nejnvnitřnější vrstvu tvoří plazma. Dnešní přístroje pracují buď intermitentně, nebo kontinuálním způsobem průtoku.

Přístroje s **intermitentním průtokem (firmy Haemonetics):** krev je odsáta do nádoby (zvonu), odděleny jednotlivé (žádané) krevní komponenty a zbytek vrácen do venózního oběhu. Tyto cykly lze opakovat, aby bylo možno získat požadované množství odebraných elementů nebo plazmy. Výhodou je jednoduchá činnost a možnost jednoho venózního přístupu. Nevýhodou je relativně pomalejší činnost, relativně velký objem krve, která je střídavě celkem rychle odbírána mimo tělo a vracena, a při odběru trombocytů poměrně vyšší obsah leukocytů v destičkovém koncentrátu.

**Přístroje s kontinuálním průtokem (Baxter CS 3000+, Cobe Spectra, Dideco, Baxter - Amicus, Fresenius ASD4):** využívají trvalého průtoku krve. Odběr je prováděn z periferní žíly, krev protéká přístrojem, kontinuálně jsou oddělovány její součásti, žádané jímány a zbytek vrácen do jiné periferní žíly. Výhodou je rychlá činnost, malý extrakorporální objem a malé kolísání extrakorporálního objemu. Nevýhodou jsou dva žilní přístupy.

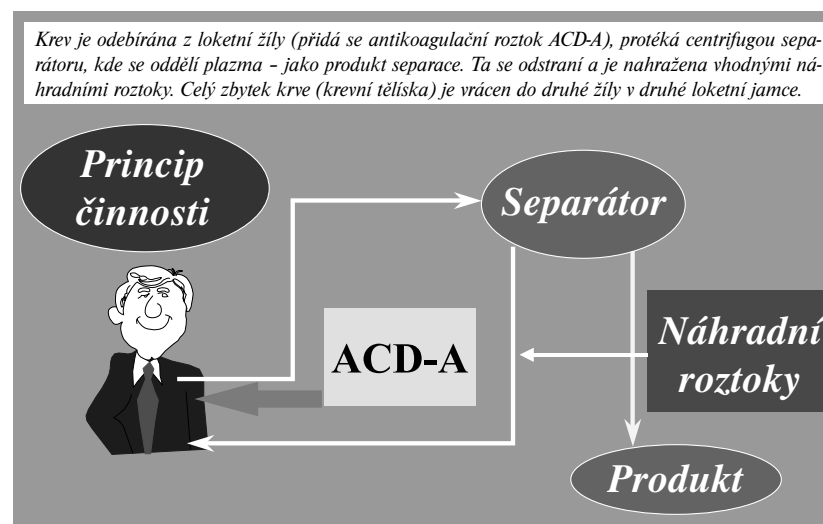
b) **Využití membránové filtrace:** plazmu lze oddělit od buněčných komponent krve také filtrací. Používá se zpravidla membrána polykarbonátová nebo diacetátcelulóza. Výhodou je jednoduchý princip, malý extrakorporální objem krve. Nevýhodou je teoretická možnost zvětšení průduchů (protržení), poškození buněk nebo aktivace komplementu. Používají se i přístroje, kde je kombinována centrifugace a filtrace.

### Patofyziologické předpoklady terapeutické plazmaferézy

Základními předpoklady pro úspěšnou léčbu jsou:

- Existence známé nebo předpokládané patologické součásti plazmy.
- Možnost odebrat tolik této substance, že její kvantita podstatně poklesne (není rychlé obnovení její hladiny).

Množství plazmy, které je nutno odebrat, frekvenci výkonů, eventuálně další, lze určit na základě vzorců nebo předchozích zkušeností s léčbou. Provedení účinných výkonů je bezpečné (zejména při těžkých stavech a velkých objemech zpracovávané plazmy) jen



Obr. 1: Princip centrifugační separace.



Obr. 2: Separátor Cobe-Spectra se založeným systémem hadic a vaky při plazmaferéze.

v rukou specializovaných pracovišť s týmem zkušených pracovníků, kteří mají teoretické i praktické znalosti při léčbě a obsluze dnešní složité přístrojové techniky a mají zkušenost s prevencí a léčbou vedlejších reakcí, které mohou být těžké až smrtelné.

### Technické problémy léčby

- a) **Náhradní roztoky:** při odběru většího množství plazmy je rozhodující kvantita a kvalita použitých náhradních roztoků. Při menším množství odebrané plazmy stačí náhrada krystaloidy nebo směsí krystaloidů s koloidy, při velké plazmaferéze je nutná náhrada koloidy. Některé choroby vyžadují náhradu plazmou (trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom).
- b) **Žilní přístup:** náležitý přítok a odtok krve je základní nezbytnou podmínkou procedur. Používáme obvykle žily na předloktí nebo v kubitální jamce. Nutné jsou speciální jehly (pro odběr obvykle 16G, pro návrat krve 18 G). Není-li stav žil na horních končetinách dobrý, využívá se punkce v. subclavia nebo femoralis a speciální (dvoucestné) katetry. Při nutnosti opakovaných procedur zavádějí se i A-V shunty podobně jako při hemodialýze. To je ovšem spojeno s možností komplikací a je pro nemocného méně příjemné.
- c) **Antikoagulační:** používán je heparin, častěji ACD, někdy kombinace těchto antikoagulačních roztoků. Existují přesné směrnice pro jejich dávkování a je možnost vedlejších reakcí (5).

### Indikace k terapeutické plazmaferéze

Tento problém je do současné doby poněkud kontroverzní. Začátek éry přístrojových plazmaferéz, kdy byla po prvé možná hladká výměna velkého množství plazmy, byl spojen s entuziasmem. Plazmaferéza byla přezkoušena u více jak 100 chorob. Jen některé indikace jsou však jistě účinné, jiné méně, anebo pravděpodobně jen výjimečně účinné, nebo dokonce neúčinné. Existují však indikace, kdy je plazmaferéza označována přímo jako život zachraňující nebo esenciální, a to především v onkologii – např. při hyperviskózním syndromu, který dospěl do krize, ale i jinde – např. při myelomové ledvině, chorobě lehkých řetězců aj. (6). V současné době jsou většinou považovány za racionální závěry (guide-lines) ASFA (American Society for Apheresis) a AABB (American Association of Blood Banks) z r. 1993 (4). Praktické vymezení indikací pro plazmaferézu uvádějí G. Rocková a B. Clark (platí jako guide-lines pro plazmaferézu pro Kanadu), rovněž v r. 2000 (6) – viz tab. 1. Dělí indikace do tří skupin (účinné, nejasné nebo studované a neúčinné).

### Kontraindikace terapeutické plazmaferézy

Za kontraindikace (zpravidla relativní) lze považovat dle Bougeta a spol. (2) i podle vlastních zkušeností:

- Těžké přidružené choroby (pokročilá stadia tumorů, krevních chorob, těžké ledvinové nebo jaterní choroby).

**Tab. 1:** Indikace k plazmaferéze (Guide-lines kanadského Červeného kříže, 2000, upraveno dle Rockové a Clarka – 6).

<b>Choroby s prokázanou účinností plazmaferézy</b>
Akutní syndrom Quillain Barré
Trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom
Syndrom hyperviskozity
Myelomová ledvina (choroba lehkých řetězců)
Periferní neuropatie při paraproteinemii
Myasthenia gravis (akutní exacerbace nebo před thymektomií)
Eatonův-Lambertův syndrom
Inhibitory koagulačních faktorů
Posttransfuzní purpura
Refsumsova choroba
Autoimunní hemolytická anémie (s chladovými protilátkami)
Symptomatická kryoglobulinemie
Pemphigus vulgaris
Otravy nedialyzovatelnými toxiny vázanými na proteiny
Syndrom leukostázy (u leukemii)
Srpkovitá anémie – akutní hrudní syndrom, rezistentní priapismus, mozkové příhody (výměna erytrocytů)
Těžká symptomatická trombocytóza (trombocytferéza)

<b>Choroby s nejasnou úlohou plazmaferézy</b>
Chronické zánětlivé demyelinizující polyneuropatie
Systémový lupus erythematoses
Systémová vasculitis (mimo SLE)
Familiární hypercholesterolemie
Těžká Rh senzitivizace v těhotenství
Autoimunní trombocytopenie
Periferní neuropatie při získaném syndromu deficitu protilátek

<b>Choroby bez prokázané účinnosti terapeutické aferézy</b>
Reumatoidní arthritida
Idiopatická rychle progredující glomerulonefritida
Sclerosis multiplex
Rejekce renálního transplantátu
Polymyositis, dermatomyositis
Amyotrofická laterální skleróza
Fulminantní selhání jater
Schizofrenie

- Nevládnutelné a progredující infekce.
- Závažné poruchy hemostázy (je nutné pokusit se o korekci před výkonem).
- Nestabilní závažné kardiovaskulární choroby (indikovat až po nutné stabilizaci).

