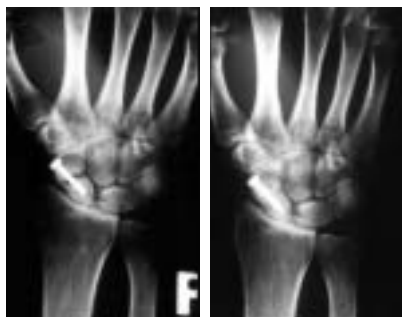


NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

Postižení srdce u syndromu Churga a Straussové může mít příznivý i smrtelný průběh

Na souboru 4 případů syndromů Churga a Straussové se současným zasažením srdce demonstrují autoři (Dušek a spol.) různý průběh tohoto závažného onemocnění. U všech nemocných byly přítomny klinické projevy srdečního selhávání, výrazně byla snížena ejekční frakce levé komory. Zatímco u 3 nemocných byla léčba vysokými dávkami kortikoidů úspěšná, u jedné pacientky se i přes tuto terapii rozvinul kardiogenní šok a nemocná zemřela. Příčinou šoku byla rozsáhlá nekróza myokardu způsobená nekrotizující vaskulitidou drobných a středně velkých intramyokardiálních cév s infiltrací jejich stěny eozinofily a trombózou lumina. Faktory ovlivňující různý průběh srdečního postižení u tohoto syndromu nejsou známy.



Lékaři hradecké ortopedické kliniky (Pellar, Lutonský) prezentují výsledky léčby těchto paklobů u 26 nemocných. Použili metodu resekce paklobu, spongioplastiky a osteosyntézy navikulárním šroubkem. Dlouhodobé sledování operovaných pacientů ukázalo výborné a dobré výsledky u 19 z nich (73 %). Autoři uvádějí přednosti i nevýhody různých operačních přístupů v léčbě tohoto onemocnění.

Pokroky v technice operací paklobů navikulární kosti karpu vedou k výborným léčebným výsledkům

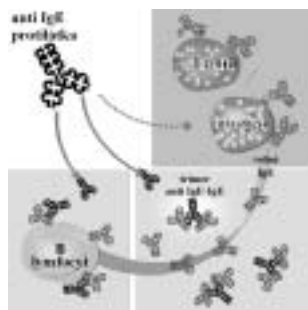
Bolest a omezená pohyblivost v radiokarpálním kloubu jsou nejčastějším projevem paklobu navikulární kosti karpu, většinou způsobeného neléčenou nebo špatně léčenou zlomeninou os naviculare.

Průkaz karcinogenních a genotoxických účinků butadienu vedl k jeho zařazení do skupiny 2A – pravděpodobných lidských karcinogenů

Butadien (C_4H_6) je hořlavý plyn, který se používá při výrobě syntetických gum, pryskyřic a latexů. Přehledový článek dr. Köhlerové se zabývá metabolismem tohoto plynu v experimentu na myších, potkanech,

primátech a projevů genotoxicity a karcinogenity u zvířat exponovaných tomuto plynu. Výsledky prokázaly významné genotoxické účinky zejména metabolitů diepoxybutenu. Několik epidemiologických studií u pracovníků s butadienem prokázalo u nich výrazně vyšší výskyt nádorů krvetvorných a lymfatických tkání. Úprava pracovních podmínek, sledování biomarkerů expozice a genotoxických změn mohou snížit výskyt a odhalit počáteční stadia těchto malignit.

Perspektivní léčba nemocných s alergickými projevy na dýchacím systému pomocí anti-IgE protilátek je na obzoru



V etiopatogenezi alergické rýmy a bronchiálního astmatu hrají zásadní roli vysoké koncentrace IgE protilátek. Dr. Krčmová a spol.

v přehledovém článku uvádí základní děje a mechanismy probíhající u atopických jedinců po styku s alergenem a uvádí roli, jakou zde hraje IgE. Dále se zabývá historií, technologií a zatímními výsledky použití protilátky proti IgE u nemocných s bronchiálním astmatem a alergickou rinitidou. Dosavadní výsledky jsou slibné a pro mnohé pacienty skýtá použití anti-IgE protilátky (omalizumab) výrazné zlepšení průběhu jejich onemocnění.

Atypický klinický obraz onemocnění zoster oticus může činit diagnostické obtíže

Varicella-zoster virové infekce v oblasti hlavy a krku, označované jako *herpes zoster cephalicus*, jsou častější u onkologických a imunokompromitovaných pacientů. Dr. Ponce a spol. prezentují případ pacientky, která neměla žádné predisponující onemocnění, a přesto byla postižena infekcí *varicella-zoster* pod klinickým obrazem *zoster oticus*. Průběh nemoci byl atypický v tom, že postižení bylo lokalizováno převážně v oblasti dermatomů dvou senzitivních krčních nervů (n. auricularis magnus, n. occipitalis minor) a provázelo stejnostranné postižení vestibulo-kochleárního nervu.

Poškození ústní sliznice, probíhající pod obrazem angina bullosa hemorrhagica, může působit obtíže v odlišení od jiných puchýřnatých a krvácivých stavů

Traumatické postižení ústní sliznice, probíhající pod obrazem solitárního, rychle praskajícího hemoragického puchýře, spojené s krvácením do dutiny ústní, se označuje názvem *angina bullosa hemorrhagica*. Doc. Slezák ve svém sdělení uvádí kasuistiku nemocných s touto diagnózou. Podrobný rozbor vlastních případů a obdobných literárních zkušeností přináší důležité poznatky o odlišení těchto lézí od jiných bulózních a primárně erozivních slizničních afekcí (např. pemfigus, lichen planus, herpetická stomatitida, aphthosis maior apod.).

Transezofageální echokardiografie – jedna z klíčových metod v diagnostice infekcí endokarditidy

Infekční endokarditida je závažné onemocnění s pestrou a nespecifickou klinickou manifestací

a mortalitou mezi 20–30 %. Infekční endokarditida je často nerozpoznána, a pokud není léčena, má 100% mortalitu. V diagnostice onemocnění má vedle opakovaného odběru hemokultur na zjištění infekčního agens zásadní význam echokardiografické vyšetření. Na infekční endokarditidu je třeba myslet u každého nemocného s nejasnými teplotami a laboratorním obrazem systémové zánětlivé reakce a u každého takového nemocného je nutné provést cílenou echokardiografii. Vyšetření je schopné především prokázat vegetace na chlopních, zdokumentovat poruchu chlopni a umožňuje sledovat efekt léčby. Transezofageální echokardiografické vyšetření má lepší zobrazovací schopnost, a tím vyšší citlivost pro záchyt menších vegetací než transtorakální vyšetření, lépe se hodí i pro vyšetření srdce s umělou chlopní. Negativní echokardiografický nálezn však neznamena automatické vyloučení infekční endokarditidy.

Rubrika **Ze života fakulty** přináší 4 autorské referáty prací přednesených na 428. zasedání společnosti J.E. Purkyně v Hradci Králové dne 6.11.2002.

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

ANTI-IgE PROTILÁTKY - BLÍZKÁ ALTERNATIVA V LÉČBĚ ALERGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ?

Irena Krčmová¹, Yvona Hanzálková¹, Bohuslav Král²

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Ústav klinické imunologie a alergologie¹, II. interní klinika²

Summary: Anti-IgE antibodies - the coming alternative in the therapy of allergic diseases?

IgE antibodies play the key role in the development of the early phase of allergic reaction, their immunomodulatory influence is much broader because cellular receptors for IgE molecules are present in different density nearly on all immunocompetent cells. Due to these reasons the research in the therapeutic field is also focused on IgE antagonist antibodies, out of these the perspective one according to efficacy and safety is rhuMAB-E25 (recombinant human monoclonal antibody-E25). The molecule was prepared by recombinant technology. This molecule is formed by 95% of human immunoglobulin IgG1 to which in hypervariable parts a mouse anti-IgE antibody is connected. RhuMAB-E25 (called omalizumab) is selectively bound to the constant domain Fc ϵ 3 of the serum IgE with the following decrease of the serum IgE concentration. The therapeutic efficacy and safety of rhuMAB-E25 is the object of the third phase of clinical trials at the present. The drug is applied in the subcutaneous form to the children (the age of 6 to 12 years) as well as to adolescents and adults (the age of 12 to 75 years) suffering from allergic rhinitis and bronchial asthma. According to the published data its application from the point of view of the decrease of the total IgE is documented as being effective as well as safe. In bronchial asthma patients the anti-IgE treatment led to the decrease and in some patients to the withdrawal of inhaled corticosteroids and also to the decrease of exacerbations, to the decrease of the consumption of the rescue medication and to the improvement of the quality of life. From the adverse documented events of the therapy only an urticarial reaction mainly with the first application of rhuMAB-E25 was found. According to its clinical profile and the results of clinical studies the anti-IgE treatment has proved a biologic activity and because of its complex influence the affection of the basis of allergic disease was notified. Its use in the coming clinical practice is awaited. The therapy will first aim to patients with difficult and labile type of atopic asthma where despite high inhaled corticosteroids could not be reached. The anti-IgE antibodies therapy seems to be perspective in patients with coincidence of

allergic diseases and polysensitized subjects where the use of allergen vaccination is limited.

Key words: Anti-IgE antibody; rhuMAb-E25 (recombinant human monoclonal antibody-E25); Omalizumab; Bronchial asthma; Allergic rhinitis

Souhrn: IgE protilátky hrají zásadní roli v rozvoji časně fáze alergické reakce, jejich imunomodulační účinek je však daleko širší, neboť buněčné receptory pro IgE molekuly jsou v různé denzitě prezentovány téměř na všech imunokompetentních buňkách. Z těchto důvodů je výzkum v oblasti terapeutik též zaměřen na antagonisty IgE protilátek, z nichž jako perspektivní z hlediska účinnosti i bezpečnosti se jeví rhuMAb-E25 (recombinant human monoclonal antibody-E25). Rekombinantní technologií byla připravena molekula, která je z 95 % tvořena lidským imunoglobulinem IgG1, k němuž je v oblasti hypervariabilních úseků připojena myší anti-IgE protilátka. RhuMAb-E25 (následně označení omalizumab) se selektivně váže na konstantní doménu Fc ϵ 3 sérového IgE s následným snížením jeho sérové koncentrace. Terapeutický efekt a bezpečnost rhuMAb-E25 jsou v současnosti předmětem III. fáze klinického zkoušení. Lék je aplikován v subkutánní formě jak dětem (6–12 let), tak dospívajícím a dospělým pacientům (12–75 let) s diagnózami alergické rýmy a bronchiálního astmatu. Dle publikovaných dat je jeho aplikace z hlediska snížení celkového IgE hodnocena jako efektivní a současně bezpečná. U diagnózy bronchiálního astmatu vedla léčba anti-IgE protilátkami ke snížení, u části pacientů až k vysazení inhalačních kortikosteroidů, k poklesu četnosti exacerbací, ke snížení spotřeby krátkodobě působících inhalačních beta – 2 mimetik současně se zlepšením skóre astmatu. Z nežádoucích účinků terapie byl možný vztah v souvislosti s aplikovanou látkou uveden pouze u urtikariální reakce, která s převahou provázela 1. podání rhuMAb-E25. Dle uvedeného klinického profilu a dle závěrů klinických studií lze říci, že léčba anti-IgE protilátkami vykazuje systémovou biologickou aktivitu a svým komplexním působením zasahuje podstatu alergického onemocnění. Její užití lze očekávat v blízké klinické praxi, terapie bude nejdříve směřovat k pacientům s obtížně léčitelným a labilním typem atopického astmatu, kde nebylo dosaženo kontroly nad chorobou i při užití vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů. Terapie anti-IgE protilátkami se jeví jako perspektivní u pacientů s koincidencí alergických chorob a polysenzitizedovaných jedinců, kde je užití alergenové vakcinace omezené.

Úvod

S jistou nadsázkou můžeme říci, že historie výzkumu anti-IgE protilátek začíná již ve dvacátých letech minulého století, kdy byly uvedeny první literární prameny o humorální podstatě alergických onemocnění. Objevem Carla Prausnitze a Otto Küstnera v roce 1921 bylo prokázáno, že přenos séra od atopického jedince nealergikovi může zprostředkovat rozvoj místní časně přecitlivělosti na specifický alergen. Ale až v roce 1966 se podařilo dvěma pracovním týmům (Johanssonovu a Bennichovu a manželům

Ishizakovým) identifikovat hlavní „reagin“ odpovědný za rozvoj alergické kaskády – protilátku IgE (3). Tím byla zahájena nová kapitola v dějinách alergologie se zaměřením výzkumu na tuto molekulu.

IgE protilátky jsou základním spouštěcím signálem pro rozvoj časně fáze alergické reakce, jejich imunomodulační účinek je však daleko širší, neboť buněčné receptory pro IgE molekuly jsou v různé denzitě prezentovány téměř na všech imunokompetentních buňkách.

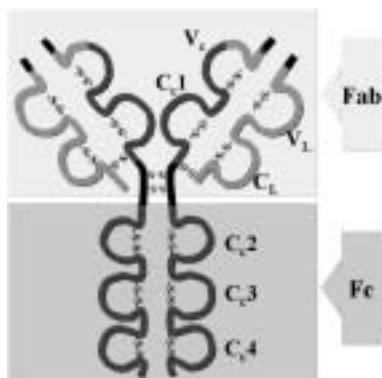
V procesu narůstající senzibilizace k jednomu či více alergenům jsou B lymfocyty stimulovány interleukiny IL-4 a IL-13 k produkci IgE protilátek. Produkované IgE protilátky jsou schopny vazby jak na vysokoafinní (Fc ϵ RI), tak nízkoafinní (Fc ϵ RII, CD23) receptory. Vysokoafinní IgE receptory jsou exprimovány na povrchu mastocytů, bazofilů a antigenprezentujících buněk, zatímco nízkoafinními IgE receptory jsou přednostně vybaveny eozinofily, monocyty, B lymfocyty, dendritickými a epitelialními buňkami. Vazba IgE protilátek na uvedené receptory a jejich přeměnění alergenem je základní podmínkou pro aktivaci těchto buněk (6,10,12).

V časně fázi alergické reakce je klíčová úloha mastocytů a bazofilních granulocytů, jejichž aktivace je provázena rychlou degranulací buněk a uvolňováním preformovaných a nově tvořených mediátorů. Histamin, heparin, prostaglandin (PG) D2 a leukotrieny (Cyst LT) jsou převážně odpovědné za časnou fázi, zatímco tryptáza, tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α), IL-4, IL-13 a IL-5 indukují pozdní fázi alergické reakce prostřednictvím exprimovaných adhezivních molekul v mikrovaskulárním řečišti s následným vycestováním eosinofilů, neutrofilů a T lymfocytů. Interakce alergenů s IgE protilátkami navázanými na vysokoafinní a nízkoafinní receptory na antigenprezentujících buňkách urychlují prezentaci antigenu alergen-specifickým T lymfocytům se zvýšenou produkcí IL-4, IL-5, což opět následně stimuluje B lymfocyty, eozinofily a další buňky alergického řetězce. Uvedené děje vedou k udržování chronického alergického zánětlivého procesu (2,12).

Imunoglobulin E je monomer o molekulové hmotnosti 190 000. Jeho sérová koncentrace je nízká, na celkovém množství sérových imunoglobulinů se podílí pouhými 0,004 % (sérová koncentrace 0,1–0,3 μ g/l), neboť je převážně lokalizován ve tkáních. Ze všech protilátek je nejrychleji v séru odbouráván s poločasem 2 dnů, vazbou na buněčné receptory se stává stabilním na mnoho týdnů. Tak jako jiné protilátky je složen ze dvou identických lehkých a dvou těžkých řetězců spojených disulfidickými můstky, které vytvářejí na řetězci smyčky (domény) mající více méně konstantní velikost (100 až 110 aminokyselin). Těžký řetězec je tvořen čtyřmi konstantními doménami (C ϵ 1 – C ϵ 4) a jednou N-koncovou doménou, pro vysokou variabilitu v sekvenci aminokyselin označovanou jako variabilní. Lehký řetězec je tvořen jednou doménou variabilní a jednou doménou konstantní. IgE protilátky váží alergen svoji Fab částí v místě variabilní domény, konkrétně v jejich hypervariabilních úsecích (tzv. „horká místa“). Za vazbu na buněčné receptory (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) je zodpovědná Fc část IgE molekuly, konkrétně doména C ϵ 3 (2,10,12).

Z výše uvedených vlastností imunoglobulinu E vyplývají požadavky na charakteristiku anti-IgE protilátek. Měly by selektivně vázat volné IgE molekuly a nevázat se na jiné třídy imunoglobulinů (izotypová specifita). Rovněž by se neměly vázat na membránové receptory efektorových buněk. Vytvořené imunokomplexy IgE+anti-IgE by měly být

limitované velikostí i množstvím bez schopnosti aktivovat komplement. Pokud uvedené vlastnosti shrneme – anti-IgE protilátky by měly zabránit vazbě IgE na receptory buněk bez vyvolání protilátkové odpovědi po jejich opakovaném podání (7).

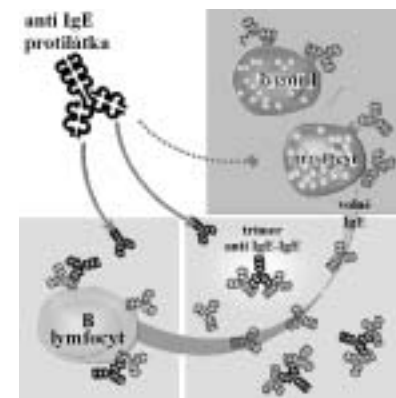


Obr. 1:

Vývoj anti-IgE protilátek

Na přelomu 80. a 90. let XX. století dochází k vývoji jak chimerických, tak humanizovaných anti-IgE protilátek, z nichž jako perspektivní z hlediska účinnosti i bezpečnosti se jeví rhuMAb-E25 (recombinant human monoclonal antibody-E25). Rekombinantní technologií byla připravena unikátní molekula, která je z 95 % tvořena lidským imunoglobulinem podtřídy G1 (IgG1), ke kterému je v oblasti hypervariabilních úseků připojena myší anti-IgE protilátka. Z 5 % myší protilátky pouhé 3 aminokyselinové zbytky nejsou prezentovány v protilátkách lidských. RhuMAb-E25 (následně označení omalizumab) se selektivně váže na konstantní doménu Fc ϵ 3 lidského IgE, tedy v místě vazby IgE s vysoko- a nízkofinnými buněčnými receptory (6,7,17).

Takto vytvořená nová molekula splňuje vlastnosti požadované na anti-IgE protilátce. Váže se na cirkulující IgE se snížením jeho sérové koncentrace a je schopna vazby s molekulami IgE exprimovanými na B lymfocytech, čímž inhibuje tvorbu nových IgE protilátek. Blokádu vazby IgE na vysokoafinné receptory zabraňuje degranulaci efektorových buněk s omezeným uvolňováním mediátorů alergické reakce, což následně vede ke snížení aktivity buněk zánětu. Na druhé straně tato protilátka není schopna vazby s IgE protilátkami již vázanými na mastocytech, její aplikace tedy není provázána anafylaktogenními účinky v důsledku přemostění navázaných IgE molekul. Vytvořené solubilní komplexy IgE s omalizumabem jsou trimery o maximální molekulové hmotnosti 1 milion daltonů (což odpovídá velikosti lidského IgM) a nejsou proto schopny aktivovat komplementový systém.



Obr. 2:

Komplexy jsou vychytávány v retikuloendotelovém systému, převážná část komplexů se vylučuje močí bez akumulace v glomerulech ledvin (12,16,18).

Přirozeně vzniká otázka, zda snížení sérových koncentrací IgE neoslabilo imunitní odpověď organismu proti parazitárním infekcím. Naopak, studie na myších modelech, infikovaných parazity *Schistosoma mansoni* nebo *Nippostrongylus brasiliensis*, prokázaly zvýšení clearance parazitů v průběhu aplikace anti-IgE protilátek (2).

Klinické studie

Po preklinických studiích na myších a opičích modelech následovaly klinické studie, které se samozřejmě v první fázi týkaly bezpečnosti aplikovaného omalizumabu (anti-IgE protilátky) a jeho účinku na snížení sérové koncentrace celkového IgE. V otevřené studii byl 45 atopickým jedincům i.v. podáván omalizumab v dávce 0,015 nebo 0,03/kg/celkové sérové IgE každé dva týdny. Po 182 dnech léčby byla udržena hodnota celkového IgE menší než 2 % původní koncentrace, po přerušení terapie byl dokumentován očekávaný návrat celkového IgE k původním hodnotám. Protilátky proti anti-IgE molekule v této studii, jako i v dalších studiích, byly vyšetřovány a nebyly prokázány (6,7,16). Stejně tak závažné nežádoucí reakce s prokázanou souvislostí s aplikovanou látkou nebyly hlášeny. Pouze u 2 % jedinců byly zaznamenány při podání 1. dávky přechodné mírné urtikariální reakce, které se při dalších aplikacích již neopakovaly a nebyly důvodem k přerušení léčby. V celém období studií fáze I. a II. byla pouze u 1 léčeného jedince uvedena urtikárie při opakovaném podání a v terapii nebylo pokračováno. Léčba omalizumabem je tedy z hlediska snížení celkového IgE hodnocena jako efektivní a současně bezpečná (12,16).

Jaké další následné účinky terapie byly ve studiích sledovány? Je známo, že koncentrace celkového IgE koreluje s densitou buněčných IgE receptorů a se schopností

aktivace efektorových buněk. Ve studii 12 atopických jedinců byla sledována denzita vysokoafinních receptorů na bazofilech a byl v průběhu 3 měsíců zaznamenán jejich významný pokles z 220 000 na 8 300 Fc ϵ RI/bazofil (14). Redukce denzity vysokoafinních receptorů úzce souvisí se sníženou excitabilitou těchto buněk a jejich dalším zapojením do efektorové fáze alergické reakce. Tyto nálezy korelují s výsledky klinických prací, které sledovaly odpověď dýchacích cest po bronchiální provokaci v průběhu léčby omalizumabem. V randomizovaných dvojité slepých klinických studiích astmatických pacientů bylo prokázáno, že terapie omalizumabem signifikantně redukuje časnou a pozdní reakci dýchacích cest jak při provokaci nespecifické metacholinem, tak specifické příčinným alergenem. Současně byla prokázána 24 hodin po provokaci alergenem snížená hodnota eozinofilního kationového proteinu (ECP) a snížená eozinofilie v indukovaném sputu (11x nižší oproti placebo skupině). Tento fakt je důležitý z toho pohledu, že zejména eozinofily se významně podílí svými toxickými proteiny na destrukci slizničního epitelu (4,8).

Terapeutický efekt a bezpečnost rekombinantní humanizované monoklonální anti-IgE protilátky jsou v současnosti předmětem III. fáze klinického zkoušení v multicentrických randomizovaných dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích, z nichž některé přecházejí již do extenzní fáze otevřených studií. Lék je aplikován jak dětem (6–12 let), tak dospívajícím a dospělým pacientům (12–75 let) s diagnózami alergické rýmy a bronchiálního astmatu.

Tři pilotní studie klinické fáze III, kterých se zúčastnilo 1071 dospělých, dospívajících a 334 dětí s diagnózou středně těžkého až těžkého bronchiálního astmatu, prokázaly účinnost léčby omalizumabem. Hlavními sledovanými cíli studie byly otázky, zda léčba omalizumabem snižuje počet exacerbací bronchiálního astmatu a zda umožňuje snížit dávky inhalačních kortikosteroidů. Mezi další sledované parametry patřila snášenlivost a bezpečnost léčby, kvalita života, spotřeba bronchodilatačních léků, spirometrická vyšetření a celkové hodnocení účinnosti léčby pacientem. Plán studií byl jednotný jak u dětských, tak u dospělých astmatiků. Zahrnoval 2 fáze – prvních 16 týdnů byly při aplikaci omalizumabu ponechány inhalační kortikosteroidy na původní dávce (steroid stable phase), v dalších 12 týdnech byly dávky inhalačních kortikosteroidů postupně redukovány o 25 % každé 2 týdny až do bodu, kdy při jejich minimální dávce byla zachována kontrola nad astmatem (steroid withdrawal phase). Dle uvedených výsledků na konci „steroid – redukční“ fáze mohlo zcela vysadit inhalační kortikosteroidy 40–55 % pacientů léčených omalizumabem, stejně tak pokles četnosti exacerbací byl statisticky významný ve srovnání s placebovou skupinou. V průběhu „steroid – stabilní“, ale i „steroid – redukční“ fáze bylo prokázáno signifikantní snížení spotřeby krátkodobě působících inhalačních beta – 2 mimetik se statisticky významným zlepšením skóre denních a nočních příznaků astmatu, s vazbou na zlepšení skóre kvality života. Výskyt a typ nežádoucích účinků ve skupině pacientů léčených omalizumabem byl obdobný jako v placebové skupině. Možný příčinný vztah k aplikované látce byl uveden pouze u urtikariální reakce, která s převahou provázela 1. podání omalizumabu a odezněla po perorálním podání antihistaminik (2,9,11,15).

Terapie omalizumabem se jeví též účinnou u pacientů s diagnózou alergické rinitidy. Dvě publikované studie se zabývaly sledováním efektu omalizumabu v léčbě sezónní

alergické rýmy s vazbou na pyl ambrózie a na pyl břízy (1,5). Léčba byla aplikována v předstihu – v průměru 4 týdny před počátkem pylové sezóny a následně v průběhu pylového období uvedených rostlin. V obou studiích bylo prokázáno statisticky významné zlepšení denního skóre nosních příznaků, signifikantní snížení spotřeby antihistaminik ve srovnání s placebovou skupinou.

Jako perspektivní se jeví rekombinantní anti-IgE protilátka v rukou alergologa v kombinaci s užitím alergenové imunoterapie. Studie, která se zabývala kombinací obou léčebných postupů (anti-IgE a terapeutický pylový alergen), prokázala aditivní efekt omalizumabu k imunomodulačním účinkům alergenové vakcinace (13). Kombinovaná terapie by se v budoucnu jevila přínosnou zejména u polysenzibilizovaných pacientů, kde pomýšlíme na léčbu alergenovou imunoterapií a v první fázi není jednoznačný dominantní alergen.

Pro přehlednost uvádíme základní charakteristiky omalizumabu v tabulce.

Tab. 1: Základní charakteristiky omlizumabu.

Vlastnosti omalizumabu (rhuMAB-E25)	
Indikace	
alergické astma	
alergická rýma	
Mechanismus účinku	
rekombinantní humanizovaná monoklonální anti-IgE protilátka	vazba na doménu Fc ϵ 3 IgE, blokáda vazby na Fc ϵ RI
Dávky a aplikace v klinických studiích	
Způsob aplikace	subkutánní
alergické astma	150–300 mg \bar{a} 4 týdny nebo 225–375 mg \bar{a} 2 týdny (v závislosti na tělesné hmotnosti a hodnotě celk. IgE)
alergická rýma	300 mg \bar{a} 3–4 týdny (frekvence závisí na hodnotě celk. IgE)
Farmakokinetický profil	
maximální plazmatická koncentrace	30,9 mg/l i.v.
doba trvání maximální plazmat. koncentrace	\leq 14 dní (0,15 mg/kg s.c.)
distribuční objem	přibližný plazmatický objem
eliminační poločas	1–4 týdny
Nežádoucí účinky	
v souvislosti s aplikovanou látkou	přechodná urtikárie

Závěr

Dle uvedeného klinického profilu rekombinantní humanizované monoklonální anti-IgE protilátky a dle závěrů klinických studií lze říci, že léčba anti-IgE protilátkami vyka-

zuje systémovou biologickou aktivitu a svým komplexním působením zasahuje podstatu alergického onemocnění.

Její užití lze očekávat v blízké klinické praxi a vyvstává tedy otázka, ke kterým skupinám alergiků bude tato, určitě finančně náročnější, terapie nejdříve směřovat. Lze předpokládat, že pozornost bude zaměřena na pacienty s obtížně léčitelným a labilním typem atopického astmatu, bez dosažené kontroly nad chorobou i při užití vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů, popř. perorálních kortikosteroidů. Lék je indikován zejména u dětských astmatiků s dlouhodobou léčbou vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů. Terapie omalizumabem se jeví též jako perspektivní u pacientů s koincidencí alergických chorob a polysenzitizovaných jedinců, kde užití alergenové vakcinace je omezené.

Po uvedených nesporných přínosech léčby rekombinantními humanizovanými monoklonálními anti-IgE protilátkami by měla následná klinická praxe i klinické studie odpovídat na další sporné otázky. Není v této fázi definována optimální doba léčby, neboť po přerušení terapie lze očekávat návrat celkového IgE k původním hodnotám (což však nemusí být provázeno relapsem choroby). Není zatím vymezena indikace léčby u atopické dermatitidy a IgE-mediované urtikárie. Otázkou zůstává též dlouhodobá spolupráce pacientů při pravidelné (2–4týdenní) aplikaci léku. I když vzhledem k tíži onemocnění by se pravděpodobně jednalo o vysoce motivované nemocné.

Omalizumab pod firemním názvem Xolair (spolupráce firem Novartis a Genentech, Inc.) je v současné době registrován zatím ve Švýcarsku a v dalších zemích probíhá jeho registrační řízení. V rámci multicentrické studie probíhá klinické zkoušení léku také v České republice ve dvou centrech – ve Fakultní nemocnici v Olomouci a v Hradci Králové. Omalizumab je slibnou a svým mechanismem účinku zcela novou léčebnou alternativou, další klinická praxe a širší užití pomůže jasně definovat jeho místo v terapii alergických chorob.

Poděkování za grafické zpracování patří paní Haně Kotlandové.

Literatura

- Adelroth E, Rak S, Haahtela T et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(2):253–59.
- Barnes PJ. Anti-IgE therapy in asthma: rationale and therapeutic potential. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:196–204.
- Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SGO et al. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin. *Bull World Hlth Org* 1968;38:151–2.
- Boulet LP, Chapman KR, Cote J et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response (see comments). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1835–40.
- Casale TB, Bernstein IL, Busse WW et al. Use of anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:110–21.
- Boushey HA. Anti-IgE. 57th AAAAI Annual Meeting. Hilton, 16.3.2001. In: Novel and non-traditional therapy for IgE-mediated disease. 2001:1.
- Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs* 2001;61(2):253–60.
- Fahy JV, Fleming HE, Wong HH et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects (see comments). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828–34.
- Fick RB, Simon SJ, Su JQ et al. Anti-IgE (rhuMab-E25) treatment of the symptoms of moderate-severe allergic asthma (abstract 8). *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:80.
- Hamelmann E, Tateda K, Oshiba A et al. Role of IgE in the development of allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness – a murine model. *Allergy*, 1999;54:297–305.
- Holgate S, Bousquet J, Wenzel S et al. Efficacy of omalizumab, an antiimmunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001;17(4):233–40.
- Holgate ST, Corne J, Jardieu P et al. Treatment of allergic airways disease with anti-IgE. *Allergy* 1998;53:83–8.
- Kuehr J, Brauburger J, Zielen S et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274–80.
- MacGlashan Jr. DW, Bochner BS, Adelman DC et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438–45.
- Milgrom H, Fick RBJ, Su JQ et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMab-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(26):1966–73.
- Patalano F. Injection of anti-IgE antibodies will suppress IgE and allergic symptoms. *Allergy* 1999;54:103–10.
- Racine-Poon A, Botta L, Chang TW et al. Efficacy, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of CGP 51901, an anti-immunoglobulin E chimeric monoclonal antibody, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:675–90.
- Togias A, Corren J, Shapiro G et al. Anti-IgE treatment reduces skin test (ST) reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(1 pt 2):S171.

**MUDr. Irena Krčmová, CSc.,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Ústav klinické imunologie a alergologie,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: krcmova@fnhk.cz**

Kokain může vyvolat akutní a chronické postižení srdce

Používání kokainu jako drogy je rozšířeno po celém světě, nejvíce mezi mladými lidmi. V USA odhadují, že asi 25 milionů Američanů má zkušenosti s kokainem. Postižení srdce nezávisí na způsobu, jakým se kokain do těla dostane (šňupáním, kouřením, intravenózně), a není také přímá úměra mezi vyšší dávkou a poškozením srdce. Nejčastějšími typy poruch srdce jsou: akutní ischemie myokardu, včetně akutního infarktu, různé typy arytmií, myokarditida, kardiomyopatie, a to jak dilatační, tak hypertrofická, disekce aorty. U mladých mužů s rozvinutých infarktem myokardu je proto nutné vždy pátrat v anamnéze po užívání kokainu. Bolest na hrudi u pacientů závislých na kokainu může však mít i jiný důvod, např. pleuritický syndrom. Na velké sestavě 344 kokain užívajících pacientů, vyšetřených pro bolest na hrudi, byl akutní infarkt prokázán v 6 %. Většina takto postižených pacientů neměla žádné povědomí o tom, že kokain může poškozovat kardiovaskulární systém. Proto je důležitá edukace a rada pro tyto nemocné, jak a kde mohou být závislosti na kokainu zbaveni.

Kloner RA et al. Cocaine and the Heart. N Engl J Med 2003;348(6):487-8.

B. Král

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(3-4):103-108

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

VÝZNAM TRANSEZOFAGEÁLNÍ ECHOKARDIOGRAFIE V DIAGNOSTICE INFEKČNÍ ENDOKARDITIDY

Jan Fridrich

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika

Summary: Role of transesophageal echocardiography in the diagnostics of infective endocarditis.

Echocardiography provides direct visualization of vegetations and complications of endocarditis, such as valvular regurgitation, abscesses, aneurysm formation and fistulous communications between cardiac chambers, it has become the diagnostic method of choice to evaluate infective endocarditis. Information provided by echocardiography has been shown to be helpful not only for diagnostic purposes but also for patient management and for the prediction of the risk for complications. Owing to enhanced resolution and image quality, transesophageal echocardiography has significantly increased the detection rate of vegetations when compared with transthoracic imaging.

Key words: Transesophageal echocardiography; Infective endocarditis; Diagnostics

Souhrn: Echokardiografie se stala metodou volby v diagnostice infekční endokarditidy (IE). Její výhodou je možnost přímého zobrazení vegetací a komplikací infekční endokarditidy (chlopenní insuficience, abscesy, aneuryzmata, komunikace mezi srdečními dutinami). Informace získané prostřednictvím echokardiografie jsou cenné nejen z hlediska stanovení diagnózy, ale rovněž pro stanovení léčebného postupu a posouzení rizika komplikací. Díky vyšší rozlišovací schopnosti a lepší kvalitě obrazu má jícnová echokardiografie významně vyšší senzitivitu v diagnostice vegetací ve srovnání s klasickým zobrazením přes hrudní stěnu.

Patogeneze infekční endokarditidy

Podle většiny současných názorů vzniká infekční endokarditida nejčastěji jako dvou-
stupňový proces. První fázi tvoří tzv. nebakteriální trombotická endokarditida (NBTE).

Vzniká jako následek mechanického traumatu chlopní nebo nástěnného endokardu cizím tělesem. Další možnou příčinou jsou opakovaná mikrotraumata endotelu, k nimž dochází v místě silného turbulentního proudění krve (chlopní vady, defekt septa komor). Často dochází k současnému poškození mitrální a aortální chlopně. Přidatými faktory podílejícími se na vzniku NBTE jsou podvýživa, celkové vyčerpání organismu, hyperkoagulační stav, systémový lupus erytematos (Libmanova-Sacksova endokarditida). Průběh mikrotraumatizace endotelu se uplatňuje v patogenezi infekční endokarditidy u intravenózních narkomanů. NBTE je obvykle klinicky němá, vyskytuje se s frekvencí kolem 1 % jako vedlejší nález při pitvě (19).

Druhým stupněm ve vývoji IE je mikrobiální kolonizace trombu. O tom, zda dojde ke vzniku IE, rozhoduje přítomnost a rozsah NBTE, stupeň bakteriémie, doba trvání bakteriémie a afinita mikroorganismu k endokardu chlopní či povrchu trombu.

Echokardiografická diagnostika vegetací

S využitím dvourozměrné echokardiografie je vegetace definována jako oscilující, intrakardiálně uložený útvar, související s chlopní či podpůrným aparátem (obr. 1 a 2), nebo implantovaným materiálem, pohybující se v dráze regurgitačního proudu, pro který neexistuje jiné anatomické vysvětlení (15,17). Echogenita vegetace je v akutní fázi onemocnění nižší než echogenita okolních struktur (chlopně, endokard). Při úspěšné léčbě se zpravidla zmenšuje, její echogenita se zvyšuje a je více fixována. Určení stáří vegetace je v řadě případů obtížné. Rychlé vymizení vegetace může být důsledkem úspěšné léčby, ale i možné embolizace. Aortální vegetace jsou obvykle lokalizovány na komorové straně chlopně, mitrální a trikuspidální vegetace většinou na straně síňové. Aortální vegetace zpravidla postihují volné okraje cípů, mohou prolabovat do výtokového traktu levé komory. Mitrální vegetace mohou postihnout jeden či oba cípy (obr. 1,2). Vegetace mohou způsobit i difuzní ztluštění cípů chlopně.

Senzitivita transtorakální echokardiografie (TTE) v diagnostice vegetací na nativních chlopních se pohybuje v rozmezí 30–63 %, v případě transezofageální echokardiografie (TEE) v rozmezí 88–100 %. Limitující především pro TTE je vyšetřitelnost nemocného. Tímto přístupem většinou detekujeme vegetace větší než 5 mm. Průměrným TEE zobrazujeme vegetace větší než 2 mm. Hodnoty senzitivity pro diagnostiku vegetací na mechanických náhradách jsou 36 % pro TTE a 82 % pro TEE. V případě bioprotéz jsou tyto hodnoty 44 % pro TTE a 86 % pro TEE. Hodnoty specifity jsou pro obě metody vyšší: 83–100 % pro TTE a 96–100 % pro TEE (1,8,10,11,12,13). Významný rozdíl v senzitivitě je dán především menší vzdáleností jícnové sondy od srdečních struktur. Přes vysoké hodnoty specifity obou metod existuje možnost falešně pozitivních nálezů. K nim patří fibrózní změny a kalcifikace chlopních struktur (jsou obvykle více echodenzní a méně mobilní), myxomatózní degenerace chlopní, bioprotézy s degenerativně změněnými cípy, hypermobilní a redundantní šlašinky, lokalizovaná chordální ztluštění, Lamblovy výrůstky (drobná vláknitá echa imitující vegetace), šicí materiál u chlopních náhrad (3). V některých případech je obtížné odlišit aktivní a hojící se vegetaci. Vhodná jsou kontrolní vyšetření k posouzení změny nálezu a k diagnostice eventálních komplikací. Při úspěšné konzervativní léčbě je vhodné



Obr. 1: Rozsáhlá vegetace na předním cípu mitrální chlopně.



Obr. 2: Vegetace na obou cípech mitrální chlopně.

provést kontrolní vyšetření za 4 až 6 měsíců. Je nutno si uvědomit že diagnostiku IE není možno postavit pouze na ultrazvukovém nálezu, typický UZ obraz je pouze jedním z hlavních kritérií.

Vegetace větší než 10 mm mají významně vyšší incidenci embolizacních příhod. Jiní autoři označují za rizikové vegetace větší než 15 mm, lokalizované v pravostranných srdečních oddílech, a stafylokokovou etiologii (6,14,18). Dalším rizikovým faktorem je mobilita vegetací. Vegetace může být v průběhu léčby stacionární, může se zvětšovat či zmenšovat. Se zvětšující se vegetací stoupá riziko embolizace, tvorby abscesu, nutnosti náhrady chlopně a zvyšuje se mortalita.

Poškození chlopní, chlopní dysfunkce a jejich echokardiografické charakteristiky

Chlopní insuficience je hlavní příčinou srdečního selhání u nemocných s IE. Je přítomna u většiny pacientů, kteří vyžadují chirurgickou intervenci. Středně významná a významná chlopní insuficience byla pozorována u 88 % pacientů s IE (7). Relativně vzácná je chlopní stenóza způsobená velkou vegetací. Poměrně časté jsou perforace a destrukce cípů, ruptury šlašinek a papilárních svalů, které lze dobře zobrazit dvourozměrnou jícnovou echokardiografií. Pomocí barevného mapování můžeme detekovat a lokalizovat chlopní perforace a semikvantitativně hodnotit významnost insuficience.

Komplikace infekční endokarditidy v echokardiografickém obraze

Při šíření zánětlivého procesu mimo srdeční chlopně dochází k postižení extra- a intravalvulárních struktur. Při jejich destrukci, nekróze a zánětlivé infiltraci vzniká absces, který může přejít v aneurysma či pseudoaneurysma. Šíření abscesu společně s vlivem vysokého tlaku na oslabené stěny vede ke vzniku píštěle. Většina abscesů a aneurysmat vzniká při postižení aortální chlopně. Z aortálního anulu se infekce šíří na okolní srdeční struktury. Z oblasti úponu levého koronárního cípu může infekce přejít na přední cíp mitrální chlopně přímým šířením, eventuálně jako tzv. „jet lesion“ při poškození endotelu regurgitačním proudem aortální insuficience. V této oblasti může dojít ke vzniku abscesu, aneurysmatu a při jeho ruptuře k vytvoření píštěle mezi výtokovým traktem LK a levou síní. Infekční proces může rovněž postihnout mezisíňové septum se vznikem píštěle. Z oblasti úponu pravého koronárního cípu se infekce může šířit na membránózní část komorového septa s možností vytvoření píštěle mezi výtokovým traktem LK a pravou síní či pravou komorou. Z oblasti úponu nekoronárního cípu se infekce často šíří na zadní část komorového septa, na oblast výtokového traktu pravé komory či na přední cíp mitrální chlopně. Může dojít k vytvoření aneurysmatu Valsalvova sinu s následnou perforací do pravé síně nebo výtokového traktu pravé komory.

Absces je echokardiograficky definován jako oblast snížení echogenity či echo-prázdný prostor nekomunikující s oběhem, lokalizovaný v oblasti chlopně anulu či přilehlých myokardiálních struktur. Dle studií používajících TTE byl definován jako oblast abnormální echogenity v perivalvulární tkáni a ztlustění aortálního kořene nad anulem na více než 10 mm. Vzácně mohou vzniknout myokardiální abscesy při septické embolizaci cestou koronárních tepen, které se projevují jako projasnění v myokardu. Zároveň může dojít k poruše atrioventrikulárního či nitrokomorového vedení. Další komplikací IE je mykotické aneurysma, které nejčastěji postihuje kořen aorty. Je definováno jako výduť vzniklá v aortálním anulu, Valsalvových sinech nebo stěně aorty. Tvoří slepou dutinu spojenou s lumenem aorty. Vzácně postihuje přední cíp mitrální chlopně. Ruptura abscesu nebo aneurysmatu vede k chlopní perforaci nebo ke vzniku píštěle mezi srdečními dutinami.

Pro detekci abscesu má TEE výrazně vyšší senzitivitu v porovnání s TTE (28 vs. 99 %), specifická obou metod je srovnatelná (99 vs. 95 %) (4).

Mezi další komplikace IE patří infarkt myokardu způsobený embolizací vegetace do koronárních tepen, purulentní perikarditida se zvýšenou echogenitou výpotku, eventuelní nespecifická kardiomyopatie.

Echokardiografický obraz endokarditid chlopních náhrad

Endokarditida chlopní náhrady tvoří v současné době 10–25 % všech endokarditid. Rozlišujeme časnou IE, která vzniká do dvou měsíců po operaci, a pozdní IE. Období do jednoho roku po operaci je označováno jako přechodné. Časná endokarditida vzniká v souvislosti s operačním výkonem, pozdní má stejný mechanismus vzniku jako IE nativní chlopně. Riziko vzniku je větší po operaci pro IE a u bioprotéz. Při echokardiografii pozorujeme vegetace, absces v prstenci chlopně a jeho okolí, paravalvulární regurgitaci nebo dehiscenci náhrady. Senzitivita TTE pro diagnostiku vegetací na mechanické náhradě je 36 %, na bioprotéze 44 %, v případě TEE jsou tyto hodnoty 82 a 86 % (17). Méně často pozorujeme parciální obstrukci náhrady se stenózou. Prognóza endokarditidy chlopní náhrady je vážná a naděje na vyléčení konzervativním způsobem malá.

Závěr

Transtorakální a především transezofageální echokardiografie je metodou volby v diagnostice infekční endokarditidy. Umožňuje nám posoudit průběh onemocnění, prognózu nemocného a účinnost terapie. Je nezbytná k diagnostice komplikací infekční endokarditidy a včasné indikaci chirurgického přístupu. Nutné jsou určité zkušenosti vyšetřujícího a jako každá metoda má své limity.

Literatura

1. Birmingham GD, Rahko PS, Ballentyne F. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992;123(3):774–81.
2. Crawford MH, DiMarco JP et al. *Cardiology*. Elsevier Science Limited, 2002.
3. Ciliberto GR, Moreo A, Lobiati E et al. The limitations of echocardiography in the overall diagnosis of the morphological lesions associated with infective endocarditis: comparison of echocardiographic and surgical findings. *G Ital Cardiol* 1999;29(12):1431–7.
4. Daniel WG, Mugge A, Martin RP et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991; 121:324.
5. Dhas KL, Hemalatha R, Umesan CV et al. Prospective evaluation of the risk of bacteremia induced by transesophageal echocardiography. *Indian Heart J* 2002;54(2):181–3.
6. Di Salvo G, Habib G, Pergola V et al. Echocardiography predict embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1069–76.
7. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS et al. Infective endocarditis 1983–1988: Echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:227.
8. Koster R, Kahler J, Franzen O et al. Diagnosis and therapy of infectious endocarditis. What measures are required? *MMW Fortschr Med* 2002;144(14):28–34.
9. Kupferwasser LI, Bayer AS. Culture-negative endocarditis: etiology, diagnosis, management and therapy. *Herz* 2001;26(6):398–408.
10. Lindner JR, Case RA, Dent JM et al. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis. An evaluation based on the pretest probability of disease. *Circulation* 1996; 93(4):730–6.