**Tab. 2:** Výskyt vedlejších reakcí (komentář - viz text).

Časné reakce		TYP VEDLEJŠÍ REAKCE	Počet
		Cévního původu	1. Nutná katetrizace velké žíly
2. Nutné zhotovení arterio-venózního shuntu	1		
3. Spasmus věny	4		
4. Hematomy v místě vpichu	1		
5. Zcela nezdařený odběr	16		
6. Gangrény	0		
7. Centrálně nervové příhody (embolie)	0		
8. Perforace velkých žil	1		
9. Infekce z míst vpichu (až sepse)	0		
Kardio- vasku- lární	1. Přejídná slabost, nevolnost, únava, bolesti na hrudi	2	
	2. Hypotenze	12	
	3. Krátkodobá vazovagální reakce až mdloba	3	
	4. Nadměrné zatížení tekutinou	0	
	5. Arytmie	0	
Vliv náhrad. roztoků	1. Citrátová toxicita: a) obličejové parestezie	5	
	b) pocit svalového napětí	2	
	2. Plazma: a) alergické reakce	0	
	b) hepatitis	0	
	3. Albumin nebo roztoky bílkovin	0	
4. Jiné roztoky: pyrogeny (horečka)	2		
Další reakce	1. Celkové příznaky (nevolnost, nauzea, neuroveg. labilita, třesavka, teplota, cephalia)	37	
	2. Hypokalemie	0	
	3. Hemolýza	0	
	4. Snížení hladiny léku (epilep. záchvaty, zhoršení myasthenie)	0	
	5. Vzduchová embolie	0	
	6. Hypovolemie	1	
	7. Alergické reakce nejasného původu (svědění kůže, vyrážky)	4	
	8. Astmatický záchvat	1	
	9. Obtíže ze ztrnulé polohy při výkonu	0	
Pozdní reakce	1. Krvácení anebo trombózy	0	
	2. Bakteriální a virové infekce	0	
	3. Imunologické poruchy	0	

## Vedlejší reakce a komplikace výměnné plazmaferézy

Moderní přístroje jsou již dokonalé, takže množství extrakorporálně cirkulující krve je u dospělého zanedbatelně malé (do 200 ml). Ztráta erytrocytů (kolem 30 ml) je rovněž malá, množství trombocytů poklesne po výměně plazmy asi o 25-30 %. Zpravidla není nutné hradit ani ztrátu koagulačních faktorů (upraví se za 3-4 hod.), anebo imunoglobulinů, komplementu atd. Ani mechanické poškození erytrocytů (časté při dřívějších, méně dokonalých aparátech) spojené s hemolýzou obvykle nenastává (3). Stejně tak technické poruchy, které by ohrožovaly pacienta, jsou výjimečné. Přesto mohou nastat závažné reakce. Jejich možný výčet včetně faktického výskytu při našich vyhodnocených 2000 výkonech je uveden v tab. 2.

Z uvedené tabulky lze uzavřít:

- Z technických komplikací jsou nejčastější nezdařené odběry pro špatný stav periferních žil a nutnost katetrizovat velkou žílu.
- Z oběhových reakcí je nejčastější krátkodobá, ne příliš závažná hypotenze.
- Z dalších reakcí jsou to citrátová toxicita (obvykle jen parestezie kolem úst) a absolutně nejčastější jsou příznaky neurovegetativní lability jako nevolnost, nauzea, jen někdy alergické reakce spojené s třesavkou nebo vzestupem teploty.

Závěrem lze shrnout, že léčebná plazmaferéza získala svoje pevné místo v terapii řady chorob, v dalších indikacích je ještě její význam vymezován. Rozhodně nezastupitelný význam má v onkologii, zejména hematologické, a v hematologii vůbec - jak je vidět z uvedeného přehledu Rockové a Clarka (6), patří choroby těchto oborů mezi nemoci s předními indikacemi k výměně plazmy. Budoucnost patří selektivním metodikám, které budou moci zachytit z plazmy nebo snad přímo z krve pouze patogeneticky působící faktor, s minimem vedlejších účinků, za ekonomicky přijatelných podmínek (1,3).

## Literatura

1. Bláha M, Zadák Z, Bláha V et al. LDL-apheresis as a method of extracorporeal LDL-elimination. Atherosclerosis 2001;5:19-23.
2. Bouget J, Chevret S, Chastang C et al. Plasma exchange morbidity in Quillain-Barré syndrome: results from the French prospective, doubleblind, randomized, multicenter study. Crit Care Med 1993;21:651-8.
3. Gašová, Z. Terapeutické hemaferézy. In: Sborník postgraduálních přednášek z 2. celostátní hematologicko-transfuziologické konference, eds. Piešťany: SLS, 2001: 97-107.
4. McLeod BC. Clinical Applications of therapeutic apheresis. J Clin Apheresis 2000;15:1-5.
5. Pták J: Léčebná cytaferéza - nedílná součást léčby hematologických nemocných. Prakt Lék 2000;80:576-8.
6. Rock G, Clark B. Apheresis in Canada: a national perspective. Proceedings from the 28<sup>th</sup> Congress of the International Society of Hematology, Toronto, Canada, 26. - 30.8.2000, eds. Toronto: Educational Program Book, 2000:55-58.

**Prof. MUDr. Milan Bláha, CSc.,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
II. interní klinika, OKH,  
Sokolská 408,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: blaha@fnhk.cz**

## KLINICKÁ STUDIE O INTERAKCI AMIODARON/WARFARIN - DÁVKOVACÍ VZTAHY V DLOUHODOBÉ LÉČBĚ

Autoři analyzovali vztahy mezi dávkováním warfarinu a amiodaronu u 43 pacientů s různými poruchami srdečního rytmu po dobu 1 roku. Dávky warfarinu byly takové, aby se INR pohybovalo mezi 2-3. Před nasazením amiodaronu byla průměrná dávka warfarinu 5,2±2,6 mg/den. Po 7 týdnech léčby amiodaronem bylo nutné tuto dávku snížit o 44 %. Dávka warfarinu negativně korelovala s dávkou amiodaronu. Ze studie vyplynulo, že při současné léčbě warfarinem a amiodaronem je nutné snížit dávku warfarinu o 40 %, 30 % či 25 % při dávce amiodaronu 400, 300, 200 či 100 mg/den.

Sawoski CA et al. Chest 2002;121:19-23.

*B. Král*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2002;47(5-6):169-175

KASUISTIKA

### NEOBVYKLÁ KOMPLIKACE PŘI KANYLACI CENTRÁLNÍ ŽÍLY - KASUISTIKA

*Petr Habal, Jiří Šimek*

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

**Summary: An Unusual complication of the subclavian vein cannulation - a case report.**

Between January 1995 and December 2001 3 patients with injuries of subclavian vein or artery were treated at our institution. One of them had a very unusual complication of double-time bleeding. A thoracotomy and the suture of the subclavian artery had to be performed.

---

**Key words:** Subclavian vein cannulation; Penetrating Injury; Great vessels;  
Double-time bleeding

---

**Souhrn:** V mnoha lékařských oborech je třeba zajistit vstup do centrálního žilního řečiště buď k podávání různých léků, nebo k sledování hemodynamických parametrů. Protože jde o invazivní přístup, nemůžeme se občas vyhnout komplikacím, jako jsou pneumotorax a méně častý hemotorax. V kasiistice autoři popisují neobvyklý typ dvoudobého krvácení z poraněné podklíčkové tepny při kanylaci podklíčkové žily s algoritmem léčby. Na Kardiochirurgické klinice LF UK a FN v Hradci Králové jsme v období 1995 - 2001 ošetřili 3 případy podobného krvácení.

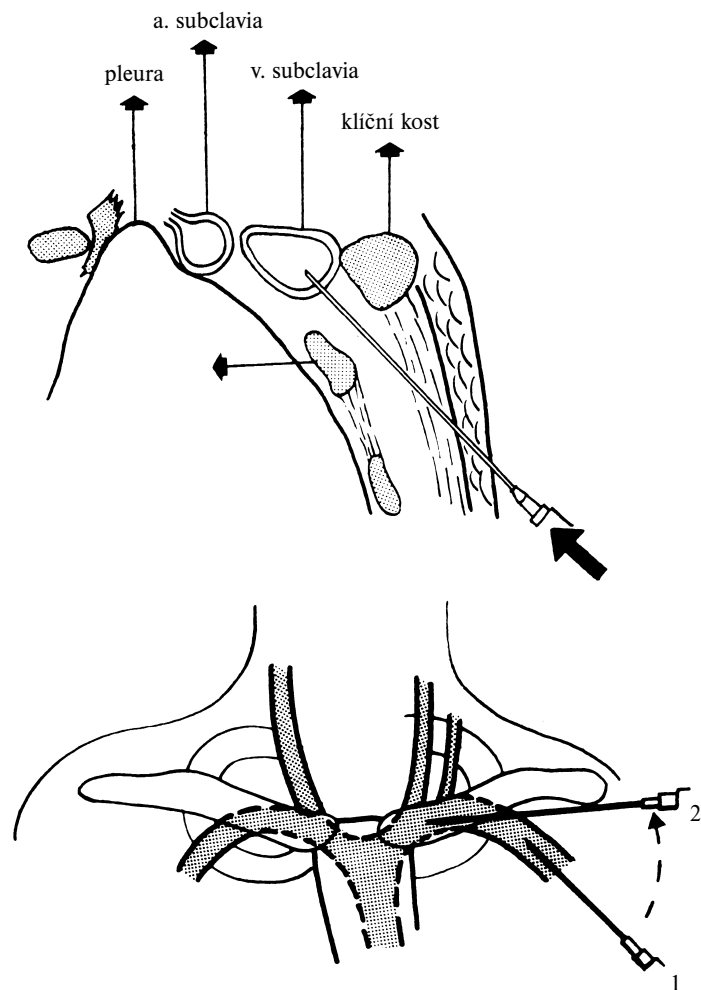
#### Úvod

U řady nemocných je zapotřebí zajistit vstup do centrálního žilního řečiště buď k masivnímu podávání tekutin a měření centrálního žilního tlaku (CVT), nebo vzácněji pro nemožnost zajistit periferní žilní vstup (opakované punkce periferních žil, centralizace oběhu s kolapsem periferního žilního systému atd.).

Tyto situace nastávají většinou plánovaně (předoperační příprava, JIP) nebo jako urgentní zákrok během hospitalizace či při zákrocích lékařů v rámci urgentní medicíny v terénu (1).

V zásadě se k přístupu do centrálního žilního řečiště užívá vena subclavia, vena jugularis interna či vena femoralis. Vše záleží na zkušenostech a zvyklostech příslušného pracoviště.

Na naší klinice se nejčastěji užívá punkce v. subclavia nebo v. jugularis interna – obr. 1.