11. Liu F, Ge J, Kupferwasser I et al. Has transesophageal echocardiography changed the approach to patients with suspected or known infective endocarditis? *Echocardiography* 1995;12(6):637-50.
12. Lowry RM, Zoghbi WA, Baker WB et al. Clinical impact of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994;73(15):1089-91.
13. Maisch B, Drude L. Value and limitations of transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Herz* 1993;18(6):341-60.
14. Mugge A. Management of imminent emboli in endocarditis: are they predictable? *Herz* 2001;26(6):391-7.
15. Niederle Petr a kol. Echokardiografie dospělých. Triton, 2002:236-44.
16. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. W.B.Saunders Company, 2000:329-50.
17. Roe MT, Abramson MA, Li J. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria. *Am Heart J* 2000;139(6):945-51.
18. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL et al. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(5):1226-30.
19. Veselka J, Honěk T, Špatenka J a kol. Získané chlopenní vady srdce. Medcor Europe Publishing, 2000:230-98.

MUDr. Jan Fridrich,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
I. interní klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: fridrich@lfhk.cuni.cz

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(3-4):109-117

VYŽÁDÁNO REDAKČÍ

MÁ 1,3-BUTADIEN A JEHO METABOLITY KARCINOGENNÍ A GENOTOXICKÉ ÚČINKY?

Renata Köhlerová

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Ústav lékařské biochemie

Summary: The carcinogenic and genotoxic effects of 1,3-butadiene and its metabolites. Butadiene (BU) is an inflammable gas, that is extensively used in the great quantities for production of rubbers and resins. It is classified by IARC as a probable human carcinogen (group 2A). BU is transformed by cytochrom P450 to monoepoxybutene (MEB) as the major metabolic product and furthermore to diepoxybutene (DEB). Both have the strong genotoxic effect, they form adducts with DNA and induce point mutations, sister chromatid exchanges (SCE), chromosomal aberrations (CA) and DNA - DNA or DNA - protein crosslinks. The carcinogenic effect of BU is probably the result of point mutations. The epidemiological studies found genotoxic modifications and changes in hematopoietic and lymphatic tissues. Although the mortality of workers with BU is lower than in the average population, the ratio of the hematopoietic and lymphatic tissue tumours is significantly higher.

Key words: Butadiene; Monoepoxybutene; Diepoxybutene; Genotoxicity; Carcinogenicity

Souhrn: Butadien (BU) je hořlavý plyn, který se ve velkých objemech používá při výrobě syntetických gum, pryskyřic a latexů. IARC ho řadí do skupiny 2A - pravděpodobný lidský karcinogen. BU je metabolizován cytochromem P450 na monoepoxybuten (MEB) jako hlavní metabolit a dále na diepoxybuten (DEB). Oba mají výrazný genotoxický účinek (DEB 100x vyšší než MEB), způsobují změny na DNA v podobě aduktů, bodových mutací, výměn sesterských chromatid (SCE), chromosomálních aberací (CA) a křížových vazeb DNA-DNA či DNA-protein. Karcinogenní efekt BU je zřejmě následkem bodových mutací. Epidemiologické studie zaznamenávají genotoxické změny a změny v krevním a lymfatickém systému. Ačkoliv je počet úmrtí dělníků pracujících s BU nižší než v průměrné populaci, poměrné zastoupení nádorů krevtvorných a lymfatických tkání jako příčiny úmrtí je neskonale vyšší.

Úvod

Butadien (C_4H_6) je bezbarvý, široce rozšířený a extrémně hořlavý plyn, který se vzduchem tvoří výbušnou směs. Je vyráběn ve velkých objemech a používán při výrobě syntetických gum, pryskyřic a latexů. Je přítomen v cigaretovém kouři a výfukových plynech. Produkce BU prudce vzrostla během II. světové války, kdy se začal rozvíjet gumárenský průmysl.

Do 80. let minulého století nebyl BU považován za látku nebezpečnou lidskému zdraví, protože OSHA (Occupational Safety and Health Administration) stanovila přípustnou hranici 1000 ppm pracovní expozice touto chemikálií. V roce 1990 po mnoha epidemiologických studiích snížila OSHA přípustnou hodnotu expozice z 1000 ppm na 2 ppm. Současné povolené limity pracovní expozice jsou 2 ppm pro průměrnou expozici během 8hodinové pracovní směny a 5 ppm pro krátkodobou expozici. IARC (International Agency for Research on Cancer) ho řadí do skupiny 2A – pravděpodobný lidský karcinogen.

Metabolismus

BU je metabolizován cytochromem P450 (obr. 1) na monoepoxybuten (MEB) jako hlavní metabolit.

V malé míře vzniká i 3 - butenal, který se záhy přeměňuje na 2 - butenal (krotonaldehyd) a ten je katabolizován na molekuly CO_2 .

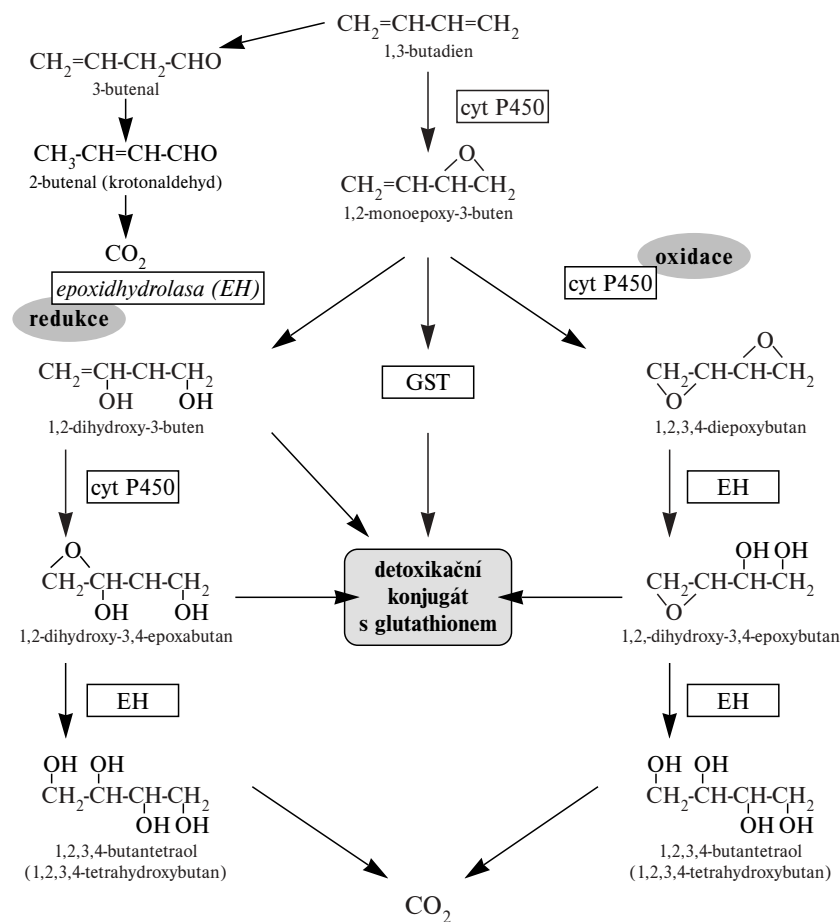
MEB může být dále oxidován cytochromem P450 na diepoxybuten (DEB; obr. 1) nebo redukován *epoxidhydrólazou* na 1,2-dihydroxy-3-buten. Kromě toho může být, stejně jako všechny jeho další metabolity, detoxikován konjugací s glutathionem reakcí katalyzovanou *glutathion-S-transferasou* (GST).

DEB se *epoxidhydrólazou* redukuje na 1,2-dihydroxy-3,4-epoxybutan a dále na 1,2,3,4-butantetraol (1,2,3,4-tetrahydroxybutan), který se přemění na molekuly CO_2 . 1,2-dihydroxy-3-buten se cytochromem oxiduje na 1,2-dihydroxy-3,4-epoxybutan a následně redukuje na 1,2,3,4-butantetraol a rozkládá na CO_2 .

Metabolismus BU byl sledován u myši, potkanů a primátů. Bylo zjištěno, že se svou intezitou liší druh od druhu. Nejrychleji metabolizují BU myši, které mají poměr aktivity/detoxikace 12x vyšší než potkani a lidé. Myši také absorbují největší množství inhalovaného BU z koncentrace 10 ppm nebo nižší (20 %, potkani 4 % a opice makak jávský, lat. *Macaca fascicularis* nebo *M. cynomolgus* 3 %), což dokazuje, že procenta inhalovaného BU závisí na rychlosti metabolismu. Vylučovací procesy jsou stejné u potkanů i u myši.

Jako meziproducty metabolismu BU byly u myši i potkanů rozpoznány MEB a DEB. Při stejné expozici BU se u makaků (*M. fascicularis*) nacházelo 5 - 50x méně metabolitů než u myši a 4 - 14x méně než u potkanů. Předpokládá se, že metabolismus opic je lidskému bližší než myši či potkanů (1).

Polymorfismus GST na T1 genu může podle Sorsy a kol. (15) hrát roli v předurčení interindividuální citlivosti k chromosomovým aberacím indukovaným BU. Počet



GST = glutathion-S-transferasa

Obr. 1: Metabolismus butadienu (podle Melnicka - upraveno).

chromosomových aberací (včetně mezer) byl významně vyšší u lidí s chybějícím GSTT1-, zatímco polymorfismus GSTM1+ neukázal žádnou asociaci s cytogenetickými parametry, což je v rozporu s výsledky Zhaoa a kol. (19), kteří našli významně vyšší počet aduktů BU u GSTM1- oproti GSTM1+ ($6,0/10^9 \leftrightarrow 1,0/10^9$).

Efekty *in vitro* a na laboratorních zvířatech

Genotoxicita

Veškeré údaje o genotoxicitě pocházejí z pokusů na myších *in vivo* či z testů *in vitro*, neboť u potkanů po expozici BU nebyla žádná genotoxicita zaznamenána. Studie genotoxicity na myších ukazují buď širokou škálu chromosomových delecí končících např. mikrojadry, nebo specifické mutace genů odražející menší delece a bodové mutace.

BU a MEB mají silný genotoxický efekt na bakterie. Bodové mutace na genu *hprt* (genu pro hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasu) v kultuře TK 6 lidských lymfoblastů *in vitro* a na myších slezinných T-buňkách *in vivo* byly zaznamenány po indukci MEB, DEB a monoepoxybutadiolem (6). K vyvolání stejné frekvence mutací postačuje DEB stonásobně nižší koncentrace (16).

Kreilig a kol. (7) po expozici myši a potkanů [¹⁴C]1,3-butadienem srovnatelnou dávkou (jednotková dávka na kilogram tělesné hmotnosti) získali přibližně stejné množství kovalentních vazeb ¹⁴C na DNA v játrech u obou druhů, kovalentních vazeb na nukleoproteinech bylo přibližně dvakrát více u myši než u potkanů.

Při ovlivnění jater koncentrací 500 ppm BU *in vitro* byly detekovány adukty na guaninu obou epoxidů pouze u myši, nikoliv u potkanů. BU se kovalentně váže nejen na DNA a nukleární proteiny, ale i na hemoglobin a indukuje křížové vazby protein-DNA a DNA-DNA u myši (5).

Oba epoxidy významě zvyšují prostřednictvím svých aduktů počty bodových mutací A:T páru bází, které mohou vést ke karcinogenezi.

BU, MEB a DEB s dávkovou závislostí zvyšují počty výměn sesterských chromatid (SCE) a mikrojadra (MN) na lidských lymfocytech *in vitro*. Po ovlivnění BU bylo zaznamenáno slabé zvýšení SCE jen v kulturách s přidavkem S9mix připraveného z potkaních jater, tedy po metabolické aktivaci. Kultury bez aktivace měly množství SCE srovnatelné s kontrolami. MEB vyvolává SCE přímo (6). Při pokusech *in vivo* byly zvýšené počty SCE, CA a MN zaznamenány po ovlivnění MEB a DEB v buňkách kostní dřeně, periferních krevních retikulocytech, spermatocytech a buňkách sleziny myši i potkanů (13).

Nejnižší efektivní koncentrace DEB v závislosti na systému je o 1–2 řády nižší než u MEB, koncentrace nad 50 μM již byly toxické (13).

Koncentrace DEB (1,2–2,6 μM), jež byla genotoxická *in vitro*, byla naměřena v krvi tkáních myši po inhalační expozici 62,5–1250 ppm BU.

Xiao a Tates (18) ve své studii na myších a potkanech po jednorázovém intraperitoneálním podání několika dávek MEB a DEB pozorovali významné poškození na spermatocytech v různých stadiích a na slezinných buňkách u obou druhů. Nejnižší efektivní dávky pro myši, resp. potkany byly 40, resp. 80 mg/kg MEB a 15, resp. 30 mg/kg DEB. Dávka 80 mg/kg MEB vyvolala na myších slezinných buňkách 3,6x větší počet mikrojadra než na potkaních, ale 30 mg/kg DEB vyvolalo stejné poškození u obou druhů. To opět potvrzuje mínění, že DEB má silnější genotoxický účinek než MEB a myši jsou k oběma epoxidům citlivější než potkani.

Klingerman a kol. (6) sledoval účinky MEB v závislosti na fázi buněčného cyklu. Lymfocyty v G₀ fázi inkubovali 1–4 hodiny s MEB. Po stimulaci buněčného dělení a sou-

časné inhibici DNA polymerasy zaznamenal lineární nárůst počtu SCE při inkubaci 24 a 72 hodin. Při koncentracích 320, 640 a 931 μM MEB (tu poslední již považují za toxickou) došli k závěru, že při buněčném cyklu v metafázi roste množství SCE lineárně s koncentrací MEB. V G₀ fázi zůstává počet SCE srovnatelný s kontrolou. MEB indukuje SCE a CA. Jsou-li slezinné buňky a lymfocyty v G₀ fázi, je MEB neaktivní. DEB prokázal silnější genotoxický efekt. Excizní reparace takto vyvolaného poškození je pomalá, trvá kolem 24 hodin.

Karcinogenita

Mechanismus indukce karcinogenity BU je zřejmě založen na genotoxickém efektu jeho metabolitů. Myši jsou k BU mnohem citlivější než potkani, to odpovídá i vyšší úrovni MEB a DEB v krvi a dalších tkáních po inhalaci BU. Při inhalaci 62,5 ppm BU bylo v krvi myši 44x vyšší množství DEB než u potkanů (12) a dále byly u myši zaznamenané hematologické změny.

BU je karcinogenní pro samce i samice potkanů při chronické expozici 1000 a 8000 ppm (16). Nejčastěji se tumory objevovaly v prsní tkáni. U samic byla vyšší odezva. Současně se stanovovalo i množství metabolitů BU (MEB a DEB) v různých tkáních. U samic byly hodnoty oproti samcům zvýšené s výjimkou plic (u samců 4x více MEB). Nejvíce MEB bylo nalezeno v tuku (7x více než v krvi). Úroveň DEB v krvi byla u samic 4–7x vyšší než u samců, podobně se lišily i nálezy v dalších tkáních.

Výsledky současných inhalačních studií karcinogenity jasně dokazují, že BU je u potkanů karcinogenem pro mnoho orgánů. U myši se rakovinné změny objevují už při dávkách 62,5 ppm (hemangiosarkomy, tumory plic, jícnu, jater, vaječnicků a mléčné žlázy) a 6,25 ppm (plicní tumory, 12). Myši jsou citlivější než potkani. Mimořádně pozoruhodné byly časně a četně výskyty lymfomů, indukce nezvyklých hemangiosarkomů srdce a objevení maligních tumorů plic po expozici koncentraci 6,25 ppm u myši (11).

Epidemiologické studie u pracujících s butadienem

Při akutní inhalaci vyvolává butadien kašel, bolesti hrdla, závratě, ospalost, bolesti hlavy, nauseu, rozmazané vidění, začervenání a bolest očí až bezvědomí. V menší míře se může absorbovat kůží.

V USA proběhlo několik epidemiologických studií zaměstnanců pracujících ve výrobních butadienové a styren-butadienové gumy (SBV), zaměřených na hledání souvislosti mezi zvýšeným počtem úmrtí v důsledku rakoviny a předchozí dlouhodobou expozicí butadienovým parám a dalším toxickým látkám používaným při výrobě gumy.

Výsledky většiny prací ukazují, že počty úmrtí dělníků v SBV jsou nižší než průměr v USA, ale poměrné zastoupení nádorů krevetvorných a lymfatických tkání jako příčiny úmrtí je neskonale vyšší.

Hodnocení studií spočívalo ve výpočtu standardního poměru úmrtí (SMR), tj. počtu úmrtí na sledovanou příčinu u exponované skupiny dělený počtem úmrtí na stejnou příčinu u zbytku populace násobený stem.

Tab. 1:

příčina úmrtí	SMR	Meinhardt 1982				Divine 1993 + Downs 1987	Matanoski 1990			
		celk.	továrna A	továrna B	všichni		výroba		údržba	
							bílí	černí	bílí	černí
všechna úmrtí		80	90	80	90	90	90	110		
všechny novotvary		70	90	80	90	120	100	80		
lymfosarkomy		160	220	130	210	60	0	530	60	0
leukémie		170	280	100	110	100	80	660	90	0
ostatní neoplasie		0	0	0	130	120	230	480	50	0

Meinhardt a kol. (tab. 1; 10) provedli retrospektivní studii dvou továren v jižním Texasu (A v letech 1943 – 1976, B v letech 1950 – 1976). Vyšší hodnoty v továrně A jsou způsobeny použitím odlišné technologie výroby, tzv. „hot batch process“, praktikované v letech 1943 – 1949.

Na Meinhardtovu studii navázali Divine (tab. 1; 2) a Downs s kol. (tab. 1; 3) mezi lety 1943–1979. U zaměstnanců pracujících minimálně 6 měsíců s BU objevili statisticky významně nižší počet úmrtí než byl očekáván, ale statisticky významně vyšší počet úmrtí na lymfosarkom, a Downs také na sarkom retikulárních buněk. Velmi zajímavé bylo zjištění, že pro vznik lymfosarkomů jsou rizikovější krátkodobé náhodné expozice než pravidelný styk s BU delší deseti let, ale nejnebezpečnější se jevila krátkodobá pravidelná vystavení BU. Pro vznik leukémie a ostatních nádorových onemocnění lymfatického systému byla nejrizikovější krátkodobá náhodná setkání s BU.

Matanoski a kol. (tab. 1; 8) sledoval dělníky v továrnách Kanady a USA v letech 1943–1979, resp. 1982, pracující minimálně jeden rok v přítomnosti BU a styrenu. SMR rozdělil podle věku, rasy a časového období. Zjistil, že úmrtnost dělníků je nižší než průměr, jen u černých mužů je významnější zvýšení arteriosklerotických onemocnění srdce (SMR 128). Velmi zajímavé byly zjištěné rozdíly příčin úmrtí podle místa zaměstnání. Pracovníci ve výrobě měli zvýšeny SMR u hematologických novotvarů, údržbářů i rakoviny zařizovacího ústrojí. U lidí pracujících v kombinovaných provozech byl patrný nárůst revmatických onemocnění srdce.

Celkovému zhodnocení těchto výsledků brání rozdílné zpřesnění co do druhů rakoviny, určení doby přežití i nedostatečná klasifikace velikostí expozice (vzorky vzduchu, citlivý film pro každého pracovníka) či její úplná absence.

Ward a kol. (17) provedli pilotní studii, ve které zkoumali malé množství osob-nekuřáků rozdělených do tří kategorií: 8 osob silně exponovaných BU (průměrná koncentrace po dobu 6 měsíců, 3,5 ppm), 5 osob exponovaných nižšími koncentracemi BU (0,03 ppm) a 6 kontrol mimo továrnu. Zkoumali genetické poškození organismu způ-

sobené BU, konkrétně množství mutací na lokusu genu *hprt* u periferních lymfocytů a množství a druh metabolitů BU v moči. Autoradiografickým testem stanovili průměrné množství *hprt* mutací v první skupině 3,84/10⁶ hodnocených buněk, v druhé 1,16/10⁶ a u kontrol 1,03/10⁶. U všech byl v moči detekován 1,2-dihydroxy-4-(N-acetylcysteinyl-S)butan. Koncentrace u silně exponovaných byla významně vyšší než u málo exponovaných či u kontrol. Korelace mezi množstvím metabolitu v moči a počtem *hprt* mutací byla $r = 0,85$.

Checkoway a kol. (4) považuje test chromosomových aberací za vhodný biomarker a stejně jako Ward dospěl k vysoké korelaci mezi *hprt* mutacemi a množstvím metabolitů v moči. Zajímavé je srovnání rozdílů expozice a metabolitů mezi sledovanou skupinou a kontrolou (kontrola měla 8x nižší expozici BU, ale jen 3,5x nižší objem metabolitů). Práce byla ještě podrobněji členěna na porovnávání kuřáků a nekuřáků v každé skupině i celkově. Ve všech případech byla u kuřáků nalezena nižší úroveň repara-
ce.

Srovnání kuřáků a nekuřáků exponovaných BU v České republice ukázalo, že lidé ovlivnění BU měli vyšší SCE a výrazně vyšší frekvenci buněk se zvýšenou SCE (HFC). Počty CA a mikrojadér byly mírně vyšší než u kontrol. Kuřáci měli oproti nekuřákům v obou skupinách vyšší SCE a HFC.

Somorovská a kol. (14) při sledování genotoxického rizika nacházela u zaměstnanců bratislavské továrny na výrobu pneumatik (expozice BU + PAU) vyšší počet leukocytů a vyšší objem erytrocytů než u kontrol. U exponovaných pracovníků bylo nalezeno více zlomů DNA (SSB), CA, vyšší frekvence mikrojadér a mutagenity moči. Procentní zastoupení lymfocytů, polymorfonukleárních leukocytů, monocytů a eosinofilů se naopak nelišilo od kontrol.

Zhao a kol. (19) se u exponovaných zaměstnanců zaměřili nejenom na změny jejich DNA a množství aduktů, ale sledovali i genotypové zastoupení GST a hledali mezi nimi souvislosti. GST je polymorfní, nejčastější genotypy GSTM1- (38 % ↔ 50 %) a GSTT1- (12 % ↔ 20–38 %) byly u zaměstnanců nalezeny v menší míře, než je obvyklé pro kavkazskou populaci. Pracovníci s GSTT1- měli vyšší frekvenci CA a mikrojadér, s GSTM1- měli vyšší počet SCE. Množství aduktu N-1-(2,2,4-trihydroxybutyl)adeninu bylo u exponovaných zaměstnanců významně zvýšené (4,5/10⁹ nukleotidů) oproti kontrolám (0,8/10⁹ nukleotidů). Rozdíly byly nalezeny i mezi jednotlivými genotypy:

GSTM1- (6,0/10⁹) versus GSTM1+ (1,0/10⁹)

i jejich kombinacemi:

GSTM1- a GSTT1+ (3,9/10⁹) versus

GSTM1+ a GSTT1+ (0,8/10⁹) versus

GSTM1- a GSTT1- (25/10⁹).