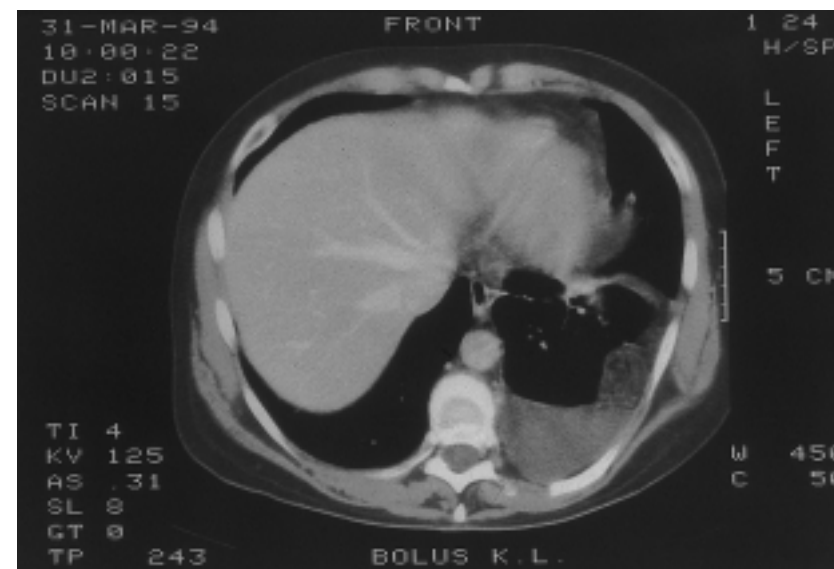


Obr. 1: Schéma správné kanylace.

## Kasuistika

52letá žena byla léčena po operaci pro enterokolitidu v celkově těžkém septickém stavu – kachetická, arteficiálně ventilována, odkázána na plnou parenterální výživu cestou levé podklíčkové žíly. Při opakované kanylaci vena subclavia, která bývá vzhledem ke změnám anatomickým poměrům vždy obtížnější, došlo při punkci k aspiraci jasně červené krve do injekční stříkačky. Místo vpichu bylo lokálně ošetřeno kompresí. Na zhotoveném rtg snímku plic asi 30 min. po kanylaci (obr. 2) bylo přítomno asi 400 ml tekutiny. Proto jsme zavedli hrudní drén v 5. mezižebří v přední axilární čáře s aktivním odsáváním. Jednorázově se vyprázdnilo 300 ml sanguinolentní tekutiny, ale dále šlo zřejmě o pokračující krvácení v množství 50 ml za hodinu. Proto jsme zvolili postup konzervativní. Za 2 hodiny po provedené hrudní drenáži došlo náhle k poklesu TK na hodnoty 80 mm Hg systolického tlaku a nárůstu tepové frekvence na hodnoty 130–140 tepů/min. Ihned jsme začali podávat náhradní roztoky a v nejkratší možné době i krev pro pokles v KO. Z hrudního drénu, který byl průchodný, se ale krevní ztráty neobjevily.

Urgentně byl povolán hrudní chirurg, který po zhodnocení průběhu indikoval chirurgickou revizi. Ještě na JIP došlo k selhávání krevního oběhu nemocné s nutností podávat vysoké dávky katecholaminů, náhle se objevily masivní krevní ztráty z hrudního drénu. K urgentní operaci jsme přistoupili v těžkém šokovém stavu nemocné při systolickém tlaku 60–70 mm Hg s centralizací oběhu.



Obr. 2.

Provedli jsme levostrannou posterolaterální torakotomii ve 4. mezižebří. Z pleurální dutiny unikala pod tlakem jasně červená krev v množství asi 2500 ml a dále množství krevních sraženin. Při revizi pleurální dutiny se zdálo, že zdrojem masivního krvácení byla oblast plicního hilu, proto jsme naložili na plicní stopku cévní svorku. Krvácení na čas ustalo. Celá oblast v místě předpokládaného zdroje krvácení v oblasti kupuly pleury byla značně hemoragicky prosáklá, ale v těchto místech jsme zdroj krvácení do pleurální dutiny nenalezli. Přední mediastinum bylo prosáklé krví až k oblasti plicní stopky, kde byla pleura porušena. Po uvolnění nástěnné pleury v oblasti kupuly a uvolnění cévního svazku jsme lokalizovali zdroj krvácení na přední ploše podklíčkové tepny, kde byla tangenciální trhlina o velikosti asi 4 mm, ze které vytékala krev. Tuto lézi jsme ošetřili podélnou suturou atraumatickým stehem.

Již během provizorního zastavení krvácení se krevní oběh pacientky stabilizoval a postupně po doplnění krevního objemu bylo možné snížit katecholaminy.

O nezbytnosti výkonu svědčí, že se stav nemocné zlepšil 34 minut od indikace chirurgické revize do provizorního zastavení krvácení svorkou na plicní stopku.

### Diskuse

Zavádění centrálních katétrů cestou podklíčkové žíly má řadu nesporných výhod tím, že příznivý poměr velkého průsvitu žíly a malého průsvitu katétru umožňuje podávat hypertonické roztoky, umožňuje měřit CVT, a nemocný není omezen v pohybu (1).

Vzhledem k tomu, že jde o invazivní přístup, je nutné pomýšlet i na možné komplikace, jako je pneumotorax, méně často hemotorax.

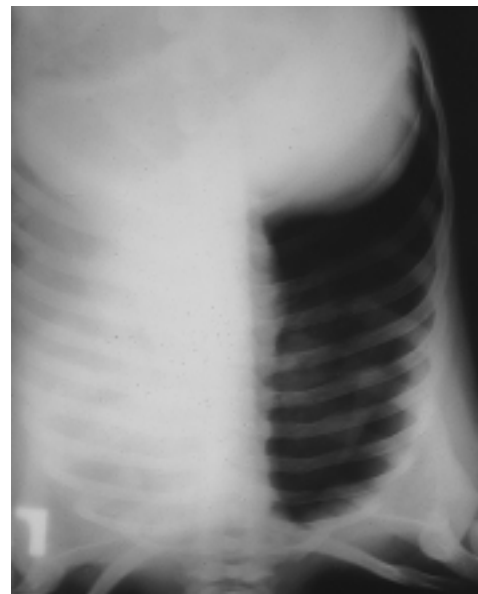
Při krvácení z poraněné podklíčkové žíly může dojít ke vzniku subpleurálního hematomu, který může utlačovat plexus brachialis, nebo hemotoraxu s projevy hemoragického šoku. Výjimečné nejsou ani případy paravenózního úniku aplikovaných roztoků do pleurální dutiny s rozvojem fluidotoraxu a následnými dýchacími potížemi. Toto vše nutí k bedlivému sledování klinického stavu nemocného.

Při poranění a. subclavia pouhým vpichem většinou dojde k vytvoření hematomu a krvácení se zastaví (2,3,4,5).

V kasuistice zmíněný případ byl mimořádný tím, že se jednalo o dvoudobé krvácení, protože nejprve došlo ke krvácení do subpleurálního prostoru a následně se vzrůstajícím tlakem hematomu došlo k porušení mediastinální pleury v místě plicní stopky s klasickým rozvojem hemotoraxu. Podobný případ takového krvácení nebyl v dostupné literatuře popsán. Jedním z možných vysvětlení je celkový těžký kachektický stav nemocné, u které v oblasti cévních struktur a v oblasti mediastina chyběla tuková tkáň, která jinak vytváří určitou homogenitu daných prostor a přispívá k fyziologické tamponádě.

### Diagnostika

Diagnostika poranění velkých cév v oblasti mediastina či kupuly pleury spočívá hlavně v klinickém vyšetření. Nemocní se známkami krvácení mají projevy hemoragického šoku, vzestup tepové frekvence, náhlý pokles CVT nebo naopak vzestup při rozvoji srdeční tamponády a pokračující krvácení z hrudního drénu.



Obr. 3.



Obr. 4.



Z komplementárního vyšetření je stále v popředí rtg plic (obr. 3). Nezbytné je UZ vyšetření, které tekutinu nejen lokalizuje, ale kvantifikuje i její množství. Výhodou je mobilita UZ přístrojů.

Suverénní metodou je CT hrudniku, která je ovšem časově náročnější (obr. 4). Nezbytné je sledování krevního obrazu, CVT a diurézy.

### Léčba

V případě malého krvácení vystačíme s hrudní drenáží. Nejčastěji drénujeme v 4.-5. mezižebří ve střední axilární čáře. Za malý hemotorax považujeme situaci, kdy se sice vyprázdní jednorázově množství krve do 1000 ml, ale po dobu dalších 10 hodin nepřekročí krevní ztráty 50 ml za hodinu (5). Při léčbě významných poranění velkých cév zajišťujeme základní životní funkce. Průchodnost dýchacích cest zajišťujeme odsáváním, endotracheální intubací nebo punkční tracheostomií. Zavedením hrudního drénu do pleurální dutiny řešíme rozepjetí plicní tkáně. To přispěje ke zlepšení krevního oběhu, protože při nahromadění většího množství krve v pleurální dutině je mediastinum přesunuto na kontralaterální stranu. Přesunem mediastina se významným způsobem snižuje návrat krve oběma dutými žilami, a tím se zhoršuje srdeční výdej. Po celé toto období pokračujeme v rychlém doplňování intravaskulárního objemu, a to nejprve krystaloidy a poté i krevními deriváty. Při pokračujícím krvácení je metodou volby torakotomie nebo mediální sternotomie. Z tohoto přístupu pak provedeme definitivní ošetření poraněných struktur. Nevýhodou mediální sternotomie je obtížné ošetření struktur v zadním mediastinu, např. sestupné aorty. Rychlé doplnění intravaskulárního objemu, korekce acidózy a zajištění koronární perfuze jsou předpokladem případné úspěšné defibrilace.

V případě hemodynamicky nestabilních nemocných musí být přístup chirurga daleko agresivnější, operace musí mít přednost i před vyšetřovacím algoritmem.