Nebyla nalezena korelace mezi počtem aduktů a věkem, kouřením, SSBs, SCE, HFC a mikrojadry, ale byla nalezena negativní korelace mezi úrovní aduktů a CA u exponovaných osob.

Díky mnoha epidemiologickým studiím a následným úpravám provozů se expozice zaměstnanců oproti 40. letům výrazně (zhruba pětinašobně) snížila.

Závěr

Metabolická přeměna BU probíhá u různých druhů živočichů stejnými drahami, liší se však intenzitou. U myši je přeměna výrazně rychlejší než u opic nebo u potkanů. BU je toxický až po metabolické aktivaci cytochromem P450 nebo oxyhemoglobinem, po přeměně na MEB či DEB. Oba epoxidy vytvářejí adukty na DNA a způsobují bodové mutace, křížové vazby, SCE, MN, CA, přičemž DEB je 100x účinnější než MEB. Aduky mohou být příčinou bodových mutací a následně i vzniku rakoviny.

Míra škodlivosti butadienu a jeho metabolitů je do určité míry závislá na genotypu a kombinaci genotypů GST, která je odpovědná za jejich degradaci. Přestože nebyl zaznamenán vyšší počet úmrtí u zaměstnanců v exponovaných procesech, zvýšené procento zhoubných onemocnění oproti zbytku populace je velmi znepokojivé. Podrobnějšímu zhodnocení epidemiologických studií brání neúplné údaje o druzích rakoviny, o určité době přežití i o velikosti.

Možných řešení snížení rizika vzniku rakoviny je několik. Další úpravou poměrů na pracovišti a důsledným používáním ochranných pomůcek ještě více snížit expozici, pravidelnými lékařskými prohlídkami zaměřenými na sledování biomarkerů expozice a genotoxických změn podchytit onemocnění v počátcích. A snad v budoucnu se souhlasem zaměstnance udělat testy genotypu, které by mohly upozornit na zvýšené riziko onemocnění.

Literatura

1. Dahl AR, Sun JD, Birnbaum LS et al. Toxicokinetics of inhaled 1,3-butadiene in monkeys: comparison to toxicokinetics in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;110:9-19.
2. Divine BJ. An update on mortality among workers at a 1,3-butadiene facility preliminary results. *Environ Health Perspect* 1990;86:119-28.
3. Downs TD, Crane MM, Kim KW. Mortality among workers at a butadiene facility. *Am J Ind Med* 1987;12:311-29.
4. Checkoway H, Williams TM. A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. *Am Ind Hyg Assoc J* 1982;43:164-9.
5. Jelitto B, Vangala RR, Laib RJ. Species differences in DNA damage by butadiene: Role of diepoxybutane. *Arch Toxicol* 1989;13(suppl):246-9.
6. Kligerman AD, Doerr CL, Tennant AH. Cell cycle specificity of cytogenetic damage induced by 3,4-epoxy-1-butene. *Mutat Res* 1999;444:151-8.
7. Kreiling R, Laib RJ, Filser JG, Bolt HM. Species differences in butadiene metabolism between mice and rats evaluated by inhalation pharmacokinetics. *Arch Toxicol* 1986;58:235-8.
8. Matanoski GM, Santos-Burgoa C, Schwartz L. Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943 - 1982). *Environ Health Perspect* 1990;86:107-17.
9. Matanoski GM, Schwartz L. Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J Occup Med* 1987;29:675-80.
10. Meinhardt TJ, Lemen RA, Crandall MS, Young RJ. Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality pattern with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:250-9.
11. Melnick RL, Huff JE. 1,3-Butadiene: toxicity and carcinogenicity in laboratory animals and in humans. *Rev Environ Contam Toxicol* 1992;124:111-44.
12. Melnick RL, Huff JE, Chou BJ, Miller RA. Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6 x C3H F1 mice at low exposure concentrations. *Cancer Res* 1990;50:6592-9.
13. Norppa H, Sorsa M. Genetic toxicity of 1,3-butadiene and styrene. In: *Butadiene and Styrene: Assessment of Health Hazards*. Lyon: IARC 1993;127:185-93.

14. Somorovská M, Szabová E, Vodička P et al. Biomonitoring of genotoxic risk in workers in a rubber factory: comparison of the comet assay with cytogenetic methods and immunology. *Mutat Res* 1999;445:181-92.
15. Sorsa M, Osterman-Golkar S, Peltonen K, Saarikoski ST, Šrám R. Assessment of exposure to butadiene in the process industry. *Toxicology* 1996;113:77-83.
16. Thornton-Manning JR, Dahl AR, Bechtold WE, Griffith Jr WC, Pei L, Henderson RF. Gender differences in the metabolism of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats following a low level inhalation exposure. *Carcinogenesis* 1995;16:2875-8.
17. Ward JB, Ammenheuser MM, Bechtold WE, Whorton EB, Legator MS. Hprt mutant lymphocyte frequencies in workers at a 1,3-butadiene production plant. *Environ Health Perspect* 1994;102(suppl. 9):79-85.
18. Xiao Z, Tates AD. Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutene in splenocytes and germ cells of rats and mice in vivo. *Environ Mol Mut* 1995;26:97-108.
19. Zhao C, Vodička P, Šrám R, Hemminki K. Human DNA adducts of 1,3-butadiene, an important environmental carcinogen. *Carcinogenesis* 2000;21:107-11.

*Mgr. Renata Köhlerová,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Ústav lékařské biochemie,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové.
e-mail: kohler@lfhk.cuni.cz*

V České republice je v současné době více než 1600 pacientů léčeno dlouhodobou domácí oxygenoterapií (DDOT)

Od roku 1993 bylo DDOT léčeno 4110 pacientů. Nejčastější indikací k této terapii je chronická obstrukční plicní nemoc (71,9 %), následovaná fibrotizujícími nemocemi plic (14,1 %) a zbytek (14 %) tvoří další nemoci. Kritéria pro zařazení nemocných na DDOT vypracovala Česká pneumologická a ftizeologická společnost. Základním kritériem je prokázaná respirační insuficience ($\text{PaO}_2 < 7,3 \text{ kPa}$), vzniklá v důsledku chronického plicního onemocnění. Návrh na poskytnutí koncentrátoru kyslíku nebo tekutého kyslíku pro pojišťovnu podává specialista – pneumolog. Je potěšitelné, že počet pacientů na DDOT, přežívajících po 3 letech této léčby, stoupl z 3,8 % v roce 1995 až na 45,7 % v roce 2000. Poskytování této účinné léčby v tak velkém rozsahu řadí naši republiku mezi vyspělé evropské země.

Erban J et al. Dlouhodobá domácí oxygenoterapie v České republice. Stav po 8 letech. Stud Pneumol Phtiseol 2003;63(1):3-7.

B. Král

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(3-4):119-125

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

LÉČBA PAKLOUBŮ NAVIKULÁRNÍ KOSTI KARPUSU NA NAŠEM PRACOVIŠTI

David Pellar, Martin Lutonský

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Ortopedická klinika

Summary: The treatment of scaphoid bone pseudoarthrosis at our department.

The authors present the results of treatment of scaphoid bone pseudoarthrosis in 26 patients, who were operated at the orthopaedic clinic in 1997-2001. Ten pseudoarthroses were in D1 and 16 were in D2 group of Pechlaner's rating system. Average time interval injury-operation was 19 months. In 24 cases the operation with resection of pseudoarthrosis, spongioplasty and osteosynthesis with navicular screw was done, in 4 cases we used Dwyer's operation was used. In 17 patients following osteosynthesis using navicular screw the pseudoarthrosis was completely tolerated, in 5 cases a revision operation was necessary. According to the evaluation by Pechlaner's scoring system 14 excellent, 5 good, 2 sufficient and 3 poor outcomes of the treatment were found.

Key words: Pseudoarthrosis of scaphoid bone; Osteosynthesis of pseudoarthrosis

Souhrn: Autoři ve svém sdělení hodnotí výsledky léčby paklobů člunkové kosti u 26 nemocných operovaných na ortopedické klinice v Hradci Králové v letech 1997-2001. Jednalo se o 10 paklobů zařazených do skupiny D1 a 16 do skupiny D2 klasifikace dle Pechlanera. Průměrný odstup úraz-operace byl 19 měsíců. Ve 24 případech byl proveden standardní popsáný operační výkon s resekci paklobu, spongioplastikou a osteosyntézou spongiózním navikulárním šroubem, ve 4 případech operační postup dle Dwyera. U pacientů po osteosyntéze navikulárním šroubkem došlo v 17 případech ke zhojení, v 5 případech byla provedena revizní operace. Jednotlivé výsledky operačního řešení paklobu navikulární kosti byly hodnoceny skórem dle Pechlanera, ve kterém bylo dosaženo 14 výborných, 5 dobrých, 2 slušných a 3 špatných pooperačních výsledků.

Úvod

Zlomenina člunkové kosti patří mezi nejčastější zlomeniny karpu. Při nesprávně zvoleném léčebném postupu může představovat terapeutický problém. 90–95 % nedislokovaných zlomenin se zhojí konzervativně, pokud však dojde k posunu úlomků o více než 1 mm, pak je tato zlomenina v 10–15 % komplikována vznikem pakloubu. Zlomenina v proximální třetině kosti je vedle pakloubu ohrožena i vznikem aseptické nekrózy proximálního fragmentu. Pseudoartróza, stejně jako vznik aseptické nekrózy mohou vést ke vzniku radiokarpální artrózy, vedoucí k ireverzibilním deformačním změnám radiokarpálního kloubu. Správná léčba již vzniklého pakloubu zabrání rozvoji těchto nežádoucích následků.

Na našem pracovišti máme dlouholeté zkušenosti s léčbou pakloubů člunkové kosti. V počátcích jsme používali techniku Matti-Russeho. Později s rozvojem osteosyntézy po resekci ploch pakloubu byla fixace fragmentů zajištěna spongiózním navikulárním šroubem ze stavebnice Poldi 5. Spongiózní výplň byla odebírána z lopaty kosti kyčelní, výjimečně byl výkon doplněn o radiální styloidektomii. Operační technika prošla vývojem až do dnešní standardní podoby.

Soubor pacientů a metoda

V našem sdělení předkládáme operační výsledky u pacientů operovaných pro pakloub navikulární kosti karpu na ortopedické klinice v letech 1997–2001. Vyloučili jsme pacienty, u kterých pro pokročilé artrotické změny zápěstí byla provedena artrodéza radiokarpálního kloubu, a dále pacienty s odstupem kratším než 6 měsíců od operace. V souboru jsme sledovali pohlaví, věk, lateralitu a předoperační pohyblivost zápěstí. Paklouby jsme hodnotili podle rentgenového nálezu a byly klasifikovány dle Herberta (10). Byl hodnocen interval úraz – operační výkon a interval operační výkon – kontrolní vyšetření. U jednotlivých nemocných byly vyhledány veškeré operační výkony vztahující se k léčbě pakloubu, byl hodnocen počet a druh jednotlivých výkonů a jejich chronologie. Při kontrolním vyšetření byla sledována míra bolestivosti, hodnocen rozsah pohyblivosti a rentgenologické známky hojení pseudoartrózy. Jednotlivé výsledky operačního řešení pakloubu navikulární kosti jsme rozdělili dle Pechlanerova skóre – tab. 2. V uvedeném období bylo na ortopedické klinice FN v Hradci Králové operováno pro pakloub navikulární kosti 26 nemocných. Ve 23 případech se jednalo o muže, průměrný věk byl 28 let, s rozptylem od 15 po 59 let. Míra předoperační bolestivosti je zaznamenána v tab. 1. Rozsah průměrné předoperační pohyblivosti zápěstí ukazuje tab. 1. Jednalo se o 10 pakloubů zařazených do skupiny D1 klasifikace dle Herberta a 16 do skupiny D2.

V současnosti používáme při lokalizaci pakloubu v distální a střední třetině radiální operační přístup ke člunkové kosti, po odtažení ramus superficialis n. radialis odebíráme spongiózní kost z processus styloideus radii. Následně revidujeme navikulární kost, resekujeme plochy pakloubu tak, aby došlo k repozici při současném nezmenšení kůstky. Po spongiolizaci ploch pakloubu a spongioplastice ošetřený pakloub zajistíme pod kontrolou RTG zesilovače osteosyntézou navikulárním šroubem Poldi 5. Následně je nutná rekonstrukce radiálního kolaterálního ligamenta. Každému pacientovi je přiložena na sádrová fixace v délce 8 týdnů od bazálního článku palce po předloktí.

Jestliže se pakloub vyskytuje v proximální třetině, je často provázen vznikem aseptické kostní nekrózy proximálního fragmentu. V těchto případech je volen jiný způsob léčby. Z dorzálního podélného řezu provádíme resekční interpoziční artroplastiku dle Dwyera v naší modifikaci (4). Nekrotický proximální fragment nahrazujeme šlachovým smotkem připraveným z odebrané šlachy m. palmaris longus. Interpozitum je pevně ukotveno stehy a provedena rekonstrukce kloubního pouzdra, pooperačně nakládáme sádrovou fixací na 5 týdnů.

Výsledky

Průměrný odstup úraz – operační výkon byl 19 měsíců s rozptylem od 5 měsíců do 72 měsíců. Osmnáct nemocných jsme za uvedené období operovali jednou, 6 nemocných jsme operovali 2krát a dva nemocné dokonce ve třech dobách. Ve 24 případech jsme provedli standardní popsany postup s resekci pakloubu, spongioplastikou a osteosyntézou spongiózním navikulárním šroubem, ve 4 případech standardní postup dle Dwyera. Nestandardně jsme v 5 případech provedli radiální styloidektomii, 2krát operaci dle Matti-Russeho a jednou transoseální osteosyntézu pomocí vstřebatelného vlákna.



Obr. 1: St. p. osteosyntéze a spongioplastice pakloubu člunkové kosti – pooperační rtg snímek.



Obr. 2: Kontrolní rtg snímek 8 týdnů po operaci – počínající známky hojení.



Obr. 3: Kontrolní rtg snímek 6 měsíců po operaci – prohojování linie pakloubu.



Obr. 4: Kontrolní rtg snímek 11 měsíců po operaci – linie pakloubu přehojena.



Obr. 5: Pakloub člunkové kosti – 8 měsíců po úrazu.



Obr. 6: St. p. osteosyntéze a spongioplastice pakloubu – pooperační rtg snímek.



Obr. 7: 12 měsíců po operační léčbě dochází k nekróze proximálního fragmentu, následně Dwyerova operace.

Tab. 1: Míra bolestivosti a rozsahy pohyblivosti před a po operačním výkonu.

Bolestivost		Pohyblivost (st.)	
Před operací	Po operaci	Před operací	Po operaci
Klidová	5	Flexe	41,5
Po malé zátěži	21	Extenze	25,0
Po velké zátěži	0	Rad. dukce	8,3
Bez obtíží	0	Uln. dukce	10,0
			15,5

Tab. 2: Hodnocení výsledků léčby – skóre dle Pechlanera.

Skóre dle Pechlanera		
Výsledky	Body	Pacienti
Výborný	3-5	14
Dobrý	6-7	5
Slušný	8-9	2
Špatný	10-12	3

Průměrný odstup operace – kontrolní vyšetření byl 17 měsíců, s rozptylem od 6 po 48 měsíců. Míra pooperační bolestivosti je zaznamenána v tab. 1. Rozsah průměrné pooperační pohyblivosti zápěstí v základních anatomických rovinách ukazuje také tab. 1.

U pacientů po osteosyntéze navikulárním šroubkem došlo v 17 případech k primárnímu zhojení pakloubu. U žádného pacienta nebyl zaznamenán vznik artrotických změn v oblasti radiokarpálního kloubu. Ve dvou případech nedošlo k sanaci pakloubu, nemocní však s další operací nesouhlasili, i když na rtg snímku byly zaznamenány artrotické deformační změny. V 5 případech byla provedena revizní operace, po které došlo k sanaci pakloubu. Tříkrát jsme indikovali reosteosyntézu s respongoplastikou a jednou operaci dle Matti-Russeho. V jednom případě nezhojeného pakloubu jsme zvolili plastiku dle Dwyera v naší modifikaci, bez dalších komplikací.

Na základě subjektivních obtíží, kontrolního vyšetření a kontrolního rtg snímku jsme jednotlivé klinické případy hodnotili skórem dle Pechlanera, dle kterého jsme dosáhli ve skupině standardní resekce pakloubu s osteosyntézou a spongioplastikou 14 výborných, 5 dobrých, 2 slušných a 3 špatných pooperačních výsledků – tab. 2.

Diskuse

V poslední době se více setkáváme s pakloubou člunkové kosti karpu u mladých pacientů mužského pohlaví v souvislosti s rozvojem nových, rychlejších a agresivnějších sportů. V naší sestavě je zajímavý nález pseudoartrózy u 15letého mladíka (6).

Ve většině případů je pakloub dle rentgenové kategorizace zařazen do skupin skletotických pakloubů D2. Příčinou je prodleva v primárním ošetření a následném odeslání k operační léčbě, což není problém pouze našich pracovišť. Dnes je stále více prosazována operační léčba zlomenin navikulární kosti, kdy návrat do pracovního procesu je mnohem rychlejší.

V současnosti k diagnostice pakloubů výrazně přispívá CT vyšetření. Vzniklá pseudoartróza vytváří typický tvar skafoidea, v anglosaské literatuře označované jako scaphoid hump – hrb skafoidea, kdy proximální fragment je dislokován do extenze a distální do flexe, dorzálně a do pronace. K posouzení vitality fragmentů je používána i MRI (2).

Abychom předešli rozvoji radiokarpální artrózy a kolapsu karpu, je nutná včasná rekonstrukce pakloubu, postavení a tvaru navikulární kosti. Významnou roli v sanaci hraje časový odstup úraz – operační léčba pseudoartrózy (1,3,10).

Při operačním řešení pakloubů člunkové kosti používáme tři přístupy k navikulární kosti (11). Za standardní je považován volární, s výhodou používaný tam, kde je potřeba vložit masivní štěp z lopaty pánevní (1). Zastánci dorzálního přístupu vidí výhodu v kontrole radiokarpálního kolaterálního ligamenta, v dobrém přehledu kloubní plochy skafoidea, a v tom, že intaktní zůstávají důležitá palmární ligamenta. S výhodou je používán u přenosu vaskularizovaných štěpů (3). Na ortopedické klinice používáme radiální přístup přes processus styloideus radii. U tohoto přístupu je dokonale přehledná kloubní plocha, dobře lze provést repozici, resekci a osteosyntézu spongiózním šroubkem. Podmínkou dobrého výsledku je dokonalá rekonstrukce radiálního kolaterálního vazů.

Rekonstrukční výkony se provádějí u těch pakloubů, kde nejsou přítomny artrotické změny radiokarpálního, mediokarpálního a interkarpálních kloubů (12). Při přítomnosti deformačních změn je nutno uvažovat o operačním výkonu typu artrodézy či artro-

plastiky (8). U fibrózních pakloubů bez změny tvaru a osy je možno postupovat pomocí transkutánní fixace K-dráty (3). U pakloubů umístěných v distální a střední třetině s dislokací fragmentů je vhodná otevřená revize s použitím masivních štěpů z lopaty pánevní a osteosyntéza pomocí K-drátů a navikulárních šroubků (5,9). Herbertovy a kanalizované šrouby mají lepší pooperační výsledky než předchozí druhy osteosyntéz. Na našem pracovišti používáme k osteosyntéze spongiózní navikulární šroub ze soupravy Poldi 5. Postavení šroubku kontrolujeme peroperačně pomocí RTG zesilovače. Spongioplastiku provádíme pomocí štěpů odebraných z processus styloideus radii.

Při současném výskytu aseptické nekrózy proximálního fragmentu se v poslední době rozvíjí technika vaskularizovaných štěpů, buď rotačního vaskularizovaného štěpu z blízkého okolí, nebo volného vzdáleného štěpu s vaskulární stopkou (6,7). Pro případ avaskulární nekrózy máme připravenou operaci modifikovanou dle Dwyera, kdy nekrotickou část vyjímáme a nahrazujeme smotkem šlachy m. palmaris longus (4).

Výsledkem naší terapie po všech operačních výkonech byla v 87,5 % sanace pakloubu, což je srovnatelné s výsledky ostatních autorů (3).

V případech pokročilých deformačních změn radiokarpálního kloubu je na našem pracovišti při neúspěšné léčbě pseudoartrózy skafoidea prováděna artrodéza zápěstí s dobrým efektem (8).

Závěr

Výsledky našeho pracoviště dosažené při operačním řešení pakloubů navikulární kosti karpu jsou srovnatelné s výsledky léčby na jiných světových pracovištích. Jako vhodné se jeví zavedení moderních druhů osteosyntéz pro lepší sanaci pseudoartrózy.

Literatura

1. Alnamlah AM. Correction of intrascaphoid angle using iliac crest bonegraft. Abstract IFSSH 2001;105.
2. De Lucas FG. CT in the diagnosis of fractures and pseudoarthrosis of the scaphoid bone. Abstract IFSSH 2001;108.
3. Kovacs A., Nyárády J. Treatment of scaphoid fractures and nonunions with Herbert screw. Abstract IFSSH 2001;107.
4. Lutonský M., Holík J. Posttraumatická avaskulární nekróza proximální části navikulární kosti karpu, naše modifikace dle Dwyera. Acta Chir Trauma Čech 2000;67:109–12.
5. Magdiev DA, Kouzmenko VV. Treatment of ununited fractures and false joints of the scaphoid bone. Abstract IFSSH 2001;106.
6. Naam H. Vascularized vs bone Russe grafts in treating scaphoid nonunions. Abstract IFSSH 2001;107.
7. Nagy L. Vascularized bone grafts in treating avascular nonunion of the scaphoid. Abstract IFSSH 2001;107.
8. Pech J. Artrodéza zápěstí. Praha: Alter, 1994.
9. Sandow M, Pung D. Dowel bone grafting for scaphoid non-union. Abstract IFSSH 2001;106.
10. Schuid F, Haentjes P, Van Innis F. Prognostic factors in the treatment of carpal scaphoid nonunions. Hand Surg 1999;24-A:761–76.
11. Sosna A, Čech O. Operační přístupy ke skeletu pohybového aparátu. Praha: Avicenum, 1987:76–85.
12. Yajima H, Kizaki K. Surgical treatment of scaphoid necrosis. Abstract IFSSH 2001;105.

*MUDr. David Pellar,
Resslova 930,
500 02 Hradec Králové.
e-mail: pelladav@fnhk.cz*

KASUISTIKA

**SYNDROM CHURGA-STRAUSSOVÉ - VZÁCNÉ
ONEMOCNĚNÍ S RŮZNORODÝM PRŮBĚHEM.
KASUISTIKY ČTYŘ PŘÍPADŮ**

*Jaroslav Dušek¹, Bohuslav Kráň², Jaroslav Gregor², Petr Bradna², Josef Štásek¹,
Zbyněk Hrnčír², Josef Bis¹*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika¹, II. interní klinika²

Summary: Churg-Strauss syndrome - rare disease with variable course. Report of four cases. The Churg-Strauss syndrome (CSS), or allergic granulomatosis and angiitis, is a multi-system disorder characterized by allergic rhinitis, asthma, and prominent peripheral blood eosinophilia. The most common organ involved are the lung, followed by the skin. CSS, however, can affect any organ system, including the cardiovascular, gastrointestinal, and central nervous systems. A clinical view of the group of four CCS patients with different course and prognosis are presented.

Key words: Churg Strauss syndrome; Clinical features

Souhrn: Syndrom Churga-Straussové (CSS, alergická granulomatóza a angiitida) je systémové onemocnění charakterizované alergickou rinitidou, astmatem a eozinofilií v periferní krvi. Nejčastěji zasaženým orgánem jsou plíce, následované kůží. Jako systémové onemocnění však může CSS postihnout prakticky kterýkoli orgán včetně kardiovaskulárního systému, gastrointestinálního traktu a centrálního nervového systému. Ve druhé části své práce předkládají autoři popis čtyř případů nemocných se syndromem Churga-Straussové.

Charakteristika choroby

Syndrom Churga-Straussové (CSS) nebo také alergická granulomatóza a angiitida je systémové onemocnění charakterizované alergickou rinitidou, astmatem a nápadnou eozinofilií v periferní krvi. Poprvé bylo toto onemocnění popsáno v roce 1951, kdy se tato jednotka oddělila od polyarteritis nodosa. Jedná se o vaskulitidu malých cév (venuly, ka-

piláry, arterioly a distální, intraparenchymatické kořeny arterii spojené s arteriolami) řazenou do podskupiny ANCA (protilátky v cytoplazmě neutrofilních leukocytů) pozitivních vaskulitid.

Incidence a epidemiologie zůstává vzhledem k obtížné diagnostice onemocnění nejasná. Udává se, že přibližně 10 % nemocných s vaskulitickým syndromem je postiženo syndromem Churga-Straussové, který představuje po Wegenerově granulomatóze druhou nejčastější vaskulitidu. CSS se vyskytuje stejně často u mužů i u žen a průměrný věk při stanovení diagnózy je 50 let, často se však také můžeme setkat s nemocnými ve vaskulitické fázi onemocnění ve věku mezi 30 a 40 roky (21). Incidence onemocnění je udávána 2,4/milion (23). Velká část nemocných s CSS se pravděpodobně skrývá ve skupině nemocných léčených pro asthma bronchiale. V této souvislosti je v poslední době často diskutována souvislost CSS a antagonistů leukotriénových receptorů užívaných v terapii astmatu. K manifestaci CSS obvykle dochází v souvislosti s nasazením těchto preparátů do terapie, což občas dovoluje redukci, eventuálně úplné vysazení kortikoidní terapie astmatu. U nemocných s CCS tímto mechanismem pravděpodobně dochází k demaskování dalších příznaků vaskulitického syndromu, zpočátku považovaného za těžké astma léčené kortikoidy (24). Toto vysvětlení podporují i pozorování zvýšení incidence CSS při nahrazení perorálních kortikoidů inhalačními kortikoidy v terapii asthma bronchiale (12). Vzácně je popisován vývoj CSS při náhradě inhalačních kortikoidů antagonisty leukotriénových receptorů (20). Přestože se většina autorů přiklání k tomuto vysvětlení, jiní s ním nesouhlasí. Argumentují absencí výrazného zvýšení incidence CCS po zavedení inhalačních kortikoidů do terapie bronchiálního astmatu, které také vedlo k redukci systémové kortikoterapie u řady nemocných. Zvýšení incidence bylo naopak pozorováno po zavedení antagonistů leukotriénů. V literatuře jsou také popisovány případy rozvoje CCS po nasazení leukotriénových antagonistů bez předchozí kortikoterapie (7,18).

Etiologie CSS zůstává stejně jako u ostatních vaskulitid neznámá. Onemocnění je řazeno mezi autoimunitní onemocnění, což podporuje častý výskyt alergie (alergická rinitida, astma a pozitivní kožní testy), vystupňování T buněčné imunity, alterace humorální imunity a přítomnost imunokomplexů. Otázkou zůstává vliv léků. Problematika antagonistů leukotriénových receptorů již byla zmíněna a dále je v této souvislosti citován kokain a makrolidová antibiotika (10).

Průběh onemocnění lze rozdělit do tří fází. Prodromální fáze je charakterizována projevy atopie, alergickou rinitidou a astmatem s výskytem ve druhé a třetí dekádě života. V eozinofilní fázi je zachytitelná eozinofilie v periferní krvi a eozinofilní infiltrace postižených orgánů, hlavně plic a gastrointestinálního traktu. Vaskulitická fáze ve třetí a čtvrté dekádě života je charakterizována život ohrožující vaskulitidou malých cév a extravaskulárními granulomy. V této fázi se také můžeme setkat s celkovými příznaky - horečkou, hmotnostním úbytkem, malátností a únavou.

Klinické projevy syndromu Churga-Straussové zahrnují projevy postižení prakticky kteréhokoliv orgánu. Nejčastěji jsou to však plice, následované kůží, kardiovaskulárním systémem, gastrointestinálním traktem a centrálním nervovým systémem.

Astma je hlavním projevem CSS postihujícím více jak 95 % nemocných. Obvykle o 8-10 let předchází vaskulitickou fází onemocnění. Většinou má těžký průběh vyžadující

dlouhodobou kortikoidní terapii, která může částečně nebo úplně suprimovat obvyklé klinické projevy CSS. K plné manifestaci onemocnění pak dojde při redukci dávkou kortikoidů nebo jejich vysazení.

Postižení nosu a paranasálních dutin se projevuje alergickou rinitidou, rekurentními sinusitidami a nosními polypy. Nemocní mají v anamnéze často opakované chirurgické výkony v této oblasti (nazalizace apod.). Raritně je popisována chronická otitida, ztráta sluchu, eozinofilní granulomy na bázi lební a exoftalmus.

Závažnou komplikací **plicního postižení** je krvácení spojené s plicní insuficiencí, anémií, hemoptýzou a plicní infiltrací (3).

Postižení kůže je nejčastějším projevem vaskulitické fáze CSS. Maximum postižení bývá na extenzorové straně horních a dolních končetin, v oblasti loktů, na rukou a na nohou. Popisována bývá hmatná purpura, makulární nebo papulární raš, hemoragie, kožní nebo podkožní uzlíky a bulózní léze. Při kožním postižení bývá ke stanovení diagnózy velmi přínosná biopsie (1).

Postižení kardiovaskulárního systému se projevuje jako perikarditida (32 % nemocných), eventuálně se známkami konstriktce (vzácně popisována srdeční tamponáda), endomyokardiální fibróza (15), eozinofilní myokarditida (64 %) či endomyokarditida a vaskulitida koronárních cév (60 %). Může být diagnostikován akutní infarkt myokardu, časté jsou známky srdeční insuficience (47 %) až plicní edém. Minimálně u 50 % nemocných jsou změny na EKG včetně tachy- nebo bradyarytmií. RTG vyšetření může prokázat kardiomegalii a známky plicní kongesce. Ultrazvukově bývá popisována dilatace srdečních oddílů s difúzním postižením kinetiky. Při koronarografickém vyšetření nejsou patrné stenózy věnčitých tepen. Je popisován vývoj postižení do kardiogenního šoku. Postižení kardiovaskulárního systému je příčinou více než poloviny úmrtí nemocných s CSS. Kasuisticky je diskutována souvislost mezi hyperkoagulačním stavem při zánětlivém procesu u základního onemocnění a zvýšeným výskytem nitrosrdečních trombů (17).

Neurologické postižení se projevuje nejčastěji jako mononeuritis s možnou progresí do symetrické nebo asymetrické polyneuropatie. Krvácení do CNS představuje další možnou příčinu smrti.

Ne zcela vzácně je **postižení očí**, které může zahrnovat konjunktivitidu, skleritidu, pseudotumor, neuritidu n. opticus či parézu okohybných svalů (6).

Postižení ledvin bude pravděpodobně častější, než se původně myslelo. Např. Clutterbuck (4) popisuje postižení ledvin u 16 z 19 pacientů ve svém souboru. U 85 % se jednalo o fokálně segmentární glomerulonefritidu. Extravaskulární granulomy a eozinofilní infiltráty jsou v oblasti ledvin relativně vzácné. Renální selhání postihuje přibližně 10 % nemocných s CSS. S postižením ledvin také pravděpodobně souvisí častá arteriální hypertenze. Rychle progredující glomerulonefritida s málo vyjádřenými ostatními znaky syndromu CSS může dělat značné diagnostické obtíže.

Eozinofilní **gastroenteritida** se projevuje bolestmi břicha (59 % nemocných), průjemem (33 %) a krvácením do gastrointestinálního traktu (18 %). Vzácně může dojít k perforaci střeva. Eozinofilní infiltrace se může manifestovat jako eozinofilní peritonitida (11).

Muskuloskeletální postižení s migratorními artralgiemi, myalgiemi není časté a vyskytuje se pouze v průběhu vaskulitické fáze onemocnění.

Zcela raritně je popisováno **postižení prsu** (22).

Neexistuje specifický **laboratorní nález** pro CSS. Nejcharakterističtější je eozinofilie ($5-9 \times 10^9/l$). Eozinofilie může být pouze po přechodnou dobu a rychle spontánně nebo po kortikoidní terapii vymizet. I u nemocných bez eozinofilie v periferní krvi bývá nacházena infiltrace tkání eozinofily. Mezi další nespecifické abnormality u CSS patří normochromní normocytární anémie, zvýšená sedimentace, leukocytóza, zvýšení hladiny IgE (často koreluje s aktivitou vaskulitického procesu), hypergamaglobulinemie, cirkulující imunokomplexy, pozitivní revmatoidní faktory v nízkém titru a pozitivita perinukleárních protilátek v cytoplasmě neutrofilních leukocytů (p-ANCA) u 70 % nemocných. Dále bývá zvýšena hladina C reaktivního proteinu, solubilního IL-2 receptoru a trombo-modulinu. V bronchoalveolární laváži nalézáme více než 33 % eozinofilů.

Radiologický nález se může u jednotlivých nemocných značně lišit. Můžeme se setkat s tranzitními plicními opacitami (75 % nemocných) bez lobární či segmentární distribuce, které mohou být uloženy symetricky, obraz hilové lymfadenopatie, difúzní či miliární opacity, plicní hemoragie a pleurální výpotek (30 % nemocných) (25). Podezření na CSS může zvýšit nález rozšíření periferních plicních arterií v kombinaci s jejich nepravidelnou konfigurací na HRCT. Angiografie může odhalovat aneurysmata hepatických a renálních cév vedoucí k záměně s polyarteritis nodosa.

Typický **histologický nález** svědčící pro CSS zahrnuje (13) eozinofilní infiltráty, okrskové nekrózy, eozinofilní obrovskobuněčnou vaskulitidu zvláště malých arterií a vén, intersticiální a perivaskulární nekrotizující granulomy a eozinofilní lymfadenopatii.

Funkční vyšetření plic prokazuje obstrukční poruchu korespondující s astmatem.

Správná **diagnóza** CSS je obtížná vzhledem k individuálně se velmi lišící manifestaci jednotlivých symptomů. Jednotlivé symptomy mohou o řadu let, často v izolované formě, předcházet manifestaci celého syndromu a hlavní patologické znaky (granulomatóza, vaskulitida a eozinofilie) jsou současně přítomny u celé řady jiných onemocnění. V neposlední řadě správnou diagnózu ztěžuje i to, že obvykle dominující postižení plic nemusí být vždy přítomno. Diagnóza CSS je založena na zhodnocení klinického nálezu a výsledku biopsie. Za zlatý standard je považována chirurgická biopsie plic (2). Transbronchiální plicní biopsie není považována za příliš přínosnou. Druhým nejčastěji biopsovaným orgánem je kůže, ale přínosná může být biopsie kteréhokoli postiženého orgánu. V diagnostice je hojně využíváno klasifikačních kritérií CSS/ACR z roku 1990 (14):

- 1) asthma bronchiale
- 2) eozinofilie >10 % leukocytů
- 3) mono nebo polyneuropatie
- 4) rtg migratorní, resp. transientní plicní opacity
- 5) abnormality paranasálních sinusů
- 6) biopsie s cévou a eozinofily extravaskulárně.

Ke stanovení diagnózy s 85% senzitivitou a 99% specificitou je požadováno splnění 4 a více z těchto 6 kritérií.

Prognóza nemocných se CSS zůstává i při léčbě, která prokazatelně snižuje mortalitu, nejistá. Před érou kortikoidů 50 % nemocných umíralo do 3 měsíců od prvních projevů vaskulitidy. V současné době je pětileté přežívání udáváno kolem 70 % (8). Délka

iniciální fáze bývá někdy považována za prognostickou, čím je kratší, tím je prognóza horší. Za prediktory horší prognózy je považováno postižení kardiovaskulárního a gastrointestinálního traktu. Nejčastější příčinou smrti u nemocných se syndromem Churga-Straussové je postižení srdce, následované postižením CNS a renálním selháním. Čtvrtou nejčastější příčinou smrti je postižení gastrointestinálního traktu (krvácení nebo perforace).

Vztahem **těhotenství** a syndromu Churga-Straussové se zabývají pouze ojedinělá sdělení většinou kasuistického charakteru, což částečně vyplývá i z častějšího výskytu onemocnění ve vyšším věku. Opakovaně je popisována exacerbace onemocnění v průběhu těhotenství. Zcela vzácně je kardiální selhání příčinou fatálního konce (5). Je zaznamenáno i úmrtí plodu v průběhu těhotenství (9). Opakovaně je však také uváděn nekomplikovaný průběh těhotenství při nízkodávkové terapii prednisonem, aniž by byla aktivita onemocnění těhotenstvím výrazněji ovlivněna (16).

Základem **terapie** jsou glukokortikoidy buď v perorální formě, nebo intravenózně podávaný methylprednisolon. Dávka se pohybuje obvykle v rozmezí 0,5–1,5 mg/kg denně po dobu 6 až 12 týdnů nebo do ústupu onemocnění. Vyšší dávku vyžaduje vaskulitická fáze onemocnění s postižením kardiálním, renálním nebo neurologickým. Inhalační steroidy jsou doporučovány k terapii astmatických obtíží. Při fulminantním průběhu onemocnění nebo u pacientů nereagujících na kortikoterapii bývají glukokortikoidy kombinovány s cytostatiky (cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate) nebo s intravenózně podávanými imunoglobuliny v dávce 0,4–2 g/kg tělesné hmotnosti. Výběrově je do terapie zařazován cyklosporin A, interferon α , vidarabin nebo monoklonální protilátky (anti-CD 52, anti-CD 4). Léčba arteriální hypertenze by se měla řídit standardními postupy, s vědomím její větší rezistence k terapii. Samozřejmostí by měla být kvalitní podpůrná léčba. Pro monitoring účinnosti léčby se hodí sledování počtu eozinofilů a výše sedimentace. Přetrvávání ANCA pozitivitu nereflektuje adekvátně aktivitu onemocnění. Pozdní relapsy po dobré odpovědi na léčbu jsou vzácné. U většiny nemocných je možno po dostatečně dlouhé době léčbu zcela vysadit.

Kasuistiky

Pro ilustraci různorodosti klinických projevů CSS předkládáme krátké kasuistiky nemocných s tímto onemocněním hospitalizovaných na II. interní klinice, u nichž rozhodujícím faktorem závažnosti průběhu choroby bylo postižení srdce. Soubor 4 těchto nemocných tvoří, vzhledem k relativní vzácnosti onemocnění, unikátní soubor.

Nejméně povzbudivá **kasuistika** se týká 23leté nemocné přeložené 8/01 na II. interní kliniku FN v Hradci Králové pro známky levostranné kardiální insuficience. Případ této nemocné je podrobně popsán v záznamu klinicko-patologické konference publikované v tomto časopise (19). Zde uvádíme pouze nejdůležitější údaje. Pacientka byla do 20 let zdráva. Poslední 3 roky se léčila pro alergickou rinitidu, bronchiální astma a prodělala opakovaně operace vedlejších nosních dutin. Byla léčena Claritinem, Prednisonem, Erdomedem, později nasazen Singulair. Dva měsíce před přijetím na II. interní kliniku opakovaně výsev kožních morf v podkolenní jamce, bul na lýtkách a na čele. V odebrané kožní biopsii nález zánětlivého postižení koria s eozinofilními granulocyty

a impregnací kolagenních svazků koria eozinofilními granulocyty. Měsíc před přijetím zjištěna paréza n. peroneus vlevo, polykací obtíže a svalová slabost. Pro dušnost, hemoptýzu a bolest na hrudi byla přijata na spádové interní oddělení. Zde došlo k projevům srdečního selhávání a byla přeložena na JIP II. interní kliniky. Následná vyšetření prokázala leukocytózu s výraznou eozinofilií (16 %), městnání na plicích, difúzní hypokinézu levé komory s ejekční frakcí 30–35 %, zvýšení tlaku v plicnici (PAP 34 mmHg), zvýšení tlaku v zaklinění (28 mmHg) a negativní ANCA protilátky. Terapie diuretiky, antibiotiky, solumedrolem, cyclophosphamidem vedla k výraznému zlepšení stavu nemocné (ústup dušnosti, zvýšení EF na 40 %). Devátý den náhle pád na zem, bezvědomí, zástava dechu a oběhu, fibrilace komor. Přes intenzivní resuscitační úsilí nemocná umírá 10. den. od přijetí. Při pitvě byla zjištěna cirkulární nekróza myokardu dilatované levé komory srdeční (vnitřní třetiny až poloviny) s normálním makroskopickým nálezem na věnčitých tepnách a srdečních chlopních. V drobných a středně velkých intramyokardiálních cévách nekrotizující vaskulitida s infiltrací stěny eozinofily a trombózou lumina. V myokardu byla ložiska amorfních eozinofilních hmot, tzv. „flame figures“, kolem nichž se hromadí histiocyty – naznačená granulomatózní reakce. V obou plicích byla nalezena ložiska nekrotizující infiltrovaná eozinofilními granulocyty.

Druhá kasuistika popisuje případ 45letého muže se 7letou anamnézou asthma bronchiale. V minulosti měl opakovaně operované paranasální dutiny pro polypy a chronickou sinusitidu. Pět let před přijetím byl vyšetřován pro prchavé plicní infiltráty přičítané plicní eozinofilií. Před 4 lety byl léčen pro plicní tuberkulózu. Na naše oddělení byl přijat pro dušnost a otoky dolních končetin. Při přijetí kromě otoků dolních končetin až do třísel, s prosáknutím i sakrálně, byla zvýšená náplň krčních žil, tachykardie 110/min a ojedinelé krepitace při obou bázích. Hepatojugulární reflux byl pozitivní. Na lýtkách byla zarudlá ložiska. V krevním obrazu dominovala eozinofilie (38 %). Sedimentace středně zvýšená (46/65), zvýšený CRP (71,8 mg/l) a troponin T (0,149 ng/ml) s mírnou elevací aminotransferáz, zvýšená hladina imunoglobulinu E, ANCA negativní. EEG podporovalo neurologický nález těžké akutní polyneuropatie axonálního typu. Na HRCT plic popisován obraz aktivního onemocnění s netypicky rozloženými infiltráty denzity mléčného skla až konsolidace v centrálních partiích, s maximem v levém horním laloku, ale i periferně. Dále obraz mírného městnání s oboustranným malým pleurálním výpotkem a stav po proběhlé TBC. UZ vyšetření srdce prokázalo těžkou difúzní poruchu kinetiky hraničně velké levé komory srdeční s EF kolem 15 %, mírnou dilataci levé síně a známky plicní hypertenze. Z diferenciálně diagnostických důvodů pro přetrvávání těžké poruchy kinetiky byla provedena také koronarografie s normálním nálezem na věnčitých tepnách. Biopsie z kožních ložisek na lýtkách byla nediagnostická. Za přísné monitorace zahájena pulzní intravenózní kortikoterapie (celkem 5 pulzů Solu Medrolu a 1g iv.) s přechodem na perorální podávání. Současně profylakticky podávána antituberkulotika a upravená terapie srdečního selhávání. Při této terapii došlo k poklesu markerů zánětu, normalizoval se troponin T, ustoupila eozinofilie. Měsíc po propuštění je nemocný bez obtíží, nejsou zvýšené markery zánětu, není eozinofilie. Přetrvává porucha kinetiky levé komory srdeční s EF 20 %. Bylo možno snížit dávku perorálně podávaných kortikoidů.

Třetí kasuistika popisuje případ 46leté nemocné. Nemocná byla po resekci nosních polypů a operaci paranasálních dutin s 5letou anamnézou asthma bronchiale. V terapii

přechodně selektivní kompetitivní antagonisty leukotrienuů zafirlukast. Obtíže nemocné začaly jako febrilie, únava, slabost a bolesti kloubů. V laboratorním nálezů eozinofilie (66 %) a vysoké markery zánětu. Při přijetí tachykardie s cvalovým rytmem, kožní eflorescence na prstech. Ostatní nález při fyzikálním vyšetření v normě. Za hospitalizace proveden RTG srdce a plic s nálezem nehomogenních plicních infiltrátů oboustranně s jejich postupnou regresí. Vstupní UZ srdce s mírnou difúzní poruchou kinetiky levé komory srdeční s EF 40 %. Na EKG ischemické změny diafragmaticky, troponin T pozitivní (1,7 ng/ml). ANCA negativní, hladina IgE zvýšená. Kožní biopsie s nálezem drobných ložiskových nekrotizující eozinofilní infiltrací. Byla zahájena terapie 1g pulzy Solu Medrolu (celkem 4x) s přechodem na perorálně podávaný Medrol v sestupné dávce. I při této terapii se na monitoru objevovaly četné komorové extrasystoly a 1x i komorová tachykardie typu torsade de pointes, zvládnutá jedním elektrickým výbojem. Proto jsme terapii doplnili o perorálně podávaný cyclophosphamid v dávce 50 mg /den. Na pyrofosfátovém scanu myokardu byla patrna vysoká akumulace radioindikátoru v srdečním svalu (3+ při hodnocení dle Parkey stupnice). Při současné antiarytmické terapii amiodaronem s betablokátořem dochází k vymizení extrasystol a normalizaci troponinu T. Na kontrolním UZ srdce je normalizace EF a regrese perikardiálního výpotku. Nemocná je bez příznaků. Po 4 měsících od propuštění je nemocná i nadále bez obtíží s udržovací terapií 24 mg Medrolu a 50 mg cyclophosphamidu.