### Závěr

Na Kardiochirurgické klinice LF UK a FN v Hradci Králové jsme v období 1995–2001 operačně léčili 3 případy iatrogenního poranění při kanylaci v. subclavia.

Ve dvou případech se jednalo o poranění vena subclavia a v jednom případě o poranění arteria subclavia zmiňované v kasuistice. Vždy se jednalo o poranění levostranných cév.

### Literatura

1. Bystřický Z. Neodkladná péče v traumatologii. Praha: Avicenum, 1986:93–8.
2. Graham JM, Feliciano DV, Mattox KL et al. Innominate vasacular injury. J Trauma 1982;22:647–55.
3. Mattox KL. Thoracic Great Vessel Injury. Surg Clin N Am 1968;693–703.
4. Rich NM, Spencer FC. Subclavian artery injuries. In: Rich NM Vascular Trauma. Philadelphia: Saunders, 1978: p 311.
5. Richardson JD, Franz JM, Grover FL, Trinkle JK. Management of subclavian and innominate artery injuries. Am J Surg 1979;134:780–4.

*MUDr. Petr Habal,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
Kardiochirurgická klinika,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: phabal@seznam.cz*

KASUISTIKA

## NODULÁRNÍ TYP PLICNÍ SARKOIDÓZY IMITUJÍCÍ NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ

*Helena Hornychová<sup>1</sup>, Milan Rešl<sup>1</sup>, Josef Novotný<sup>2</sup>, Jiří Šimek<sup>3</sup>*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Fingerlandův ústav patologie<sup>1</sup>, Radiodiagnostická klinika<sup>2</sup>, Kardiologická klinika<sup>3</sup>

**Summary: Nodular form of pulmonary sarcoidosis mimicking the neoplasm.**

A 33-year-old asthmatic with nodular form of pulmonary sarcoidosis having a radiographic feature of solitary nodule mimicking the pulmonary neoplasm. Three years after the initial diagnosis supported by microscopic evidence of non-caseating granulomas, there are no signs of recurrence or interstitial fibrosis after a limited surgical treatment and steroid therapy. The mentioned rare form of the sarcoidosis should be considered in the differential diagnosis of solitary nodules in the pulmonary parenchyma.

---

**Key words:** Lung, Sarcoidosis; Nodular sarcoidosis

---

**Souhrn:** Třiatřicetiletý astmatik s nodulární formou plicní sarkoidózy rentgenologicky imitující nádorovou afekci. Její diagnóza byla podpořena mikroskopickým nálezem splyvajících specifických nekaseifikujících granulomů. Tři roky po stanovení diagnózy a chirurgickém odstranění ložiska s následnou steroidní léčbou není známek recidivy granulomatózního zánětu ani významnější intersticiální fibrózy. Popsaná vzácnější forma sarkoidózy ukazuje na nutnost začlenění této jednotky do diferenciálně diagnostické rozvahy.

### Úvod

Sarkoidóza je multisystémové onemocnění neznámé etiologie charakterizované tvorbou granulomů specifického typu bez projevů kaseifikace jako důsledek imunitní reakce na antigen neznámého a pravděpodobně přenosného charakteru. Postiženými orgány jsou nejčastěji plíce a lymfatické uzliny v mediastinu, vzácněji jiné orgány jako např. slinné žlázy, kůže, oko, játra nebo slezina.

V plicní lokalizaci je častěji diagnostikována forma disperzního postižení intersticia. Vzácněji přichází forma nodulární, která má svá diagnostická úskalí včetně imitace nádorového procesu, jak tomu bylo v prezentovaném případě.

### Popis případu

33letý muž, nekuřák, s negativní rodinnou, pracovní i alergickou anamnézou. V 15 letech bylo diagnostikováno chronické bronchiální astma léčené theophyllinovými preparáty.

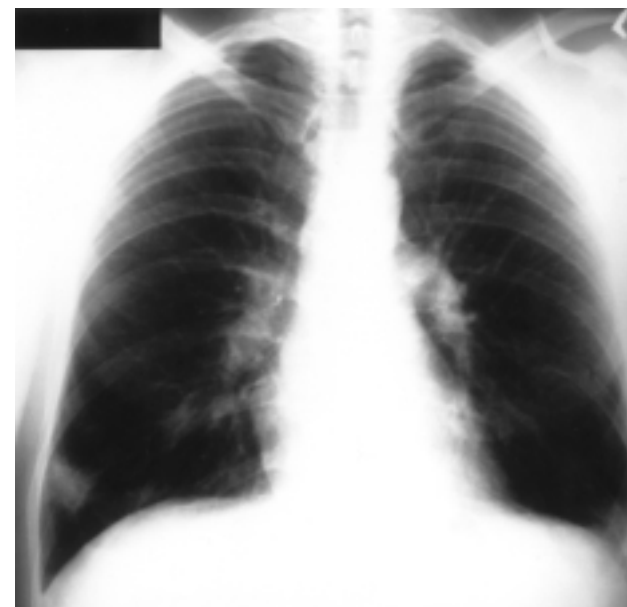
Nynější onemocnění začalo respiračním infektem, který nereagoval na ATB léčbu. Rtg a CT plic prokázalo kulovité zastínění v pravém dolním plicním poli o velikosti 5 cm a oboustranné rozšíření plicních hilů. Spirometrie potvrdila obstrukční poruchu lehkého stupně. Negativní bylo kultivační vyšetření sputa, stejně tak jako běžná laboratorní vyšetření. Ze speciálních vyšetření k diagnostice sarkoidózy byla provedena pouze typizace leukocytů v tekutině bronchoalveolární laváže, kde bylo 15 % lymfoidních elementů a poměr CD4/CD8 lymfocytů byl 2:1. Rentgenologicky patrné ložisko bylo odstraněno videotorakoskopicky.

Makroskopicky šlo o splyvající afekci konsolidované plicní tkáně na řezu šedé barvy. Její mikroskopie odpovídala granulomatóznímu zánětu specifického charakteru bez projevů kaseifikace. Satelitní granulomy periferie vykazovaly typickou perivaskulární a peribronchiolární akcentaci. Histochemicky nebyla prokázána běžná bakteriální či mykotická flóra. Mykobakteria v barvení podle Ziehl-Neelsena nebyla prokázána.

Pooperační průběh byl bez komplikací. Následná steroidní léčba trvala šest měsíců. Tři roky od stanovení diagnózy není známek recidivy základního onemocnění či významnější intersticiální fibrózy.

### Diskuse

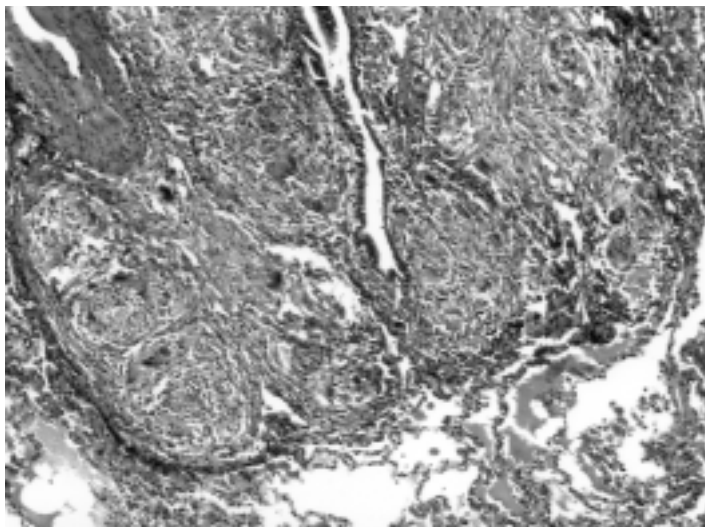
Uzlinová a plicní forma jsou nejčastějšími diagnostikovanými typy sarkoidózy v našem regionu. Její patogenese není dosud spolehlivě objasněna a granulomatózní zánět je považován za důsledek buněčně zprostředkovaného imunitního procesu. Tato skutečnost je podpořena řadou ukazatelů, zejména změnami T lymfocytů (CD4, CD8) a jejich poměrového zastoupení v periferní krvi, v intraalveolárním obsahu či tkáni granulomů. V jejich buněčné stavbě jednoznačně převládá makrofagická populace, a tak nepřekvapuje, že je považována za rozhodující faktor i z pohledu patogenetického. Zvýšená exprese peroxiredoxinů na jejich buněčné membráně má velmi pravděpodobně vliv na působení oxidantů (kyslíkových radikálů) alterující plicní intersticiem. Jde zejména o jejich I. a III. typ (7). Podobně zvýšený obsah či produkce působku zvaného *intracellular adhesion molecule-1* byl prokázán v alveolárních makrofázích. Tato látka působí na shlukování makrofágů v iniciální fázi zánětu (11). Nověji bylo prokázáno, že tyto makrofágy také produkují zvýšené množství matrix metaloproteinázy 2. Poruchy této funkce, regulované interleukinem IL-10, velmi pravděpodobně ovlivňují vznik sarkoidózy (4). Podobnou roli pravděpodobně hraje i produkce interleukinu IL-15 (10). Další z významných poznatků poslední doby týkajících se patogenese sarkoidózy je sekundární poško-



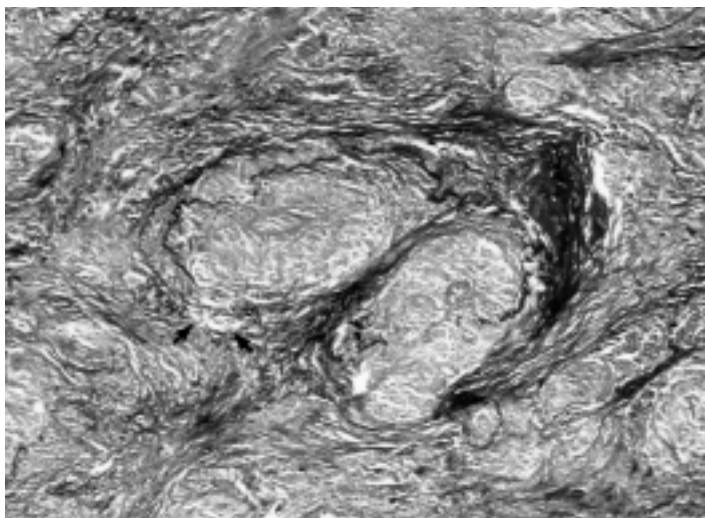
**Obř 1:** RTG plic v PA projekci. V pravém dolním plicním poli laterálně subpleurálně je ložiskový infiltrát velikosti cca 25 mm. Plicní hily jsou symetricky zvětšeny - nález je suspektní z oboustranné hilové lymfadenopatie.