Čtvrtá kasuistika popisuje zdárný průběh těhotenství u nemocné s diagnózou CSS. 27letá pacientka s anamnézou asthma bronchiale od roku 1989 prodělala v roce 1993 po 3. porodu v rámci postižení CSS těžkou pankarditidu. Stav byl zvládnut léčbou kortikoidy s postupným snižováním dávek v čase. Dochází postupně i k normalizaci původně výrazně snížené funkce LK na 60 % v roce 1995. Na podzim 1996 nemocná otěhotněla počtvrté. Ponechána terapie Medrolem 8 mg ob den s úpravou ostat s úpravou ostatní terapie vzhledem k probíhající graviditě. Pravidelně kontrolován počet eozinofilů. Průběh těhotenství byl bez komplikací a nemocná porodila zdravé dítě. Při kontrole po porodu došlo ke zvýšení počtu eozinofilů na 12 %, proto byla postupně zvýšena dávka Medrolu až na 16 mg/den. Subjektivně nemocná udávala přibližně 2x týdně mírné astmatické obtíže. V dalším průběhu sledování má nemocná pouze intermitentně astmatické obtíže, užívá 16 mg Medrolu ob den v kombinaci s inhalačními kortikoidy, parasympatolytiky a beta 2 mimetiky.

Diskuse

Všichni naši čtyři nemocní splňovali nejméně 4 diagnostická kritéria CCS stanovená americkou revmatologickou společností (ACR): 1. asthma bronchiale, 2. eozinofilie >10 % leukocytů, 3. RTG plicní infiltráty a 4. abnormality paranasálních sinusů. Kromě toho 2 pacientí měli periferní neuropatii (případ 1 a 2), jedna nemocná měla histologicky prokázané postižení kůže infiltracemi eozinofilů v kóru. Typickou nekrotizující vaskulitidu s infiltrací stěny cévy eozinofily a naznačenou granulomatózní reakcí v myokardu našli histologové u první nemocné, která zemřela.

Přestože společným jmenovatelem pro všechny 4 případy CCS bylo postižení myokardu, průběh choroby byl i přes podobnou léčbu různorodý: od fatálního srdečního

selhání, přes přetrvávající projevy kontraktility (2. nemocný) až k normalizaci činnosti levé komory (3. a 4. pacient). Jaké faktory rozhodují o dalším průběhu choroby po stanovení diagnózy je nejisté. Pravděpodobně rozhoduje včasné určení správné diagnózy a zahájení léčby kortikoidy, eventuálně dalšími imunosupresivy. Jakou roli při vzniku CCS či jeho progresi hrají blokátory leukotrienů zůstává nerozhodnuto. Dvě naše nemocné byly po určitou dobu také léčeny těmito preparáty, další dva pacienti s nimi nikdy nepřišli do styku.

Závěr

Syndrom Churga-Straussové je vzácné onemocnění, které je většinou dobře léčitelné kortikoidy, jestliže je diagnóza stanovena včas. Nepříznivým prognostickým faktorem je zejména difúzní nekrotizující vaskulitida drobných a středně velkých intramyokardiálních cév, která může vést až k fatálnímu srdečnímu selhání.

Literatura

1. Abe-Matsuura Y, Fujimoto W, Arata J. Allergic granulomatosis (Churg-Strauss) associated with cutaneous manifestation: report of two cases. *J Dermatol* 1995;22(1):46-51.
2. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1423.
3. Clutterbuck EJ, Pusey CD. Severe alveolar haemorrhage in Churg-Strauss syndrome. *Eur J Respir Dis* 1987;71:158-63.
4. Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:161.
5. Connolly JO, Langham JG, Partridge MR. Fulminant pregnancy-related Churg-Strauss syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33(8):776-7.
6. Derarbre X, Andre M, Dalens H et al. Ophthalmologic manifestation of systemic vasculitis: report of six cases and of the literature. *Rev Med Interne* 2001;22(11):1039-48.
7. Donohue JF. Montelukast and Churg-Strauss Syndrome. *Chest* 2001;119(2):668.
8. Guillemin L, Cohen P, Gazraud M et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999;78:26.
9. Hiyama J, Shiota Y, Marukawa M et al. Churg-Strauss syndrome associated with pregnancy. *Intern Med* 2000;39(11):985-90.
10. Hubner C, Dietz A, Stremmel W, Stiehl A, Andrassy H. Macrolide-induced Churg-Strauss syndrome in a patient with atopy. *Lancet* 1997;350(9077):563.
11. Kundrátová E, Kašák V, Sedláčková M. Syndrom Churgův-Straussové u 22-leté ženy. *Stud Pneumol Phthiseol* 1999;59(4):186-90.
12. Le Gall C, Pham S, Vignes S. Inhaled corticosteroids and Churg-Strauss syndrome: a report of five cases. *Eur Respir J* 2000;15:978-81.
13. Lie JT and Members and Consultants of the American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. Illustrated histopathologic Classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990;33:1074.
14. Masi AT, Hunder GG, Lie JT. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094.
15. McGavin CR, Marshall AJ, Lewis CT. Churg-Strauss syndrome with critical endomyocardial fibrosis: 10 years survive with combined surgical and medical management. *Heart* 2002;87:E5-5.
16. Ogasawara M, Kajiura S, Inagaki H, Sasa H, Aoki K, Yagami Y. Successful pregnancy in a Churg-Strauss syndrome patient with a history of intrauterine fetal death. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108(2):200-2.
17. Schwab J, Schwab M, Manger K, Manger B, Wunsch PH, Gottwik M. Churg-Strauss syndrome with right ventricular tumor. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123(16):487-92.
18. Stoloff S. Churg-Strauss syndrome. Is there an Association With Leukotriene Modifiers? *Chest* 2000;118(5):1515.

19. Šteiner I, Dušek J, Tomšová M, Hrnčíř Z, Novotný J, Nožička Z. Syndrom Churg-Straussové. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2002;47(3-4):113-25.
20. Tuggey JM, Hosker HS. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *Thorax* 2000;55:805.
21. Up To Date. Clinical reference library, ver. 10.1, 2002.
22. Villalba-Nuno V, Sabate JM, Gomez A et al. Churg-Strauss syndrome involving the breast: a rare cause of eosinophilic mastitis. *Eur Radiol* 2002;12(3):646-9.
23. Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: Changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:28-34.
24. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R. Churg-Strauss Syndrome in Patients Receiving Montelukast as Treatment for Asthma. *Chest* 2000;117(3):708-13.
25. Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, Flower CDR. Churg-Strauss syndrome: The spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:458.

*MUDr. Jaroslav Dušek,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
I. interní klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: dusekjaroslav@hotmail.com*

KASUISTIKA

ANGINA BULLOSA HAEMORRHAGICA

Radovan Slezák

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

Summary: Angina bullosa haemorrhagica.

Eight cases of mechanical and/or thermal injuries of the oral mucosa, predominantly of the soft palate, were reviewed. Angina bullosa haemorrhagica is a solitary haemorrhagic bulla with sudden origin followed by the haemorrhage into the mouth and throat after its spontaneous rupture. Secondly, a painful and slowly healing mucosal ulceration is developed. Despite of its typical course and signs, the diagnosis of this acute oral mucosal lesion mimicking bullous and/or haemorrhagic diseases remains rather difficult.

Key words: Trauma; Oral mucosa; Soft palate; Tongue; Bulla; Hemorrhage

Souhrn: Ve sdělení je popsán soubor 8 jedinců, u nichž došlo k mechanickému či termickému poškození ústní sliznice s predilekčním postižením měkkého patra, probíhajícímu pod obrazem solitárního, rychle praskajícího rozsáhlého hemoragického puchýře. Vyprázdnění buly bylo vždy spojeno s krvácením do dutiny ústní a do faryngu. Sekundárně se v dutině ústní objevila bolestivá, obtížně se hojící slizniční eroze. I při typickém klinickém obrazu a průběhu zůstává diagnostika těchto méně známých akutních stavů, imitujících puchýřnaté choroby a krvácivé stavy, relativně obtížná.

Úvod

Traumatické defekty patří mezi častá postižení ústní sliznice. Jedním z typických rysů slizničních postižení této etiologie je jejich rozmanitost a mnohdy také neobvyklý mechanismus jejich vzniku (3,4,5,6).

V tomto sdělení prezentujeme soubor 8 pacientů s traumatickým postižením ústní sliznice, známým nejvíce pod označením *angina bullosa haemorrhagica*. Jedná se o méně známou klinickou jednotku s vyhraněným klinickým obrazem a průběhem, napodobujícím intraorální projevy puchýřnatých a krvácivých chorob.

Vlastní pozorování

V letech 1997 – 2002 jsme sledovali celkem 8 jedinců s diagnózou *angina bullosa hemorrhagica* (tab. 1). Jednalo se o 4 ženy a 4 muže ve věku 42–69 roků. Žádný z pacientů netrpěl krvácivou chorobou, puchýřnatým onemocněním či jakýmkoli onemocněním ústní sliznice. Tři pacienti byli v době vzniku intraorální léze a následného vyšetření medikamentózně léčeni pro korigovanou hypertenzi.

Tab. 1: Charakteristika sledovaného souboru.

Pacient	Pohlaví	Věk	Lokalizace	Trauma	Doba trvání	Celkové choroby
No. 1	Žena	71	Měkké patro	Termické	3 dny	0
No. 2	Žena	69	Měkké patro	Mechanické	1 den	ICHS, hypertenze, dyslipidémie
No. 3	Muž	69	Měkké patro	Mechanické	3 dny	Hypertenze, arthritida uratica
No. 4	Muž	42	Měkké patro	Mechanické	1 hodina	0
No. 5	Muž	66	Měkké patro	Termické	7 dní	0
No. 6	Muž	68	Měkké patro	Mechanické	14 dní	Hypertenze
No. 7	Žena	61	1. Jazyk 2. Uvula	Nezjištěno Nezjištěno	2 dny 10 minut	0 0
No. 8	Žena	52	Jazyk	Mechanické	30 minut	0

Pacient č. 1

Celkově zdravá 71letá žena byla vyšetřena pro třetí den trvající bolestivé postižení pravé poloviny měkkého patra, které se vyvinulo v místě náhle vzniklého zduření, z něhož po několika minutách trvání spontánně vytekla krev. Pacientka si stěžovala na silně bolestivé polykání a ztíženou výslovnost. V dutině ústní jsme objevili rozsáhlý slizniční defekt na pravé polovině měkkého patra, krytý cárovitě se odlučující odumřelou bělavou sliznicí, s výrazným zarudnutím v okolí. Postižení nemělo vztah k částečné snímatelné protéze. Další patologické změny na ústní sliznici jsme nenalezli. Anamnesticky jsme zjistili požití horké polévky v době bezprostředně předcházející vzniku slizničního postižení. Laboratorní vyšetření neprokázalo žádné abnormální hematologické nálezy.

Pacient č. 2

Po několika lékařských vyšetřeních, provedených během jediného dne převážně v rámci LSPP, byla vyšetřena 69letá žena, léčená pro různé interní diagnózy řadou léčiv včetně antiagregancií (ACC 100 tbl. eff., Anopyrin 100 mg tbl., Ditropan tbl., Glyvenol 400 tbl., Lipanthyl 100 cps., Nitro Mack Retard cps., Xanidil tbl.). Lékařskou pomoc pacientka vyhledala po požití celozrnného pečiva, při němž vzniklo mohutného vyklenutí na měkkém patře, po krátké době spontánně praskající za odtoku krve. Zároveň se objevila ostrá bolest v postižené oblasti, vázaná na polykání a řeč, provázená navíc cefaleou. Při intraorálním vyšetření jsme našli ve středu a v pravé polovině měkkého patra

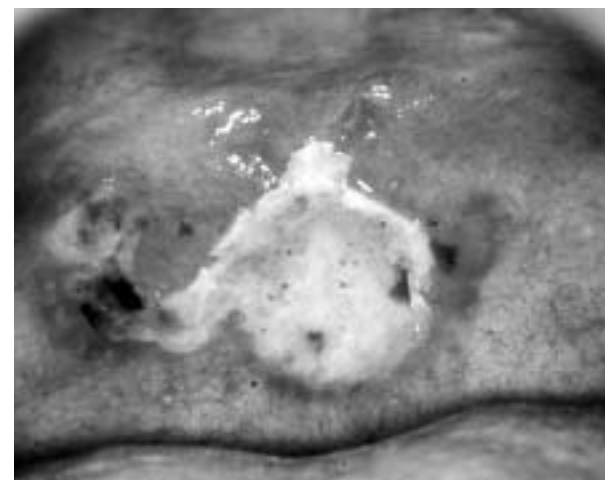
rozsáhlý, čerstvě vyprázdněný puchýř se zbytky epitelální krytky. Okolí defektu bylo výrazně zarudlé a lehce prokrvácené (obr. 1). Laboratorní nálezy byly negativní.

Pacient č. 3

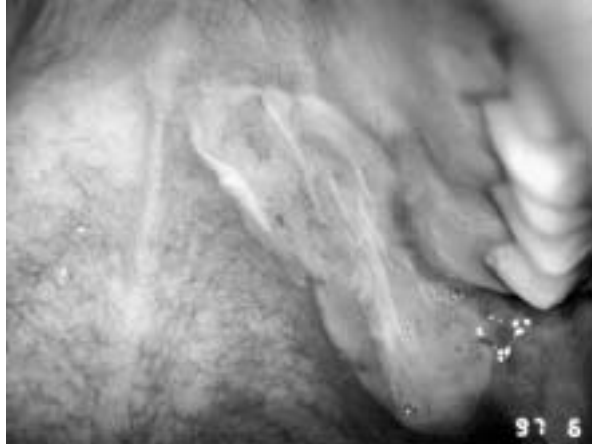
Muž ve věku 69 let, léčený medikamentózně pro hypertenzi a dnovou artritidu (Trimecryn tbl., Milurit 100 tbl.) byl vyšetřen pro 3 dny trvající bolestivé postižení měkkého patra. Vzniku bolesti předcházela pocit přítomnosti cizího tělesa, který se objevil při konzumaci jablka s tužší slupkou. Předpokládané cizí těleso se pacient snažil z měkkého patra vykašlat a seškrábnout. Při této manipulaci došlo k náhlému krvácení a vzniku bolestivého postižení palatinální sliznice, ztěžujícího polykání a řeč. Při klinickém vyšetření jsme našli rozsáhlou bolestivou erozi ve středu měkkého patra, zasahující až na uvulu, krytou odlučující se nekrotickou sliznicí. Nezastihli jsme žádné další patologické změny ústní sliznice či abnormální laboratorní nálezy.

Pacient č. 4

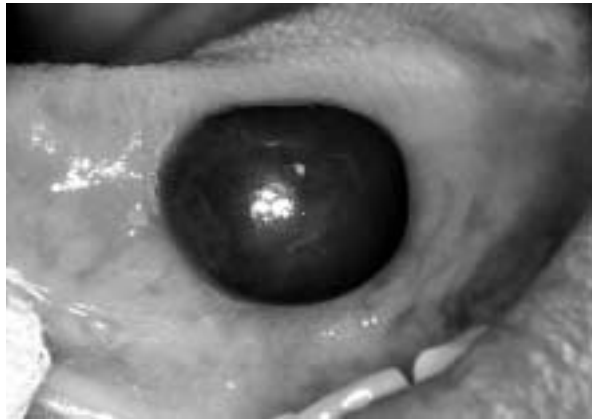
Vozem RZP byl dopraven do FN HK pro krvácení do úst, provázené nauzeou, hematémozou a dušností, 42letý muž. Bezprostředně před vznikem krvácení pocítil (při pití limonády z lahve) nebolestivé vyklenutí na měkkém patře s ostrým tělískem, pevně vězícím v patrové sliznici. Po chvíli došlo k vymizení vyklenutí a vzniku intenzivního krvácení do dutiny ústní, provázeného dalšími, výše uvedenými potížemi. Cizí těleso (sklo?) se uvolnilo až při výplachu dutiny ústní bezprostředně před intraorálním vyšetřením. Při klinickém vyšetření jsme našli v levé polovině měkkého patra prasklý puchýř velikosti 2 x 4 cm se zcela klidnou okolní sliznicí (obr. 2). Ostatní úseky ústní sliznice byly bez patologického nálezu, laboratorní nálezy v normě.



Obr. 1: Čerstvě vyprázdněný subepiteliální hematoma měkkého patra.



Obr. 2: Vyprázdňená bula levé poloviny měkkého patra.



Obr. 3: Hemorragický puchýř jazyka.

Pacient č. 5

Celkově zdravý muž ve věku 66 let, kuřák, zpozoroval na měkkém patře vyklenutí po požití horké polévky. Téměř ihned došlo k jeho prasknutí, krvácení do úst, bolestem při řeči a polykání. Po týdnu trvání obtížně se hojící slizniční eroze byl odeslán ošetřujícím stomatologem na klinické pracoviště s podezřením na maligní nádor. Při klinickém vyšetření jsme našli pouze hojící se slizniční defekt měkkého patra s výrazným leukoedémem v okolí. Laboratorní vyšetření byla negativní.

Pacient č. 6

Muž ve věku 68 let, léčený pro hypertenzi (Trimepranol tbl.), se dostavil na naše pracoviště pro nehojící se, 2 týdny trvající bolestivou erozi měkkého patra, výrazně ztěžující řeč a polykání. Předcházel jí vznik vyklenutí na měkkém patře po předchozím drobném poranění kostí v potravě, spojený s pocitem přítomnosti cizího tělesa na patře, tlakem a bolestmi šířícími se do temporální a okcipitální krajiny. Následovalo jednorázové krvácení do dutiny ústní, vznik bolestivého defektu v místě předchozího vyklenutí, bolestivé polykání a obtížné hojení slizniční eroze. Při vyšetření jsme v dutině ústní našli pouze paramediálně lokalizovanou, hojící se erozi typického vzhledu na měkkém patře. Ostatní úseky ústní sliznice nebyly patologicky změněny. Laboratorní vyšetření byla negativní.

Pacient č. 7

U celkově zdravé 61leté ženy se vytvořil bolestivý slizniční defekt vzhledu eroze na sliznici pravé strany spodní plochy těla jazyka. Předcházel mu stadium krátce trvajícího puchýře a jednorázové krvácení z defektu. Ostatní oddíly ústní sliznice byly bez patologického nálezu. Postižení jazyka ztěžovalo řeč a polykání. Pro možnost jednoznačné domluvy s pacientkou o příčinách a charakteru afekce jsme upustili od laboratorního vyšetření k vyloučení celkové příčiny krvácení. Přibližně po roce došlo u této pacientky ke vzniku nové buly, lokalizované na uvule, opět však bez zřejmého vyvolávajícího momentu. Afekci jsme zastihli ještě ve stadiu buly.

Pacient č. 8

Celkově zdravá žena, nekuřačka, se dostavila na naše pracoviště pro pocit říznutí se a vyklenutí na levé straně jazyka přibližně za 30 minut po požití chleba. Subjektivní potíže byly minimální, bolestivost pacientka neudávala, nekrvácela. V dutině ústní jsme našli mohutný solitární hemorragický puchýř velikosti 2 x 2 cm, lokalizovaný na levé straně spodní plochy těla jazyka (obr. 3). Jiné slizniční změny jsme v dutině ústní nezaznamenali. Vzhledem k dobrému celkovému zdravotnímu stavu, zcela typickému vzhledu a lokalizaci afekce jsme neprováděli žádná laboratorní vyšetření k vyloučení celkových příčin krvácení do sliznice. K recidivě postižení nedošlo.

Diskuse

Vyvolávajícím faktorem slizničních změn byla u většiny sledovaných jedinců mechanická traumata ústní sliznice. U dvou pacientů se jednalo velice pravděpodobně o termická poškození. U jedné pacientky jsme vyvolávající faktor nezjistili.

Doba trvání subjektivních potíží byla velice různá, činila několik minut až dva týdny. Spontánní ruptura puchýře byla vždy provázena značným krvácením. Sekundárně vzniklé slizniční eroze byly silně bolestivé, jejich hojení vždy probíhalo protrahovaně.

I při typické anamnéze, lokalizaci a průběhu postižení jsme prováděli vyšetření krevního tlaku, tělesné teploty a základních laboratorních hematologických parametrů včetně koagulačních poměrů. Tyto nálezy neprokázaly celkové příčiny krvácení u žádného z vyšetřených jedinců. Výjimkou byla pacientka č. 8, u níž jsme v dutině ústní zastihli

primární projev – solitární hemoragický puchýř, u nemocné č. 7 jsme vyšetření doporučili po vzniku recidivy.

Terapie spočívala v poučení pacienta o pravděpodobné příčině postižení, ve vyplachování dutiny ústní 0,15% roztokem benzydaminu a v aplikaci povrchových anestetik před jídlem. U pacientek č. 7 a č. 8 jsme provedli evakuaci obsahu hemoragických bul punkcí. Ústup subjektivních potíží byl u všech pacientů pomalý, obvykle až po týdnu trvání slizničního defektu. Eroze se hojily za další 1–2 týdny. K recidivě slizničního postižení došlo ve sledovaném období u jediné pacientky.

Popsaným defektům ústní sliznice byly společné některé klinické rysy. Vždy se jednalo o náhle vzniklá, jen krátce trvající, rozsáhlejší vyklenutí v oblasti měkkého patra nebo těla jazyka, podmíněná vznikem rozsáhlého puchýře s hemoragickým obsahem. Následovala jeho ruptura, provázená krvácením do dutiny ústní či do polykacích cest. Sekundárně se vytvořila rozsáhlá slizniční eroze, provázená intenzivní bolestivostí měkkého patra či jazyka při polykání a řeči.

Klinický nále z ostatních partií dutiny ústní byl negativní. Nebyly nacházeny jiné krvácivé projevy. Negativní ve vztahu ke krvácivým chorobám byly i veškeré anamnestické údaje.

U většiny pacientů jsme anamnesticky prokázali návaznost slizničního postižení na předchozí příjem potravy, spojený s mechanickou nebo termickou iritací palatinální či lingvální sliznice, popřípadě návaznost na kašel. Hojení slizničního defektu bylo u všech sledovaných jedinců obtížné, protražované. Sliznice se vždy zhojila ad integrum, bez zjvy. U jediné pacientky došlo k recidivě slizničního postižení, avšak v jiné lokalizaci.

Na otázku o původu a příčinách těchto slizničních lézí nelze poskytnout jednoznačnou odpověď (1,2,3,7). Předpokládáme, že vlivem výraznějšího mechanického nebo termického inzultu ústní sliznice v místě krytém nerohovějším dlaždicobuněčným epitelem dojde k ruptuře cévy v podslizničních vazivách, a to bez výraznějšího porušení kontinuity slizničního epitelu. Následným krvácením do sliznice rychle vzniká subepiteliálně uložený hematoma, imitující puchýř s hemoragickým obsahem. Po jeho ruptuře, k níž dojde obvykle spontánně, dochází k vyprázdnění obsahu buly za vzniku sekundárního defektu – slizniční eroze či ulcerace – někdy se známkami krvácení do podpovrchových struktur v okolí. Zda se u nemocné č. 2 uplatnila také celková dispozice, daná užíváním léčiv s antiagregačními účinky (salicylát, acetylcystein), nedokážeme posoudit.

Postižení je obvykle označováno jako *angina bullosa haemorrhagica*, nověji též jako *lokalizovaná orální purpura* (3). Opakovaně je popisováno v dutině ústní, v orofaryngu, hypofaryngu a v jícnu (1,2,3,7).

Stephenson et al. (7), kteří uvádějí rozsáhlou sestavu 30 postižení, upozorňují na relativně častý výskyt těchto lézí a na možnost jejich záměny s jinými slizničními chorobami. S těmito oběma poznatky na základě vlastních zkušeností souhlasíme.

Diferenčně diagnosticky je nutné pomýšlet zejména na řadu bulózních a primárně erozivních slizničních afekcí (3,6,7). Obsah puchýřů, vznikajících v dutině ústní při těchto chorobách, je však jen výjimečně hemoragický.

Patří mezi ně zejména puchýřnatá autoagresivní onemocnění ze skupiny pemfigu a pemfigoidu, jejichž první projevy v dutině ústní se manifestují často v oblasti měkké-

ho patra a patrových oblouků. Po zhojení tyto léze v krátké době recidivují, choroba bez příslušné terapie progreduje a postihuje další slizniční partie. Podezření na toto onemocnění je nutno ověřit či vyloučit bioptickým vyšetřením vzorku ústní sliznice.

Velice podobný vzhled může mít postižení měkkého patra erozivní formou orálního lichen planus. Vždy však jsou postiženy i další části ústní sliznice. Projevy choroby jsou polymorfní, vedle erozí a zarudnutí sliznice nacházíme i různě vyhlížející projevy hyperkeratotické, ale k tvorbě hemoragických puchýřů a ke krvácení nedochází.

Herpetická stomatitida, někdy recidivující, může mít v časném stadiu podobu buly, častěji však má vzhled rozsáhlé slizniční eroze. Typickou lokalizací je tvrdé patro. Postižení obvykle provází výrazná cefalea. Lokální bolestivost je rovněž značná, není však vázaná na polykací akt. Diagnózu recidivy herpetické infekce potvrdí rychlý ústup postižení při adekvátní protivirové terapii a konfirmují ji virologická vyšetření.

Málo pravděpodobnou se jeví záměna traumatického puchýře se zosterem. Jednostranné postižení měkkého patra se vyskytuje při zosteru senzitivní části lícního nervu. Současně bývá zasažena stejnostranná polovina hřbetu těla jazyka. Přítomné jsou obvykle také kožní projevy v oblasti Huntovy zóny a jiné symptomy, plynoucí z postižení dalších hlavových, popřípadě i cervikálních nervů v rámci velice polymorfního obrazu zoster oticus či Ramsay Huntova syndromu. Puchýře mohou mít hemoragický obsah.

Velice podobně může vyhlížet onemocnění typu aphthosis maior, relativně často lokalizované v oblasti měkkého patra. Epiteliální nekróze však nepředchází přítomnost puchýře. Hojení afty probíhá ještě obtížněji, po zhojení někdy zůstává plošná jizva.

Záměna *angina bullosa haemorrhagica* s krvácením do dutiny ústní z celkových příčin je velice nepravděpodobná již při řádném klinickém vyšetření. Spontánní krvácivé projevy těchto chorob mají v dutině ústní vzhled petechií a sufuzí či krvácení z dásňových žlábků, nejedná se však o puchýře či superficiálně uložené hematomy.

Terapeutické možnosti při *angina bullosa haemorrhagica* jsou velmi omezené. Zastihneme-li dosud nevyprázdňovaný puchýř, můžeme se pokusit o jeho šetrnou evakuaci. Při intenzivních lokálních bolestech lze aplikovat slizniční anestetika ve formě gelu, roztoku, spreje. Vhodným se jeví podávání benzydaminu, léčiva ze skupiny nesteroidních antiseptik, pro jeho krátkodobé účinky analgetické a anestetické. Velice důležitá je adekvátní informace pacienta o benigní povaze postižení.

Závěr

Každé náhle vzniklé postižení ústní sliznice provázené bolestivostí, krvácením, popřípadě vytvořením slizničního defektu, vyžaduje řádné vyšetření pacienta a stanovení jednoznačné diagnózy. Klinickému vyšetření, doplněnému v případě potřeby komplexem vyšetření pomocných, musí předcházet rozbor anamnestických údajů, které někdy umožní odhalit i netypický mechanismus vzniku slizničních lézí a dovolí vyvarovat se nadbytečných vyšetřovacích a léčebných procedur.

Literatura

1. Deblauwe BM, van der Waal I. Blood blisters of the oral mucosa (angina bullosa haemorrhagica). J Am Acad Dermatol 1994;31:341–4.

2. Edwards S, Wilkinson JD, Wojnarowska F. Angina bullosa haemorrhagica – a report of three cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:422-4.
3. Scully C, Flint SR, Porter SR: Oral diseases, 2nd ed., London: Martin Dunitz Ltd., 1996:248.
4. Slezák R. Traumatický enantém tvrdého patra. *LKS* 1997;7:19-21.
5. Slezák R. Traumatické defekty gingivy a ústní sliznice. *LKS* 1997;7:16-9.
6. Slezák R. Traumatický puchýř měkkého patra. *LKS* 2001;11:8-10.
7. Stephenson P et al. Angina bullosa haemorrhagica: Clinical and laboratory features in 30 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:560-5.

*Doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové
a Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Stomatologické klinika,
500 05 Hradec Králové.
slezak@lfhk.cuni.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(3-4):145-151

KASUISTIKA

ZOSTER OTICUS S NETYPICKÝM KLINICKÝM OBRAZEM – KASUISTIKA

María Fernanda León Ponce¹, Radovan Slezák¹, Miroslav Förstl², Jakub Dršata³

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Stomatologická klinika¹, Ústav klinické mikrobiologie², Klinika otorhinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku³

Summary: Zoster oticus with atypical clinical manifestation: a case report.

Zoster oticus is the most variable form of the varicella-zoster virus infection of the head and neck region. The authors present an unusual case of the disease with clinical signs occurring predominantly in the dermatomes of two sensitive cervical nerves.

Key words: Varicella-zoster virus; Zoster oticus; Cranial nerves; Cervical sensitive nerves; Valaciclovir

Souhrn: Zoster oticus je nejvíce variabilní formou varicella-zoster virové infekce v oblasti hlavy a krku. Autoři popisují atypické postižení s neobvyklým klinickým obrazem lokalizovaným převážně v oblasti dermatomů dvou senzitivních krčních nervů.

Úvod

Herpes zoster zůstává i v éře virostatik závažným onemocněním. Jeho podstatou je reaktivace perzistentní virové infekce varicella-zoster virem (VZV) ze skupiny lidských herpesvirů (virová čeleď *Herpesviridae*).

Výrazně častěji se herpes zoster vyskytuje u disponovaných jedinců, jimiž jsou zejména imunokompromitovaní a onkologičtí pacienti. Onemocnění relativně často zanechává dlouhodobé i trvalé následky (4).

Při postižení hlavových nervů je onemocnění souhrnně označováno jako herpes zoster cephalicus (8). Podle postiženého nervu (či více nervů) rozlišujeme 4 základní klinické typy či syndromy tohoto onemocnění v oblasti hlavy a krku, jimiž jsou:

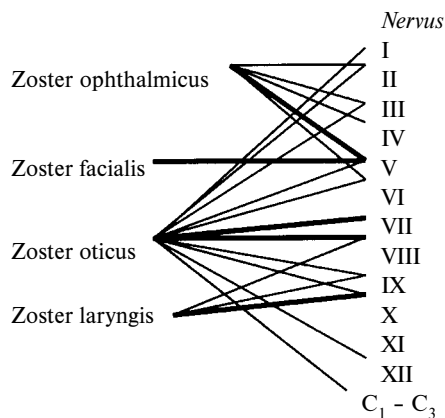
- zoster ophthalmicus,
- zoster facialis,

- zoster oticus,
- zoster laryngis.

Klinický obraz jednotlivých syndromů není zcela vyhraněný, zejména při simultánním postižení většího počtu hlavových, případně i cervikálních nervů (obr. 1).

Zoster oticus, jehož roční incidence je odhadována na 130 případů na 100 000 obyvatel (14), je klinickou formou s největší variabilitou. Onemocnění je známo pod řadou synonym, např. zoster n. facialis, neuralgia n. intermedii, neuralgia ggl. geniculi, Ramsay-Huntův syndrom (8).

Většina klinických příznaků při zoster oticus plyne z postižení senzitivní i motorické části lícního nervu. Typickými projevy jsou diskrétní kožní léze, jimiž jsou makuly, vezikuly, pustuly a ulcerace, v oblasti tzv. Huntovy zóny ušního boltce a zevního zvukovodu. Rozsáhlejší, atypicky lokalizované jsou intraorální slizniční léze – eroze, unilaterálně postihující sliznici hřbetu jazyka v rozsahu jeho těla (šíření infekce cestou chorda tympani) a sliznici měkkého patra (via n. petrosus maior), plegie lícního nervu, dále otalgie, hypakuzie, vertigo, nystagmus a tinnitus při postižení vestibulokochleárního nervu (1,3,7,8,9).



Obr. 1: Postižení hlavových a cervikálních nervů při jednotlivých klinických formách herpes zoster cephalicus. Upraveno podle Kainze a Friedricha (8).

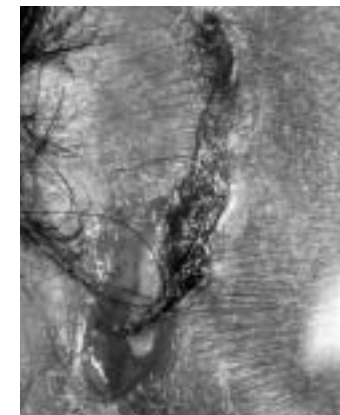
Vlastní pozorování

Pro 7 dní trvající otalgie, provázené cefaleou a do okolí se šířícím otokem ušního boltce, byla vyšetřena otorinolaryngologem a stomatologem 72letá žena. Stav se zlepšil po podávání antibiotika (klaritromycin).

Z anamnézy: Pacientka byla dispenzarizována a léčena na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové přibližně 3 roky pro diagnózu erozivní formy orálního lichen planus (biopsie s nálezem erodovaného slizničního dlaždicobuněčného epitelu,



Obr. 2: Kožní projevy v parotideomasseterické krajině.



Obr. 3: Retroaurikulární postižení při lehce odtáženém ušním boltci.

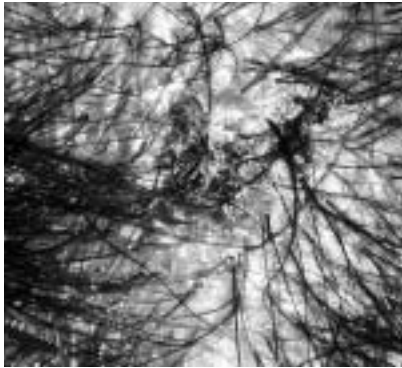
přecházejícího v části vzorku v pablanu akutního nespecifického zánětu a s nálezem subepiteliálního chronického zánětlivého infiltrátu s lehkou predominancí CD45RO⁺ zralých lymfocytů při imunohistochemickém vyšetření), nevyžadující trvalou medikamentózní terapii. Občasné recidivy licheny byly léčeny krátkodobou lokální aplikací anestetizujících a protizánětlivých preparátů. V roce 2001 bylo rozsáhlejší slizniční postižení dvakrát léčeno krátkým celkovým podáváním kortikosteroidů v denní dávce 25 mg prednizonu, s pozvolným snižováním dávky léku během 2 týdnů.

Klinický nále: Na kůži v parotideomasseterické krajině vpravo nalezeno zarudlé pole o velikosti 2 x 2 cm s nasedajícími puchýřky (obr. 2). Kůže ušního boltce a zevního zvukovodu zarudlá, ušní boltce lehce edematozní. Retroaurikulárně vpravo zastížený dvě protáhlé rozsáhlé buly se zčásti strženou kryptou (obr. 3), okolní kůže silně zarudlá. Palpačně hmatná a bolestivá jedna pravostranná šijová uzlina. Edém postupoval směrem kaudálním do krajiny šijové a submandibulární. Neprokázány poruchy čítí a motoriky v oblasti hlavy a krku či pravostranné vestibulokochleární postižení. Ústní sliznice bez patologických eflorescencí, fyziologický povlak hřbetu jazyka.

Během následujících 2 dnů došlo k erupci obdobných kožních projevů ve formě ložiska velikosti 2 x 3 cm v okcipitální krajině vpravo (obr. 4). Současně pacientka upozorovala postupně se zhoršující pravostrannou nedoslýchavost.

Postižení jsme klasifikovali jako onemocnění ze skupiny zoster oticus s kožními projevy v rozsahu dermatomů dvou senzitivních krčních nervů, jimiž byly n. auricularis magnus (ramus anterior – regio parotideomasseterica, r. posterior – reg. mastoidea) a n. occipitalis minor (reg. occipitalis), provázející stejnostranné postižení vestibulokochleárního nervu.

Laboratorní nálezy: FW 37 hod./65 2 hod. Leuko 7,0 x 10⁹/l, ery 4,60 x 10¹²/l, Hb 134,0 g/l, HTK 0,399, trombo 196 x 10⁹/l. Neutro – abs. počet 3,40 x 10⁹/l (relat. počet



Obr. 4: Postižení ve kštici v okcipitální krajině.



Obr. 5: Perzistující hyperpigmentace v parotideomasterické krajině.

0,495), mono - abs. počet $0,80 \times 10^9/l$ (relat. počet 0,113), eos - abs. počet $0,20 \times 10^9/l$ (relat. počet 0,022), lymfo - abs. počet $2,60 \times 10^9/l$ (relat. počet 0,366). Pozitivní průkaz virus-specifických protilátek ve třídách IgM a IgG (ELISA) v séru, potvrzující klinickou diagnózu aktivní VZV infekce. Pozitivní byl i průkaz sérových HSV specifických protilátek ve třídách IgM a IgG.

Terapie: Vzhledem k celkově mírnému průběhu choroby bez postižení hlavových nervů a relativně dobrému celkovému zdravotnímu stavu pacientky jsme se rozhodli pro perorální protiviřovou terapii valaciclovirem v denní dávce 3×1000 mg po dobu 10 dní. K zmírnění bolestivosti jsme podávali nesteroidní antiflogistika (ibuprofen 3×400 mg/den), lokálně jsme aplikovali vysychavé obklady s obsahem 0,25% síranu zinečnatého.

Začátek hojení kožních lézí, spojený s ústupem reaktivní lymfadenitidy, kožních změn a lokální bolestivosti se dostavil během 2 dní. Pro velice pravděpodobné postižení vestibulokochleárního nervu jsme 3. den protiviřové terapie započali s podáváním nízkých dávek kortikosteroidů (prednison 20 mg/den) k ovlivnění virové neuritidy.

Další zhoršení subjektivních obtíží a klinického nálezu již nenastalo. K úplnému ústupu subjektivních obtíží, zhojení kožních projevů a k úpravě sluchových funkcí došlo během následujících 2 týdnů. Jediným pozůstatkem proběhlé choroby zůstal hyperpigmentovaný kožní okrsek v parotideomasterické krajině (obr. 5). Při kontrolním otorinolaryngologickém vyšetření, provedeném s odstupem 15 měsíců, nebylo prokázáno pravostranné vestibulokochleární postižení, konstatována byla hypacusis mixta l. sin. et presbycusis s nálezem přiměřeným věku. Během následujících 22 měsíců observace nemocné nedošlo k recidivě zosteru.

Diskuse

Herpes zoster provázený obrnou lícního nervu byl poprvé popsán již v roce 1872. Pojem *zoster oticus* zavedl Koemer v roce 1904. Spojitost mezi klinickými projevy zoste-

ru v oblasti Huntovy zóny a infekčním postižením ggl. geniculi n. intermediu rozpoznal Ramsay Hunt v roce 1906. Průkaz perzistence VZV v gangliu byl uskutečněn v roce 1965 (14).

Vzniku zoster oticus mohou předcházet necharakteristické prodromální příznaky, jimiž jsou febrilie, cefalea, otalgie, bolesti šíje, krku, ramene. K zarudnutí a výsevu intraepiteliálních puchýřů dochází nejčastěji v tzv. Huntově zóně zevního ucha, senzitivně dosti komplikovaně inervované převážně z n. intermedius n. facialis, a také cestou n. glosso-pharyngeus, n. vagus a pomocí nervů cervikálních. Nevýrazný výsev kožních eflorescencí je zpravidla spojen se stejnostranným intraorálním postižením poněkud bizarní lokalizace, neboť současně při něm dochází ke vzájemně zdánlivě nesouvisejícímu postižení sliznice předních dvou třetin hřbetu jazyka a měkkého patra. Může být přítomna hypersalivace a dysgeuzie. Obvykle přistupuje i kompletní obrna lícního nervu. Postižení vestibulokochleárního nervu se projevuje alterací jeho funkcí různého stupně (hypakuzie, vertigo, tinnitus) a otalgiemi (1,3,4,7,9,11).

U části případů zoster oticus pravděpodobně nedochází k výsevu kožních a slizničních lézí (tzv. zoster sine herpete). Nediagnostikované postižení je pravděpodobně příčinou některých obrn lícního nervu neznámého původu (2,6,9,10).

Možnost reparace post-zosterových obrn motorických nervů, zejména lícního nervu, je obecně hodnocena jako velmi omezená. Prognózu zlepšuje včasné zahájení dostatečně účinné terapie VZV infekce pomocí virostatik a také jejich kombinace s kortikosteroidy (2,4,12).

V léčbě zosteru dominují v současnosti tzv. acyklická nukleosidová analoga - aciklovir (ACV), valaciclovir, famciklovir, jež z terapie zosteru i infekcí vyvolaných herpes simplex virem (HSV) zcela vytlačily starší protiviřové preparáty (11,13).

Dávka ACV, považované za standard v léčbě VZV a HSV infekcí, má být při terapii zosteru dle různých autorů 2–10x vyšší ve srovnání s léčbou HSV infekcí. Novější antivirové deriváty této skupiny, převážně odvozené od ACV, se jeví v terapii VZV infekcí účinnější, a proto jejich léčebné dávky mohou být nižší. Platí však nadále požadavek včasného zahájení řádné terapie.

Pro zajištění optimálního účinku nukleosidových virostatik, zejména ACV, je vhodné jejich parenterální podávání, není však nezbytnou podmínkou (3,4,5).

Valaciclovir, tvořený esterem L-valinu s ACV, je novějším antivirovým preparátem pro perorální podání. V žaludečním prostředí se rozkládá na valin a ACV. Mechanismus jeho virostatického účinku je tedy identický s ACV, nutná je jeho postupná fosforylace na formu mono-, di- a trifosfátu, k níž dochází ve větší míře jen ve virem infikovaných buňkách lidského organismu. Výhodou valacicloviru oproti klasickému ACV je jeho lepší resorpce z trávicího ústrojí, nezávislá na aciditě žaludečního prostředí a jídle, a tím i jistější terapeutický účinek při perorálním podání, a také možnost podávání léku v 8hodinových intervalech (11).

Kombinovaná léčba VZV infekcí pomocí virostatik a kortikosteroidů má dle řady autorů i podle našich vlastních zkušeností lepší výsledky ve smyslu redukce vývoje pozdních závažných následků, jimiž v orofaciální krajině rozumíme zejména postherpetické neuralgiformní bolesti při postižení trojklaného nervu a plegie motorických nervů (4,9,14).

Odlišení zosteru v oblasti hlavy a krku, tj. zejména zoster facialis a zoster oticus, od jiných kožních a slizničních onemocnění není obvykle obtížné vzhledem k další klinické symptomatologii choroby. Sami jsme však zaznamenali záměnu těchto forem zosteru s erysipelem a s impetigo contagiosa (sekundární bakteriální kontaminace kožních lézí je ovšem pravidlem). Obtížnější může být odlišení zosteru bez kožního výsevu, kdy je postižena pouze ústní sliznice. Tyto stavy jsou však vzácné, podobně jako zoster sine herpette. Vodítkem pro jejich odlišení od jiných akutních stomatitid je zejména přísně jednostranný výsev slizničních lézí, nešířících se v dutině ústní přes střední čáru, a dále jejich značná bolestivost (7,11).

Zajímavostí je, že reaktivace latentní VZV infekce v podobě zoster oticus může být vyvolána i stomatologickými a stomatochirurgickými zákroky (6).

Klinickou diagnózu zosteru lze potvrdit pomocí řady virologických vyšetření, přímo či nepřímo verifikujících recentní VZV infekci. Jejich význam velice vzrůstá u atypických a méně obvyklých forem onemocnění včetně zoster sine herpette (2,4,6).

V popsaném případě jsme zjistili i pozitivitu HSV specifických sérových protilátek. Jejich přítomnost ve třídě IgM lze vysvětlit polyklonální aktivací B lymfocytů v průběhu této akutní herpesvirové infekce.

Závěr

V popsaném případě jsme nezjistili žádné predisponující závažnější celkové onemocnění. Přes výskyt intenzivní bolestivosti v akutní fázi onemocnění jsme průběh a rozsah zosteru hodnotili jako lehčí, byť modifikovaný protiviřivou terapií. Sami jsme již dříve opakovaně pozorovali závažně probíhající zoster oticus se současným postižením většího počtu hlavových nervů a se závažnými pozdními zdravotními následky (7). Zoster oticus s převahou klinické symptomatologie plynoucí z postižení cervikálních nervů vycházejících z plexus cervicalis jsme dosud ve vlastní klinické praxi nezaznamenali a popis obdobného postižení jsme nenašli ani v dostupné odborné literatuře.

Literatura

1. Alcantara L, Gavazzoni F, Ataide A, Carvalho E. Síndrome de Ramsay-Hunt: Descrição de Caso. Rev Bras Otol 2000;66:17.
2. Barrett A, Katelaris CH, Morris JGL. Zoster sine herpette of the trigeminal nerve. Oral Surg Med Pathol 1993;75:173-5.
3. Dickins JRE, Smith JT, Graham SS. Herpes zoster oticus: Treatment with intravenous acyclovir. Laryngoscope 1988;98:776-9.
4. Gelb LD. Varicella zoster virus infection. Curr Opin Infect Dis 1989;2:256-61.
5. Inamura H et al. Effects of acyclovir in Ramsay Hunt syndrome. Acta Otolaryng (Stockh) 1988;Suppl 446:111-3.
6. Furuta Y, Ohtani F, Fukuda S et al. Reactivation of varicella-zoster virus in delayed facial palsy after dental treatment and oro-facial surgery. J Med Virol 2000;62:42-5.
7. Jelenová H, Slezák R, Horáček J, Dřížhal I. Zoster oticus (Ramsay - Huntův syndrom). Čs Stomat 1993;93:131-6.
8. Kainz J, Friedrich G. Herpes zoster cephalicus. HNO 1988;36:234-40.
9. Kluh J, Světlík M, Vrabec P. Otologické projevy manifestace latentní infekce Varicella Zoster virem (Ramsay - Hunt syndrom). Otorinolaryng Foniatri (Prague) 2001;50:17-20.