**Obř 2:** Vzorek plicní tkáně makroskopicky na řezu: šedožluté ložisko rozměrů 35x32x16 mm s četnými satelitními ložisky do průměru 1 mm.



**Obr. 3:** Mikroskopický obraz v barvení hematoxylin-eozin: granulomy bez projevů kaseifikace, vyskytují se perivaskulárně a peribronchiolárně.



**Obr. 4:** Mikroskopický obraz v barvení elastika - van Gieson: postižení muskulárních tepen granulomatózním zánětem, destrukce elastiky (šipky).

zení epitelálních elementů plicní tkáně při tomto zánětu. Dokladem je nález zvýšené koncentrace proteinů surfaktantu A a D v alveolární tekutině (8) nebo zvýšené hladiny proteinu produkovaného Clara buňkami, tzv. CC16 (3).

Současná diagnostika sarkoidózy je jednoznačně výsledkem diagnostické shody mezi pneumologem, radiodiagnostikem (rentgenologicky je nejprínosnější metodou HRCT) a patologem. Jinými slovy, léčba by neměla být zahájena na základě diagnózy pouze jednoho z uvedených specialistů. I přes zásadní význam morfologické diagnózy by její formulace měla znít: „Bioptický nález intersticiálního granulomatózního zánětu specifického typu nevylučuje diagnózu sarkoidózy“. Z metodologického pohledu je endobronchiální biopsie standardní metodou, jejíž výtěžnost může zvýšit biopsie transbronchiální. Podle některých sestav je záchyt granulomatózního zánětu asi 60% (12). Z našich zkušeností se jako optimální jeví videotorakoskopická biopsie zaručující dostatečné množství plicní tkáně pro morfologickou diagnostiku. Bohužel i tato metoda má některé kontraindikace.

V diferenciálně diagnostické rozvaze je nutné vyloučit známé příčiny specifického zánětu, zejména tuberkulózu a mykotickou infekci. Z pohledu morfologa se tuberkulóza jeví v některých případech jako značný diagnostický problém daný poměrně nízkým (50–70%) histochemickým záchytem mykobakterií. S rozvojem PCR metodiky a imunohistochemie se nabízí komplexnější přístup k diagnostice sarkoidózy. Anamnestické údaje mohou spolehlivě vyloučit chronickou beryliózu a působení dalších škodlivin zevního prostředí (např. talem jako plicní matrix i.v. užívaných drog). Jejich mikroskopie je však v některých rysech odlišná.

Neobvyklé (atypické) formy sarkoidózy mohou rovněž zkomplikovat a zejména prodloužit diagnostický proces. Jde o problematiku, se kterou se jako první setkává radiodiagnostik, a mezi popsané jednotky postihující plicní tkáň patří: solitární nodulární zastínění (*coin lesion*), atelektáza, bilaterální konsolidace s bilaterálními miliárními uzlíky, raritní bulózní forma sarkoidózy (5), hydropneumotorax s pleurálním ztluštěním a splývající uzlovitá konsolidace simulující nádorové postižení (1,2,9), jak tomu také bylo i u našeho pacienta.

## Literatura

1. Bernard J, Wiatr E, Langfort R, Burakowska B. Pulmonary sarcoidosis diagnosed in 2 cases suspected to be neoplasms. *Pneumonol Alergol Pol* 2000;68:575–82.
2. Gotway MB, Tchao NK, Leung JW, Hanks DK, Thomas AN. Sarcoidosis presenting as an enlarging solitary pulmonary nodule. *J Thorac Imaging* 2001;16:117–22.
3. Hermans C, Petrek M, Kolek V et al. Serum Clara cell protein (CC16), a marker of the integrity of the air-blood barrier in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2001;18:507–14.
4. John M, Oltmanns U, Fietze I, Witt C, Jung K. Increased production of matrix metalloproteinase-2 in alveolar macrophages and regulation by interleukin-10 in patients with acute pulmonary sarcoidosis. *Exp Lung Res* 2002;28:55–68.
5. Kanematsu T, Ohgushi F, Ogawa H et al. Bullous sarcoidosis—a case report. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001;39:117–21.
6. Katzenstein AL. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 3th ed. W. B. Saunders company, 1997:178–185.
7. Kinnula VL, Lehtonen S, Kaarteenaho-Wiik R et al. Cell specific expression of peroxiredoxins in human lung and pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2002;57:157–64.

8. Kunitake R, Kuwano K, Yoshida K et al. KL-6, Surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 2001;68:488-95.
9. Marques MH, Renaud JC, Belleguic C, Meunier C, Delaval P. Pseudotumoral forms of sarcoidosis. *Rev Mal Respir* 2001;18:185-8.
10. Muro S, Taha R, Tsicopoulos A et al. Expression of IL-15 in inflammatory pulmonary diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001;18:185-8.
11. Sasaki M, Namioka Y, Ito T et al. Role of ICAM-1 in the aggregation and adhesion of human alveolar macrophages in response to TNF-alpha and INF-gamma. *Mediators Inflamm* 2001;10:309-13.
12. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001;120:109-14.

*MUDr. Helena Hornychová,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
Fingerlandův ústav patologie,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: hornychovah@lfhk.cuni.cz,  
hornyhel@fnhk.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2002;47(5-6):183-189

KASUISTIKA

## PALEOPATOLOGICKÉ NÁLEZY ZHOJENÝCH PORANĚNÍ DLOUHÝCH KOSTÍ (Broumovská kostnice, 13.-18. století)

*Karel Záhořák*

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

### **Summary: Paleopathological findings of healed injuries of the long bones.**

The presentation describes some interesting findings of healed trauma of the long limb bones (fractures, war cutting wound). All described bones with paleopathological changes belong to the extensive osteologic collection which comes from the abolished "Broumov Ossuary". The set encompasses skeletal remains of the population from the 13<sup>th</sup> to 18<sup>th</sup> centuries.

---

**Key words:** Paleopathology; Fractures; War Wounds

---

**Souhrn:** Předkládané sdělení popisuje zajímavé nálezy zhojených traumat (fraktur, válečného sečného poranění) dlouhých kostí končetin. Všechny popsané kosti s paleopatologickými nálezy jsou součástí rozsáhlého osteologického souboru, který pochází ze zrušené „Broumovské kostnice“. Soubor zahrnuje kosterní pozůstatky populace z období 13.-18. století.

### Úvod

Fraktury kostí i další poranění pasivního pohybového aparátu patřily od počátků existence lidstva ke zraněním poměrně běžným (1). O nálezu dislokované zhojené fraktury ulny z doby bronzové na území dnešní Litvy referuje Derums (3), zhojené fraktury tibie a ulny z mladohradištního kostrového pohřebiště na našem území (Velké Hoštěrádky, o. Břeclav) zmiňuje Vyhnaněk (11), posttraumatické změny na dlouhých kostech Slovanů z Mikulčic popisuje Stloukal et al. (10). V osteologickém souboru, který se nachází ve sbírkách anatomického ústavu a který pochází z Broumovské kostnice (datace 13.-18. století), jsou vedle zhojených fraktur lebek (5,6,7,8) zastoupeny rovněž posttraumaticky deformované dlouhé kosti končetin.

## Materiál

Broumovský osteologický soubor čítá kosterní ostatky přibližně 700 dospělých jedinců a asi stovky dětí (v materiálu z kostnic nelze přesný počet zde uložených jedinců stanovit). Při aspekci dlouhých kostí končetin byly vyčleněny nálezy traumat, která na příslušných kostech zanechala viditelné morfologické změny. Nevýhodou kosterního materiálu z osáríí je to, že kostry jednotlivých individuí nejsou kompletní. Proto při nálezu posttraumatických změn na jedné z předloketních či bérceových kostí nebylo možno vyšetřit kost paralelní, na které by bylo možno známky zranění rovněž očekávat. Fotodokumentace byla pořízena digitální kamerou Camedia 3030 ZOOM, Olympus.

## Vlastní pozorování

Posttraumatické změny byly diagnostikovány celkem na devíti dlouhých kostech, které bez výjimky patřily dospělým jedincům. Z tohoto počtu jde osmkrát o fraktury dlouhých končetinových kostí zhojené s dislokací, jedenkrát o zhojenou sečnou ránu femuru. Z nálezů zhojených fraktur patří čtyři kostem horní končetiny (1x zlomenina humeru, 2x zlomenina radia, 1x zlomenina ulny) a rovněž čtyři kostem končetiny dolní (2x zlomenina femuru, 2x zlomenina tibie). U femuru se zhojenou sečnou ránou a u tibie se zhojenou příčnou zlomeninou lze dle rozměrů a robusticity kostí s markantně vyznačenými svalovými úpony téměř s jistotou soudit, že jde o kosti mužů. Také oba femury s nálezy zhojených zlomenin nesou zřetelné maskulinní charakteristiky (rozměry, mohutné drsnatiny). Naopak gracilní tibie se známkami zhojené spirální zlomeniny je pravděpodobně kostí ženy. Ve zbývajících případech nebylo možno pohlaví jedinců, jimž jednotlivé kosti patřily, určit.