10. Raboso E, Álvarez F. Herpes Zoster Ótico (Síndrome de Ramsay-Hunt). Rev Doy 1999;6:192.
11. Slezák R, Dřížhal I, Horáček J, Kopecký O. Infekční choroby ústní sliznice. 1. vyd., Praha: Grada Publishing, 1997:32-3, 149-55.
12. Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay-Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:149-54.
13. Tying S, Engst R, Coriveau C et al. Famciclovir for ophthalmic zoster: A randomised aciclovir controlled study. Br J Ophthalmol 2001;85:576-81.
14. Villa C, Alonzo R. Síndrome de Ramsay Hunt. Rev Cent Der 1997;6:74-6.

*MUDr. María Fernanda León Ponce,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Stomatologická klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: maferle@hotmail.com*

ZE ŽIVOTA FAKULTY

Zpráva z 428. plenárního zasedání Fyziologické sekce České lékařské společnosti J. E. Purkyně v Hradci Králové a pobočky Československé biologické společnosti v Hradci Králové dne 6.11.2002

BIOLOGICKÉ VLASTNOSTI KMENOVÝCH BUNĚK

Dana Duspivová, Jaroslav Mokřý, Jana Karbanová

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Ústav histologie a embryologie

Kmenové buňky (KB) jsou nadány mnoha jedinečnými vlastnostmi, kterými se odlišují od ostatních buněčných populací v organismu a díky nimž slibují všestranné využití v klinické medicíně při léčbě různých závažných onemocnění tzv. buněčnou terapií. KB představují nezralé, nediferencované buněčné elementy obdařené neomezenou schopností sebeobnovy a možností vysoké proliferační aktivity. Vyskytují se ve všech tkáních a orgánech po celý život; KB vzniklé v různých obdobích vývoje organismu se svými vlastnostmi liší. Jsou hierarchicky uspořádány; nejdříve jsou založeny totipotentní KB (schopné diferencovat se v jakýkoli buněčný fenotyp), které dávají vznik pluripotentním KB (odvozeným z jednotlivých zárodečných listů) a z těchto vznikají orgánově nebo tkáňově specifické KB (klíčové elementy pro tvorbu tkání a orgánů při prenatalním vývoji a pro udržení tkáňové homeostázy a regeneraci tkání v dospělém organismu). KB se v dospělých tkáních chovají jako relativně klidové; zřejmě proto se podařilo izolovat a založit kulturu neurálních progenitorových buněk i z tkání odebraných od dospělého člověka až 20 hodin po jeho smrti. Významnou vlastností tkáňově specifických KB je plasticita (vzájemná zastupitelnost). V určité tkáni se tkáňově specifická KB diferencuje ve zralé elementy charakteristické pro danou tkáň, ale za určitých podmínek je schopna tvořit buňky, které se v příslušné tkáni vůbec nevyskytují; je tudíž plastická. Např. neurální KB v mozku generuje neurony, astroglie, oligodendroglie a pravděpodobně také ependymové buňky; v odlišných podmínkách jsou schopné tvořit hematopoetické nebo myogenní elementy. Rozhodující pro tuto schopnost je mikroprostředí, tzv. niche (tvořené buňkami i extracelulárními komponentami), ve kterém se KB nacházejí. Niche napomáhá udržovat KB nezralé a ovlivňuje tvorbu diferencovaných elementů. Dalším možným, ale méně pravděpodobným vysvětlením plasticity tkáňově specifických KB je spontánní fúze dvou typů KB za vzniku hybridních buněk s odlišným fenotypem. Schopnost plasticity KB lze zachytit také při mikrochimerismu, jehož příči-

nou je transport buněk mezi matkou a plodem během těhotenství. Fetální, tj. nezralé buňky se dostávají do těla matky, kde mohou dlouhodobě přežívat, aniž by došlo k poškození matčina organismu. Nyní se však zjistilo, že mohou hrát důležitou roli při vzniku některých autoimunitních onemocnění. Metoda buněčné terapie bude zřejmě výrazně ovlivněna poznatky o plasticitě KB. V současné době jsme schopni izolovat tkáňově specifické KB jen z CNS, sítnice, kostní dřevě, tukové tkáně, svalové tkáně a dermis. KB těchto tkání by se díky plasticitě mohly použít i k léčbě onemocnění jiných orgánů. Vystává otázka, zda pro buněčnou terapii budou vhodnější totipotentní ES buňky (buňky embryoblastu blastocysty kultivované *in vitro*) nebo plastické dospělé orgánově specifické KB. V současné době jednoznačnou odpověď neznáme. Oba tyto typy KB mají určité výhody a nevýhody. ES buňky se získávají z embryí, s použitím lidských souvisí četné etické problémy. Nyní však již existuje zhruba 60 linií lidských ES buněk. Pro nás nejsou dostupné, ale pro vědecké účely jsou k dispozici buňky zvířecí. ES buňky jsou totipotentní, tzn. schopné diferencovat v jakýkoli buněčný fenotyp. Nelze je přímo transplantovat do těla příjemce, protože ve většině případů zapříčiní vznik teratomu. Nejprve by se z nich musely *in vitro* vykultivovat a pečlivě odseparovat progenitorové buňky určitého typu a ty posléze transplantovat pacientovi. Mezi dospělými orgánově specifickými KB, které by mohly být použity v buněčné terapii, patří hematopoetické KB, neurální KB a stromální KB z kostní dřevě. Nejnadějnější se zdá poslední jmenovaný typ. Stromální KB z kostní dřevě lze poměrně snadno izolovat a *in vitro* expandovat. Po transplantaci jsou schopné se v těle příjemce začlenit do mnoha tkání a orgánů. Výhodou použití dospělých orgánově specifických KB je možnost autologní transplantace. Ale i zde jsou určitá rizika, např. nedostatečné množství získaných KB, dospělé KB mohou mít více vad nebo abnormalit. V současné době probíhá intenzivní výzkum vlastností ES buněk i dospělých orgánově specifických KB s cílem použít je k léčbě nejrůznějších onemocnění buněčnou terapií. Bylo by předčasné ubírat se ve výzkumu pouze jednou cestou, protože oba tyto typy KB jsou velmi nadějně pro terapeutické využití. Přes slibné výsledky experimentů provedených na zvířecích modelech lze však praktické využití v humánní medicíně očekávat nejdříve v příštím desetiletí.

Tato práce byla podpořena grantem GA ČR č. 304/00/0338.

*MUDr. Dana Duspivová,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Ústav histologie a embryologie,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové.
e-mail: @lfhk.cuni.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(3-4):155-156

ZE ŽIVOTA FAKULTY

Zpráva z 428. plenárního zasedání Fyziologické sekce České lékařské společnosti J. E. Purkyně v Hradci Králové a pobočky Československé biologické společnosti v Hradci Králové dne 6.11.2002

PROLIFERAČNÍ AKTIVITA V SUBPENDYMOVÉ VRSTVĚ POSTRANNÍCH MOZKOVÝCH KOMOR JE OVLIVŇOVÁNA ROZSAHEM NEUROTOXICKÉ LÉZE STRIATA

Yvona Mazurová

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Ústav histologie a embryologie

Neurotoxická léze striata (navozená např. kyselinou ibotenovou) je běžně užívaným modelem, který simuluje neurodegenerativní změny (parciální nekrózu) ve striatu, typické pro Huntingtonovu chorobu (HD). Vzhledem k prodloužené progresi HD je naše pozornost zaměřena především na délku přežívající skupiny testovaných zvířat. Stejně jako u pacientů s HD, i u zvířat je výrazný úbytek striatových neuronů částečně kompenzován zmnožením glie, především astrocytů (reparativní glióza). Subependymová vrstva (SEV) v postranních mozkových komorách je proliferační zónou, v níž se generují kmenové i progenitorové a prekursorové buňky nejen během vývoje, ale po celý život jedince. V našich předchozích studiích jsme prokázali, že proliferační aktivita v SEV se výrazněji zvyšuje při ibotenátové lézi (IA-L) striata, ale mírně stoupá i u kontrolních lézí (po injekci PBS) v porovnání s intaktními zvířaty. Zajímalo nás, zda přímý kontakt IA-L (parciální nekrózy) se SEV (v porovnání s lézí běžného rozsahu, která ponechává mezi SEV a parciální nekrozou pruh nepoškozené tkáně striata) ještě zvýší intenzitu proliferace v SEV, jaký je fenotyp těchto nově vygenerovaných buněk a zda tyto buňky migrují do přilehlého striata.

Byly porovnávány nálezy u 2 skupin zvířat (samci potkanů, kmen Long-Evans; n = 14) s přežitím 5 a 13 týdnů po aplikaci IA; u každé skupiny byla také vyhodnocena 1 kontrolní léze a 1 intaktní mozek. Nadměrný rozsah léze jsme našli u 1 zvířete přežívajícího 5 týdnů a u 2 potkanů s přežitím 13 týdnů po aplikaci IA.

Zjistili jsme, že rozsah léze, resp. těsný kontakt parciální nekrózy se SEV, vyvolává zvýšenou proliferaci kmenových buněk (s výraznou pozitivitou BrdU nebo Ki-67 v jádře), které se jen pomalu dále dělí (postupný pokles intenzity barvení BrdU v jádrech) a diferencují v GFAP-pozitivní astrocyty, z nichž ojediněle buňky vycestovávají na krát-

kou vzdálenost do přilehlého striata. CNP-ase pozitivní oligodendrocyty jsme našli rovněž v mírně zvýšeném počtu, v porovnání s lézí běžného rozsahu, na zevním okraji SEV a i tyto buňky v omezeném počtu migrovaly na krátkou vzdálenost. Použili jsme také markery na nervové buňky (beta-III-tubulin a MAP2), avšak žádné buněčné elementy v SEV nevykazovaly jejich pozitivitu.

Souhrnně tedy můžeme konstatovat, že intenzita proliferační aktivity v SEV závisí na intenzitě a rozsahu poškození striata. U námi sledovaných dvou skupin zvířat (s přežitím cca 1 a 3 měsíce) nebyla intenzita proliferace v SEV a migrace novotvořených buněk výrazněji ovlivněna délkou přežití zvířat, ale přímým kontaktem SEV s parciální nektrózou striata, která představuje významný iritační mechanismus. Závislost na délce přežití u této malé skupiny zvířat s nestandardní lézí jsme pozorovali ve vztahu k počtu vydíferencovaných GFAP- a CNP-ase pozitivních buněk v SEV, kterých bylo evidentně více u déle přežívajících zvířat.

Tato dílčí studie byla podporována výzkumným záměrem MŠMT ČR (MSM 111500001).

*Doc. MUDr. Yvona Mazurová, CSc.,
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Ústav histologie a embryologie,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové.
e-mail: mazurova@lfhk.cuni.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(3-4):157-159

ZE ŽIVOTA FAKULTY

Zpráva z 428. plenárního zasedání Fyziologické sekce České lékařské společnosti J. E. Purkyně v Hradci Králové a pobočky Československé biologické společnosti v Hradci Králové dne 6.11.2002

SOUČASNÉ MOŽNOSTI A PERSPEKTIVY UŽITÍ PROGENITOROVÝCH BUNĚK V TERAPII ONEMOCNĚNÍ MYOKARDU

Radek Pudil¹, Jaroslav Mokry², Stanislav Filip³

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Katedra interních oborů¹, Ústav histologie a embryologie²; Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika onkologie a radioterapie³

Studium progenitorových buněk a poznání jejich výjimečných vlastností ukázalo nové směry v terapii některých onemocnění kardiovaskulárního systému, ze kterých je řada provázena ztrátou počtu či funkce kontrakce schopných kardiomyocytů. Myšlenka transplantace buněk myokardu není nová, v minulosti proběhly experimenty s přenosem buněk kosterního svalstva (myoblastů), dále buněk vlastního myokardu, a zejména v poslední době probíhají velmi nadějně experimenty s přenosem buněk kostní dřevě právě pro jejich velkou plasticitu a možnost diferenciaci. V literatuře se tento přístup usilující o zvýšení počtu kontraktilních buněk označuje jako myocardial regeneration, renewal či myocardial repair.

Dosavadní experimentální data vycházela ze studií provedených na modelu poškozeného zvířecího myokardu a dodání buněčných populací potenciálně užitečných v procesu restaurace myokardu (experimentální infarkt myokardu byl navozený ligací koronární tepny). V těchto experimentálních pracích byly použity různé druhy buněk: buňky kosterního svalstva (Menasche, Ghostine et al.), buňky svaloviny srdečních předsiní (Birnjiuk, Whitehead et al.), kardiomyocyty v různém stupni vývoje (embryonální, fetální i dospělé), dále buňky hladkého svalstva, a zejména v poslední době buňky kostní dřevě. Z hlediska možného přenosu buněk do myokardu mají buňky kostní dřevě některé unikátní vlastnosti, mezi které patří pluripotentnost některých buněk (schopnost diferenciaci do několika odlišných typů - nejen kardiomyocytů, ale také buněk s potenciálem se podílet na neoangiogenezi). Navíc je zpracována a v praxi při terapii jiných onemocnění využívána metodika odběru a zpracování kostní dřevě. V neposlední řadě je významným faktorem určujícím jejich použití i fakt, že při použití autologních buněk nenastává jejich rejekce.

Jedním z prvních, kdo v experimentu na zvířeti prokázal možnost přenosu separovaných multipotentních kmenových buněk do myokardu postiženého ischemií, byl Donald Orlic (Bethesda, USA). Prokázal, že je možné přenést separované multipotentní buňky kostní dřeně do myokardu postiženého ischemií, dále že tyto buňky mají velkou kapacitu pro diferenciaci, mohou generovat tvorbu nejen kardiomyocytů, endoteliálních buněk, ale také buněk hladkého svalstva cévních struktur (arteriol, kapilár) myokardu.

Následně byly provedeny i další experimentální přenosy buněk do myokardu s geneticky modifikovanými kardiomyocyty pro usměrnění diferenciaci, byly studovány faktory stimulující diferenciaci buněk kostní dřeně směrem ke kardiomyocytům (TGF-beta, BMP2 aj.). Od té doby přibýlo studií prokazujících vysokou plasticitu pluripotentních buněk.

Přelomem byl rok 2001, kdy byly provedeny první pokusy v oblasti humánní medicíny a v několika evropských centrech (Frankfurt, Mnichov, Barcelona, Gronigen) se objevily první skupiny pacientů s transplantovanými pluripotentními buňkami metodikou implantace těchto buněk přímou injektáží do myokardu z malé torakotomie, nověji cestou intrakoronární aplikace. V souvislosti s rozvojem metodiky se objevují i některé skeptické hlasy varující před tzv. „předčasným optimismem“. Zastánci těchto myšlenek argumentují následujícími fakty: nejsou doposud prozkoumány arytmogenní vlastnosti nově vzniklých kardiomyocytů, není dořešena otázka, zda diferenciaci těchto buněk probíhá vždy žádoucím směrem, zda jsou buňky kostní dřeně skutečně tak plastické a zda jsou buňky kostní dřeně obsažené v periferní cirkulaci skutečně schopné migrace do postižených oblastí.

Wagers a Sherwood (2002) přinesli podezření, že transdiferenční schopnosti buněk kostní dřeně jsou velmi malé a že se žádoucím směrem diferencuje jen velmi málo buněk. Navíc Weissman vyslovuje podezření, že po implantaci těchto buněk může docházet k jejich fúzi či vytváření hybridů nesoucích některé vlastnosti buněk okolí.

Některé nové práce přinesly další poznatky o nebezpečí vyplývající z arytmogenních vlastností nově diferencovaných kardiomyocytů a prokázaly, že jejich akční potenciál (AP) je nehomogenní, buňky mají odlišnou spontánní elektrickou aktivitu. Dále poukázaly na tři odlišné skupiny buněk vzhledem k průběhu AP v jedné kultuře lišící se reakcí na bradykardickou stimulaci, odpovědi na chinidín a na změny mineralogramu. Zdá se, že nově transplantované kardiomyocyty se mohou podílet na vzniku arytmií mechanismy re-entry, spontánní automaticitou i odpovědí na stimuly.

Jaký je současný stav?

Metodika má své zastánce, ale i odpůrce a skeptiky. Zatímco v Evropě převažuje optimismus a probíhají experimenty v klinické medicíně, v USA dominuje převaha skepticismu, uskutečňují se zde pouze zvířecí experimenty a hledají se další, nové cesty.

Jaké jsou budoucí úlohy?

Bude třeba zpřesnit techniku buněčné separace žádoucích buněk, stanovit zevní působky usměrnující diferenciaci žádoucím směrem, najít způsob jejich případného použití (lokální – systémový, etapa přenosu), vymezit přesný typ buněčných změn, ke kterým po přenosu buněk dochází, určit jejich prospěšnost, najít nejvhodnější metodiku přenosu, zlepšit metody průkazu diferenciaci funkčních buněk, prokázat plnou integra-

ci nově vzniklého myokardu a eliminovat potenciálně nebezpečné vlastnosti nově vzniklé tkáně.

Ukazuje se, že experimentální i klinická kardiologie stojí na prahu zcela nové, doposud málo probádané oblasti, ve které se v blízké budoucnosti setkáme s řadou velmi zajímavých poznatků.

Literatura k dispozici u autorů sdělení.

*MUDr. Radek Pudil, Ph.D.,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Katedra interních oborů,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: pudilradek@yahoo.com*

ZE ŽIVOTA FAKULTY

Zpráva z 428. plenárního zasedání Fyziologické sekce České lékařské společnosti J. E. Purkyně v Hradci Králové a pobočky Československé biologické společnosti v Hradci Králové dne 6.11.2002

**EXPERIMENTÁLNÍ PŘÍSTUPY K OZŘEJMĚNÍ PLASTICITY
TKÁŇOVĚ SPECIFICKÝCH KMENOVÝCH BUNĚK**

*Jaroslav Mokry¹, Jana Karbanová¹, Dana Duspivová¹, Stanislav Filip^{1,2},
Jan Österreicher³, Jiřina Martinková⁴*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Ústav histologie a embryologie¹, Ústav farmakologie⁴; Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Radio-terapeutická klinika²; Vojenská lékařská akademie v Hradci Králové: Ústav radiobiologie a imunologie³

Kmenové buňky (KB) nacházející se v jednotlivých tkáních se označují jako tkáňově specifické KB. Tento typ KB lze nalézt ve všech typech tkání. Hojně jsou epitelové KB vyskytující se jak v krycích epitelech (např. epidermis), žláзовém epitelu (oválné KB jater), semenotvorném, ale i atypickém epitelu (KB pro retikulární epitelové buňky brzlíku). KB pojivových tkání se většinou označují jako mezenchymové KB; někteří je ztožňují se stromálními KB kostní dřeni. Regeneraci ve svalové tkáni obstarávají satelitní buňky (v kosterním svalu) a navíc i mezenchymové KB. V nervové tkáni se nacházejí neurální KB schopné produkovat nervové, astrogliové, oligodendrogliové aependymové buňky. Z uvedených příkladů vyplývá, že většina tkáňově specifických KB se chová v přirozeném niche jako multipotentní KB, přičemž se mohou jevit jako elementy determinované pro tvorbu buněčných typů specifických pro danou tkáň.

Nedávno publikované údaje však naznačují, že i tkáňově specifické KB mohou být natolik plastické, že je bude možné přeměrovat k produkci i jiných buněčných typů, nepřibuzných zdrojové tkáni. Základními předpoklady pro projevy plasticity jsou: 1) nezralost výchozích buněčných elementů (tento předpoklad splňují v nepřebném množství nediferencovaných buněk především KB) a 2) existence vhodného mikroprostředí schopného nasměrovat diferenciaci nově produkovaných vyzrávajících buněk určitým směrem.

K ozřejmění plasticity tkáňově specifických KB jsme jako zástupce této skupiny zvolili neurální KB, tj. KB specifické pro nervovou tkáň. Tyto KB lze izolovat z fetálního i dospělého CNS, pěstovat i expandovat *in vitro* jako neurosféry, přičemž se spontánně

tyto elementy diferenciuje v nervové i gliové fenotypy *in vitro* (po odněti mitogenů) i *in vivo* (po neurální transplantaci). Z růstových charakteristik neurálních KB *in vitro*, tj. na základě biologických vlastností, poznáme, zda se KB po jednotlivých pasážích chovají stále jako nediferencované KB a zda tedy vyhovují prvnímu předpokladu.

Nastolení mikroprostředí navozujícího vyzrávání generovaných buněk bylo otázkou správné volby experimentu. K průkazu plasticity *in vivo* používáme model subletálně ozářených Balb/c myši, kdy neurální KB stimulují hematopoézu. Ze sleziny i kostní dřevě lze u zvířat ošetřených neurálními KB vypěstovat více granulocytomonocytárních kolonií CFU-GM oproti ozářeným neošetřeným zvířatům. Část transplantovaných buněk kolonizuje brzlík.

Nejpřesvědčivější nálezy potvrzující průkaz plasticity *in vitro* poskytl námi nově založený model tzv. chimérických embryoidních tělísek. Prostředí stimulující vyzrávání buněk představují embryoidní tělíška, v nichž při diferenciaci dochází k rekapitulaci některých etap embryonálního vývoje a spontánnímu formování struktur charakteristických pro žloutkový váček a časná embrya. Směs neurálních KB (exprimujících bakteriální β -galaktosidasu nebo zelený fluoreskující protein) s myšimi ES-D3 buňkami formuje *in vitro* agregáty, z nichž vznikají embryoidní tělíška. Potomstvo generované neurálními KB bylo identifikováno histochemicky nebo pomocí epifluorescence. Z nálezů vyplývá, že neurální KB participují na hemopoéze, angiogenezi, myogenezi a formování řady dalších elementů, jejichž fenotyp se nám nepodařilo identifikovat. Nejčastěji formovaným buněčným typem v tomto *in vitro* modelu jsou entodermové buňky, mezi nimiž jsme našli i souvislé partie tvořené buňkami odvozenými od neurálních KB. Morfologicky i fenotypicky tyto buňky odpovídají entodermovému epitelu vystylajícímu povrchy cystických embryoidních tělísek.

Naše nálezy dokládají značnou plasticitu tkáňově specifických neurálních KB. Ty jsou v přítomnosti indukčních signálů schopny produkovat i elementy, jež jsou v těle odvozené z odlišných zárodečných listů (neuroektodermové KB produkují entodermové buňky). Na základě těchto vlastností by bylo možné použít k reparaci tkání i KB odvozené ze stavebně odlišných tkání. Chimérická tělíška představují jedinečný *in vitro* model k ozřejmění a studiu plasticity tkáňově specifických KB.

Podpořeno grantem COST OC B15.40 od MŠMT.

*Doc. MUDr. Jaroslav Mokřý, Ph.D.,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Ústav histologie a embryologie,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové.
e-mail: mokry@lfhk.cuni.cz*

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2003;48(3-4)

**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: prof. 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., doc. MUDr. L. Vodičková, 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 38 Hradec Králové
Tel.: 495 816 532
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 červnu 2003