### Zhojené zlomeniny kostí horní končetiny (obr. 1, obr. 3):

#### *Fraktura humeru*

Humerus pravé strany, fractura male sanata na rozhraní střední a dolní třetiny diafýzy, distálně od úponu m. deltoideus. Linie lomu probíhala šikmo. Po traumatu došlo tahem okolních svalů k posunu kostních úlomků do stran i do délky, přičemž dolní úlomek byl tažen šikmo mediálně, horní naopak laterálně a současně nahoru. Zlomenina se zhojila pevným kostěným svalkem, v mírné rotaci v podélné ose kosti (dislocatio ad peripheriam).

#### *Fraktury radia*

Dvě posttraumaticky deformované vřetenní kosti pravé strany. U obou byla diafýza zlomena přibližně v polovině délky pod úponem m. pronator teres, linie lomu probíhala šikmo. Následkem úrazu byl horní kostní úlomek při současně kontrakci antagonistických svalů – m. pronator teres (pronátor předloktí) a m. biceps brachii (supinátor) – uveden do střední polohy mezi supinací a pronací, distální úlomek se stahem m. pronator quadratus „postavil“ do pronace. Navíc došlo k délkovému posunu fragmentů a ke zkrácení kostí (v jednom případě jsou úlomky překryty v délce 2,5 cm, ve druhém dokonce v délce 5 cm). U radia s výraznější dislokací úlomků ad longitudinem je pevný



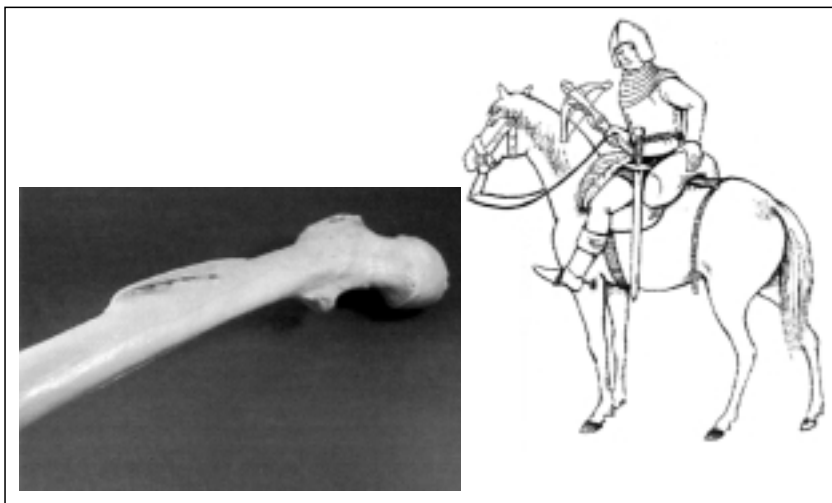
*Obr. 1: Paleopatologické nálezy zhojených fraktur horní končetiny. V pořadí shora dolů: zlomenina humeru (zhojená v mírné rotaci v podélné ose kosti), dvě posttraumaticky deformované vřetenní kosti, „obránná“ fraktura ulny.*



*Obr. 2: Paleopatologické nálezy zhojených zlomenin dolní končetiny. V pořadí shora dolů: fractura male sanata femuru muže (zlomenina v polovině délky diafýzy), mužský femur (pravá strana) zlomený v horní třetině těla kosti (u každé ze stehenních kostí došlo ke zkrácení o 12 cm), příčná zlomenina diafýzy mužské tibie zhojená mohutným svalkem, spirální fraktura ženské tibie.*



**Obr. 3:** Detail „obrané“ fraktury ulny z obr. č. 1. Kresba znázorňuje mechanismus vzniku zlomeniny: oběť si chrání hlavu před útočnickovou zbraní nastaveným pronovaným předloktím, ulna se „staví“ nekrytou hranou proti směru úderu a v místě jeho dopadu se láme.



**Obr. 4:** Detail bojového sečného poranění femuru (pohled ze strany mediokaudální). Z anterolaterální plochy femuru byl tangenciálně odseknut poměrně velký fragment kosti, který se dobře přihojil, jeho dolní část však zůstala poněkud elevována. Sečná rána, způsobená pravděpodobně mečem, byla vedena velkou silou, ve směru zdola nahoru, při flectovaném kloubu kolenním – pravděpodobně jezdcímu na koni.

kostěný svalek vytvořen pouze mezi proximální a distální částí překrytých úlomků, kdežto ve střední části je patrný šterbinovitý defekt. Svalek je však pevný, k vývinu pseudoartrózy nedošlo.

#### **Fraktura ulny**

Levá kost loketní byla zlomena na rozhraní střední a distální třetiny délky diafýzy. Linie lomu, probíhající kolmo na dlouhou osu kosti, svědčí pro frakturu vzniklou působením násilí přímo v místě lomu. Zlomenina se dobře zhojila kostěným svalkem s lehkou dislokací úlomků, téměř v anatomickém postavení.

#### **Zhojené zlomeniny kostí dolní končetiny (obr. 3):**

##### **Zlomeniny femuru**

Nalezeny byly dvě zhojené dislokované zlomeniny diafýzy femuru. U v.s. mužského femuru pravé strany byla diafýza zlomena v horní třetině, druhý, tentokrát levý, rovněž pravděpodobně mužský femur, byl zlomen v polovině délky diafýzy. V obou případech došlo sice k úplnému zhojení zlomeniny pevným kostěným svalkem, avšak úlomky obou kostí srostly ve velmi nepříznivém postavení, výsledkem čehož je značná posttraumatická deformace v délce (v obou případech zkrácení o 12 cm) i ose kosti.

##### **Zlomeniny tibie**

U obou pouřazově deformovaných tibii jde o stav po zlomenině diafýzy. V prvním případě se jedná o zhojenou spirální zlomeninu v.s. ženské tibie levé strany, na rozhraní střední a dolní třetiny délky diafýzy. Zlomenina se zhojila ve stranové i délkové dislokaci fragmentů – dolní fregment byl podsunut pod fragment horní, s výsledným zkrácením kosti o 6 cm. Ve druhém případě šlo o zlomeninu těla tibie pravé dolní končetiny muže, zhruba uprostřed délky kosti. Tato zlomenina byla zřejmě způsobena přímým úderem, neboť lomná šterbina probíhala kolmo na dlouhou osu kosti. Přes nepříznivé postavení kostních úlomků (dislocatio ad axim et ad latus) došlo ke zhojení mohutným kostěným svalkem.

##### **Sečné zhojené poranění femuru (obr. 4)**

Jde o zhojenou sečnou ránu na těle pravé stehenní kosti muže. Z anterolaterální plochy horní třetiny diafýzy byl tangenciálně odseknut kostěný fragment oválného tvaru o rozměrech 10 x 2,5 x 0,5 cm. Odseknutý fragment se přihojil tak, že jeho distální část zůstala lehce elevována nad nivó zdravé kosti, což svědčí o tom, že směr seknutí směřoval disto-proximálně, při dolní končetině flectované v kloubu kolenním. Seknutí bylo vedeno značnou silou, neboť musela být prořazena mohutná masa m. quadriceps femoris.

#### **Diskuse**

Popsané posttraumatické změny se týkají kosti dospělých jedinců, žijících v období 13.- 18. století v Broumově. S výjimkou zhojeného sečného poranění femuru se jedná ve všech zbývajících případech o zlomeniny diafýz dlouhých kostí končetin, zhojené s dislokací (tzv. fractura male sanata). Diafýzy dlouhých kostí podléhají pro svou exponovanou polohu frakturám dosti často. Platí to i pro tak masivní kosti, jako je femur či

humerus (zde může být fraktura navíc komplikována poraněním n. radialis, který po povrchu diafýzy probíhá v lehce vinutém sulcus n. radialis).

Fraktury kostí vznikají při působení zevních fyzikálních sil, jejichž intenzita přesahuje meze pevnosti a pružnosti dané kosti (2). Kost se láme buď přímo v místě nárazu, nebo nepřímo, na místě vzdáleném od toho místa, kde síla působila. Podle charakteru lomné štěrbině lze mluvit o zlomeninách příčných, které vznikají obvykle působením přímého násilí (např. zde uvedený nález „obránné“ fraktury ulny a příčné zlomeniny mužské tibie), šikmých, vznikajících za působení násilí nepřímého (např. prezentované fraktury kostí vřeteních) a spirálních, kdy síla působící na kost působí současně longitudinálně a rotačně (nález spirální zlomeniny ženské tibie). Všechny nálezy fraktur svědčí o tom, že zlomeniny byly dobře imobilizovány – neboť se všechny zhojily pevným svalkem a nikde nedošlo ke vzniku pseudoarthrózy. Svalek byl zvláště mohutný tam, kde došlo vlivem traumatu k velkému posunu úlomků (u obou zlomenin femuru, u příčné fraktury tibie).

Z historického hlediska patří imobilizace zlomenin k léčebným praktikám velmi starým, a to ze zcela pochopitelného důvodu – imobilizace působí analgeticky. V prehistorickém popelnicovém hrobě z Kerče na Krymu byla nalezena váza, na níž se dochovalo obrazové svědectví o dávném použití dlahového obvazu při léčení fraktur: jeden ze zde vyobrazených skytských válečníků přivazuje motouzy dlahu ke zraněnému bérce druhého muže. Také první písemné zprávy o ošetření zlomenin pocházejí z dávné minulosti. Např. v indické sbírce lékařských předpisů „Sušruta-samhita“, datované do počátku našeho letopočtu (návodů v ní obsažených však pocházejí z doby více než 500 let př. n. l.), jsou zmínky o zlomeninách kostí i o jejich léčbě. Egypťané v době Staré říše (3.–8. dynastie) fixovali zlomeniny dřevěnými dlahami, upevněnými obinadly a znali i „tvrdý“ fixační obvaz, jakousi obdobou dnešního sádrového obvazu, zhotovený z plátna, nasyceného roztokem mouky a medu (12).

Ještě v učebnicích chirurgie z počátku 20. století (9) jsou zobrazovány případy nedokonale reponovaných zlomenin, zhojených se značnou dislokací. Skutečnost, že téměř ve všech zde uvedených případech fraktur došlo ke zhojení s dislokací (fractura male sanata), svědčí o tom, že tyto zlomeniny nebyly buď reponovány vůbec, nebo byly reponovány nedokonale či neodborně. Ovšem dlužno dodat, že repozice některých typů zlomenin – např. spirálních zlomenin tibie – nebyla ještě v nedávné minulosti záležitostí jednoduchou. Dnes ovšem spirální zlomeniny bérce řeší suverénně nitrodřeňová zajištěná osteosyntéza kostí.

V období 13.–18. století bylo město Broumov vystaveno řadě menších i velkých válečných konfliktů. Nejzávažnějšími byly husitské války v 15. století, třicetiletá válka v 17. století a tři „slezské“ války ve století 18 (4). Je proto dosti pravděpodobné, že některá poranění kostí, nalezená v Broumovském osteologickém souboru, patří ke zraněním bojovým. Platí to zejména pro zhojené sečné rány na lebkách, referované v pracích předšlých (6,7,8,9). Z prezentované kolekce posttraumatických změn dlouhých kostí jsou pro válečný charakter poranění suspektní především dva nálezy: příčná fraktura ulny a zhojené sečné poranění femuru. V antropologické literatuře jsou paleopatologické nálezy příčné fraktury diafýzy ulny na rozhraní její střední a dolní třetiny – bez současného nálezu fraktury radia – označovány pojmem „obránná fraktura“ ulny (v traumatologické literatuře odpovídá zhruba Monteggiaově fraktuře extenčního typu). Ta vzniká tehdy, chrání-li si oběť agrese hlavu před útočnickovou zbraní nastaveným pronovaným

předloktím. Ulna se tak „stává“ svou svaly nechráněnou hranou proti směru úderu a přímo v místě jeho dopadu se láme (obr. 3). Na stejnou etiologii soudíme také u námi prezentované zhojené fraktury ulny, byť korespondující radius není k dispozici. O „obránném“ charakteru fraktury zde svědčí charakteristická lokalizace zlomeniny na rozhraní střední a dolní třetiny diafýzy i příčný průběh lomné štěrbině. Dalším, téměř s určitostí bojovým poraněním, je zhojená sečná rána femuru. Z anterolaterální plochy femuru byl tangenciálně odseknut dosti dlouhý, úzce oválný fragment, který se přihojil tak, že jeho dolní část zůstala poněkud elevována. Sečná rána byla vedena s velkou razancí, zbrání s poměrně tenkým a značně ostrým ostřím (pronikla celou masou mohutného svalu čtyřhlavého), ve směru zdola nahoru (o čemž svědčí elevace dolní části přihojeného fragmentu), při flexi v kloubu kolenním. Zranění bylo zřejmě způsobeno čepeli těžkého meče pěšáka jezdci sedícímu na koni (obr. 4). Pro bojový původ tohoto zranění svědčí také to, že jde o femur muže.

Předkládaná práce je malou historickou exkurzí do minulosti, kdy léčba zlomenin, při omezených diagnostických i léčebných možnostech oněch dob, bývala často svěřována do pololaických rukou různých felčarů, mastičkářů a ranhojičů.

## Literatura

1. Aufderheide AC, Rodríguez-Martín CR. The Cambridge encyclopedia of human paleopathology. 1<sup>st</sup> ed. Cambridge University Press, 1998:478.
2. Bednář B et al. Patologie. 2<sup>nd</sup> ed. Praha:Avicenum, 1984:1886.
3. Derums VJ. Paleopathology of Bronze Age population in Latvia. Anthropologie 1987;25:57–62.
4. Košťál Z. Dějiny Broumova a Broumovska. 1<sup>st</sup> ed. Broumov: Městský národní výbor, 1989:168.
5. Pospíšilová B, Procházková O, Bavor J et al. Dvě trepanované lebky v paleopatologických sbírkách Anatomického ústavu v Hradci Králové. Lék Zpr LF UK Hradec Králové 2002;47:87–95.
6. Pospíšilová B, Procházková O, Hodačová Z et al. Paleopathological findings of healed war wounds in the collection of skull and long bones (Broumov Ossuary, 13<sup>th</sup>–18<sup>th</sup> century). 5. mezinárodní symposium k dějinám medicíny, farmacie a veterinární medicíny. Hradec Králové 26.–29. června 2001. Abstrakta. Hradec Králové: VLA JEP, 2001:83.
7. Pospíšilová B, Procházková O, Hottmar P et al. Zhojená bojová poranění lebky a dlouhých kostí (Broumovská kostnice, XIII.–XVIII. století). In: Belej K, ed. Nové poznatky v morfológii. Sůbor vedeckých prác, 1<sup>st</sup> ed. Martin: Jesseniova lekárska fakulta UK, 2001:164–5.
8. Pospíšilová B, Procházková O, Zadrožil K et al. Zajímavý paleopatologický nález vícečetného zhojeného válečného poranění lebky. Acta Med (Hradec Králové) 2001;44(Suppl 1):59–64.
9. Rose W, Carless A. Chirurgie všeobecná a podrobná. 1<sup>st</sup> ed. Praha: Grosman a Svoboda, 1902:1096.
10. Stloukal M, Kolář J, Vyhnaněk L. Posttraumatické změny na dlouhých kostech z Mikulčic. Anhopológia 11, Acta F R A Univ Comen 1966;10:67–74.
11. Vyhnaněk L. Vrozené a získané změny na skeletech. In: Ludíkovský K, Snášil R, eds. Mladohradištní kostrové pohřebiště ve Velkých Hoštěrádkách (o. Břeclav). Praha: Academia, 1974:94–8.
12. Wondrák E. Pohled do nejstarších dějin traumatologie (Chirurgie rány a přiložení obvazu). ČLČ 1961;61:717–20.

*Doc. MUDr. Karel Záhořák, CSc.,  
Univerzita Karlova v Praze,  
Lékařská fakulta v Hradci Králové,  
500 01 Hradec Králové,  
Ústav anatomie,  
Šimkova 870, 500 01 Hradec Králové.  
e-mail: anatoms@lfhk.cuni.cz*



ZE ŽIVOTA FAKULTY

## VYTYČOVACÍ TECHNIKA V PREKLINICKÉ STOMATOLOGII

*Dagmar Vahalová*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Stomatologická klinika

**Summary: Wax - up technique in preclinical dental instruction.**

Since the schoolyear 2000 - 2001 the author uses a wax - up technique during the preclinical dental instruction in teeth morphology. It is the additive shaping method based on the step by step realized tooth occlusal surface reconstruction with wax. Each reconstruction stage is checked during the simulated mandibular movements in an articulating device. The author has found out the students' response to the introduction of this method. The wax - up technique has met with the clearly positive response and remains incorporated into the practical preclinical dental instruction in the winter term of the 1 st. schoolyear.

---

**Key words:** Wax-up technique; Dentistry; Preclinical instruction; Shaping; Teeth morphology

---

**Souhrn:** Od školního roku 2000 - 2001 používá autorka při výuce morfologie chrupu v zimním semestru 1. ročníku tzv. vytyčovací techniku modelace (wax - up technique, Aufwachstechnik). Jde o aditivní metodu modelace, která spočívá v tom, že žvýkací ploška zubu je po částech dobudována voskem za neustálé kontroly každé modelační fáze při funkčních pohybech dolní čelisti simulovaných v artikulačním přístroji. Ohlas studentů na zavedení této metody zjišťovala autorka formou dotazníku. Metoda byla hodnocena jednoznačně pozitivně a zůstává trvalou součástí praktické výuky dentální morfologie.

### Úvod

Při výuce studentů stomatologie v 1. ročníku věnujeme velkou pozornost především detailní anatomii žvýkací, neboli okluzní plošky laterálních zubů. Okluzní plocha zubů ovlivňuje ve velké míře celý stomatognátní systém, a proto musí být funkčně naprosto

přesně rekonstruována. V případě chybné modelace těchto ploch u zubních protéz a plastických i litých výplní mohou být poškozeny čelistní klouby, parodont, tvrdé zubní tkáně i neuromuskulární systém.

Teoretický základ z přednášek je během praktických cvičení rozvíjen při modelacích zástupců obou skupin hrbolkových zubů. Používáme dva typy modelačních technik: metodu subtrakční, kdy student vyřezává z bločku vosku a později i z bločku sádry příslušný zub nebo skupinu zubů (obr. 1,2) a metodu aditivní, která spočívá v tom, že žvýkáci ploška je po částech dobudována voskem. Tomuto způsobu modelace říkáme také vytyčovací technika (wax - up technique, Aufwachstechnik). Při vytyčovací metodě modelujeme speciálními nástroji a různě zbarvenými vosky (obr. 3) krok za krokem jednotlivé anatomické struktury žvýkáci plošky zubu (obr. 4,5). Sádrové modely chrupu jsou při tom upevněny do artikulátoru, přístroje, který simuluje pohyby dolní čelisti, a tedy i pohyby v čelistním kloubu (obr. 6). Každý modelační krok je kontrolován při sevržených čelistech artikulátoru i při simulaci pohybů dolní čelisti vpřed a do stran. Student se tak učí morfologii zubů nejen při statickém kontaktu s antagonisty, ale především v kontextu s pohyby dolní čelisti, při kterých jsou jednotlivé zuby protilehlých čelistí ve zcela specifických vztazích, které nedovolí přetížení žádné součásti žvýkáciho ústrojí.

### Materiál a metody

Zimní semestr 1. ročníku studia stomatologie je věnován výuce morfologie lidského chrupu. Během praktických cvičení studenti modelují horní střední řezák, horní špičák a horní první premolár z hranolů zhotovených z voskové směsi, horní první molár a skupinu dolních laterálních zubů (druhý premolár a první molár) z kvádrů předem připravených ze směsi alabastrové sádry a plavené křídly. Závěr semestru je věnován modelaci horního prvního premoláru a dolního druhého moláru vytyčovací technikou. Poprvé jsme metodu vytyčovací techniky jako výukové modelace použili ve školním roce 2000–2001. Zajímá nás samozřejmě ohlas studentů na zavedení této metody a její porovnání s metodou subtrakční, kterou používáme při výuce ve výše uvedeném rozsahu již 5 let. Pro skupinu 30 studentů

1. ročníku studia stomatologie ve školním roce 2000–2001 byl proto připraven následující dotazník, který studenti zodpovídali až na konci letního semestru 1. ročníku, po absolvování preklinického kurzu záchovné stomatologie. Mohli tak s určitým časovým odstupem hodnotit vliv prvotních modelačních praktik na další praktickou preklinickou výuku.

Studenti pomocí známek 1 - 2 - 3 - 4 - 5 z hodnotící škály volili vždy jen jednu možnost z nabízených, která nejlépe vystihovala jejich pocit.

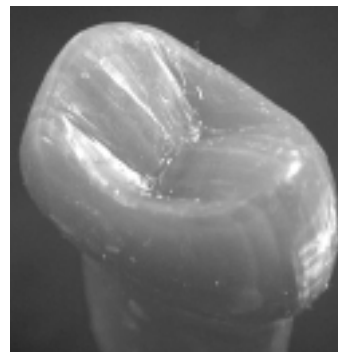
Stupeň 1 - znamenal, že vyslovené tvrzení zcela odpovídá studentovu názoru,

Stupeň 2 - znamenal, že spíše odpovídá studentovu názoru,

Stupeň 3 - nebyl student schopen dané tvrzení posoudit,

Stupeň 4 - spíše neodpovídal studentovu názoru

Stupeň 5 - vůbec neodpovídal studentovu názoru.



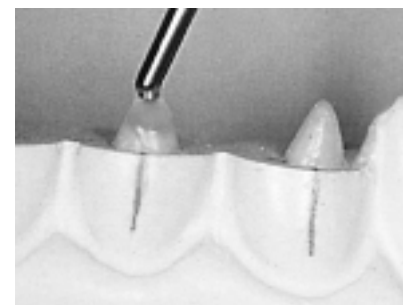
**Obr. 1:** Subtrakční modelace premoláru z vosku.



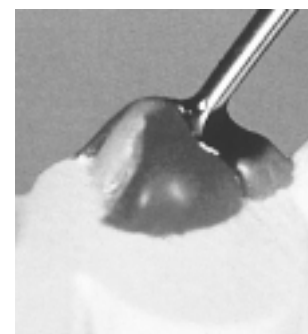
**Obr. 2:** Subtrakční modelace skupiny zubů ze sádry.



**Obr. 3:** Nástroje a vosky pro vytyčovací techniku modelace.



**Obr. 4:** Vytyčování základů hrbolků zubů.



**Obr. 5:** Vytyčování hrbolkových svahů.



**Obr. 6:** Modely s modelací v artikulátoru.

Tvrzení v dotazníku byla následující:

1. Modelaci vytyčovací technikou považují za manuálně obtížnější než modelaci subtrakční metodou.
2. Modelace vytyčovací technikou je náročnější co se týče prostorové představivosti.
3. Tvarování okluzní plošky vytyčovací technikou na modelu v artikulátoru mi umožnilo snáze pochopit vztah zubu k ostatním zubům v oblouku a k antagonistům.
4. Dobu určenou k nácviku práce se speciálními modelačními nástroji pro vytyčování považují za dostatečnou.
5. Modelace vytyčovací technikou by měla nahradit jiné druhy modelací.
6. Myslím, že modelační cvičení v 1. ročníku zlepšila mou zručnost.
7. Modelace v 1. semestru jsou dobrým základem pro praktická cvičení ze záchovné stomatologie.
8. Správného tvaru okluzní plochy zubu se mi podařilo docílit snáze vytyčovací technikou než subtrakční metodou modelace.
9. U vytyčovací metody oceňuji především možnost kontroly modelace vůči antagonistickým zubům.
10. Pro následná praktická cvičení ze záchovné stomatologie považují za výhodnější umět již vymodelovat okluzní plošku zubu subtrakční metodou.

### Výsledky

1. Metoda modelace vytyčovací technikou je studenty hodnocena jednoznačně pozitivně, i když 83,3 % posluchačů ji považuje za manuálně obtížnější.
2. Pouze 36,7 % posluchačů považuje metodu za náročnější z hlediska prostorové představivosti, pro 33,3 % respondentů je z tohoto hlediska méně náročná, zřejmě pro možnost neustálé kontroly jednotlivých modelačních kroků vůči protilehlému zubnímu oblouku, což také pozitivně hodnotí 86,7 % studentů.
3. K nácviku práce se speciálním instrumentáři pro vytyčování měli studenti polovinu jednoho praktického cvičení, tedy o něco více než jednu hodinu. Všichni považovali tuto dobu za dostatečnou.
4. Nikdo z posluchačů nevyslovil názor, že by vytyčovací technika měla nahradit jiné, dosud používané modelační metody. Všichni chtěli ponechat v náplni praktických cvičení jak metodu subtrakční, tak metodu vytyčovací.
5. Subjektivní posouzení rozvoje vlastních modelačních dovedností je zřejmě pro studenty obtížné. 90,0 % z nich odpovědělo, že tento aspekt není schopno posoudit.
6. Všichni posluchači považují oba typy modelací za přínosné pro další praktická cvičení. Pro nácvik tvarování výplní má větší význam metoda subtrakční, pro kurzy protetické technologie pak metoda vytyčovací.
7. 53,3 % studentů se zdá, že správného tvaru žvýkací plošky docílili spíše vytyčovací metodou, 46,7 % posluchačů se domnívá, že metodou subtrakční.
8. 90 % respondentů oceňuje u vytyčovací techniky možnost kontroly každého modelačního kroku vůči zubům protilehlé čelisti.

### Diskuse

Oba typy modelací, subtrakční i aditivní, mají své místo v praktické výuce morfologie chrupu. Těmto modelacím je věnována záměrně většina praktických cvičení z preklinické stomatologie v zimním semestru 1. ročníku. Aditivní modelace – vytyčovací technika – je již dlouhá léta zcela běžnou součástí preklinické výuky stomatologie na dentálních školách v USA. Koncem 50. let 20. století se rozšířila také do západní Evropy a své místo si postupně našla i u nás.

V protetické technologické praxi postupně nahradila subtrakční typ modelace, ale v preklinické výuce není dosud příliš využívána. Na stomatologické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové jsme ji poprvé použili ve školním roce 2000–2001 pro názornou výuku funkční morfologie zubů a základních principů dynamické okluze lidského chrupu. Setkala se jednoznačně s pozitivním přijetím u studentů, a proto ji budeme používat i nadále, nejen v 1. semestru, ale i při zhotovování voskových modelů korunek a můstků, které studenti vyrábějí v rámci praktických cvičení z protetické technologie ve 4. semestru. Subtrakční metodu modelace ovšem neopouštíme. Představuje totiž vynikající formu nácviku pro budoucí výuku modelací výplní v záchovné stomatologii.

### Závěr

Na preklinickém oddělení stomatologické kliniky Lékařské fakulty v Hradci Králové používá autorka při výuce studentů subtrakční i aditivní metodu modelace zubů. Nově zavedená metoda modelace vytyčovací technikou byla studenty jednoznačně přijata, ovšem starší subtrakční typ nebyl odmítnut a dál zůstává součástí syllabu praktické výuky v 1. ročníku.

### Literatura

1. Caesar HH, Germann D. Einfuehrung in die Aufwachstechnik. 7. Aufl. Heraeus Kulzer, 1995:10–7

*MUDr. Dagmar Vahalová,  
Univerzita Karlova v Praze,  
Lékařská fakulta v Hradci Králové,  
Stomatologická klinika,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: vahalovad@lfhk.cuni.cz*

**ERRATUM**

V článku 2002;47(3-4):83-7 Sezónní variace výskytu těžkých exacerbací bronchiálního astmatu autorů Král B., Štětina J, publikovaném v Lékařských zprávách LF UK v Hradci Králové vznikla v tabulce 2 matematická chyba. V počtu ošetřených astmatiků nad 30 let v červenci je uvedeno chybné číslo 270 namísto správného 233. tím se mění odchylky od průměru nejen v červenci, ale i v celém roce. Správné znění tabulky 2 u části pacientů nad 30 let je následující:

**Tab. 2:** Počty astmatiků ošetřených lékaři Územního střediska záchranné služby v závislosti na věku v letech 1991-2001.

Měsíc	Nad 30 let	
	počet (n)	odchylka od průměru (%)
leden	267	+18
únor	240	+6
březen	230	+1
duben	240	+6
květen	244	+7
červen	198	-13
červenec	233	+2
srpen	198	-13
září	204	-10
říjen	193	-15
listopad	194	-15
prosinec	286	+26

Tím se mění také 2 věty v textu:

Ve výsledcích na str. 85 odpadá druhá část věty: „u starší věkové kategorie vrcholil počet exacerbací v prosinci a lednu, **neobvyklý vzestup byl i v měsíci srpnu**“. V části diskuse na str. 86 odpadá druhá část věty „Které z těchto možných příčin u mladších astmatiků v naší sestavě hrály roli ve zvýšení výskytu akutních exacerbací, nevíme, **stejně není jasné nápadné zvýšení v srpnu u starších pacientů**“.

Chyba byla zjištěna při kontrole výpočtů k přípravě přednášky na sjezd pneumologů, bohužel až po publikaci práce. Čtenářům se hluboce omlouváme.

*Autoři*

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2002;47(5-6)

**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

Polygrafická výroba: Tiskárna Aldis a.s., Eliščíno nábřeží 375, 500 02 Hradec Králové.

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v srpnu 2002