

## NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

### **Nové poznatky o funkci natriuretických peptidů nacházejí uplatnění v praxi kardiologů**

Aktivace tvorby natriuretických peptidů při objemovém a tlakovém přetížení srdečních oddílů je významným kontraregulačním mechanismem proti aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron a sympatického nervového systému. Sledování sérových koncentrací natriuretických peptidů dovoluje sledovat tíži srdečního selhávání, vyjádřit se o jeho prognóze, o efektu léčby a o kardiální etiologii náhle vzniklé dušnosti. Určitou naději pro zlepšení terapie srdečního selhávání představují nově vyvíjené inhibitory enzymů, rychle degradujících natriuretické peptidy v krvi nemocných. Doc. Pudil ve svém článku podává přehled o fyziologii, významu určování hladin natriuretických peptidů a o jejich užití v léčbě srdečního selhávání.

### **Detekce zvýšené telomerázové aktivity může být vhodnou metodou pro odhalení a progresi neoplastického procesu**

Nové poznatky o funkci telomer a telomeráz ve fyziologii buněčných procesů přinášejí v poslední době užitek v mnoha směrech i pro

klinickou medicínu. Jde zejména o využití metod zjišťujících aktivitu telomerázy pro diagnostiku a prognózu některých maligních bujení. Nadějně se jeví rovněž využití detekci telomer pro cytogenetické odchylky se závažnými změnami fenotypů zapříčiňujícími vznik vrozených vývojových vad, poruch fertility, mentálních retardací. Autoři Šenkeříková a Juttnerová v přehledovém referátu seznamují čtenáře s nejnovějšími poznatky o fyziologii a patologii telomer a telomeráz.

### **Hyperplazie gingivy může komplikovat léčbu cyklosporinem A až u 1/3 pacientů s revmatoidní artritidou**

Terapie cyklosporinem A bývá provázena řadou nežádoucích účinků a jedním z nich je hyperplazie gingivy,



3. stupeň hyperplazie gingivy, která překrývá více než 2/3 korunky zubu.

podle statistik vznikající u 5–30 % léčených pacientů. Autoři stomatologické a II. interní kliniky (Dřížhal, Baštecká, Macek) zjistili výskyt této komplikace u 33 % nemocných léčených cyklosporinem A pro revmatoidní artritidu. Neprokázali výskyt hyperplazie gingivy ani na denní dávce, ani na sérové koncentraci cyklosporinu A. Mechanismus vzniku není znám, je pravděpodobné, že důležitou roli hraje genetická predispozice.

### **Septická angína a sepse po angíně se mohou vzácně vyskytnout i v dnešní době**

Pracovníci ušní, nosní a krční kliniky (Dufek, Vokurka, Růžička) naši fakultní nemocnice prezentují případ mladé pacientky, u níž se současně vyskytly dvě vzácné komplikace akutní angíny, a to angina septica a sepsis post anginam. V éře existence účinných antibiotik pro léčbu akutní angíny jsou tyto komplikace nesmírně vzácné, přesto je třeba na ně myslet a jejich včasnou diagnózou a účinnou léčbou zabránit poškození dalších orgánů.

### **Anodoncie na lebce juvenilního jedince z broumovského osária**

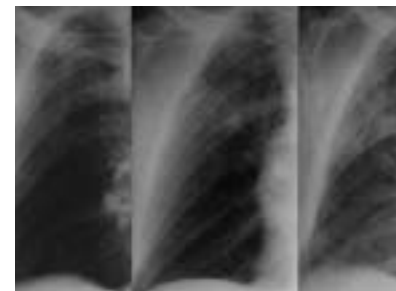
Kranioskopické a kraniometrické zhodnocení lebky juvenilního jedince z broumovského osária spolu s antro-

pologickým zhodnocením horních čelistí, tvrdého patra a proporcí splanchnokrania jednoznačně ukazuje na agenezi permanentních zubů horního zubního oblouku se současným hypoplastickým vývinem alveolárního výběžku. Autoři z anatomického ústavu naší lékařské fakulty (Pospíšilová, Procházková, Serbouti) ve svém článku diskutují o možných příčinách tohoto vzácného nálezu.

### **K rozvoji parciálních resekcí parenchymatálních orgánů přispěli významnou měrou hradečtí autoři Procházká, Hromada, Šváb, Vobořil.**

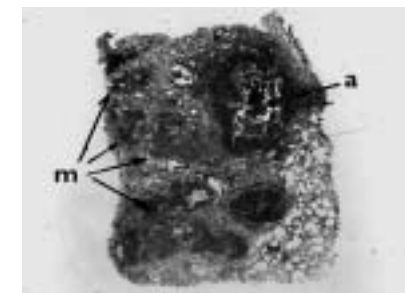
Chirurgie parenchymatálních orgánů (plic, ledvin, jater, sleziny) doznala svého rozvoje až ve 30. a 40. letech 20. století díky dokonalejší anestezii, lepšímu technickému vybavení a novým poznatkům o anatomickém a funkčním uspořádání těchto orgánů. V Hradci Králové techniku operací plic rozvinul, za významné pomoci poznatků anatoma prof. Hromady, prof. Procházká. Další vynikající hradecký chirurg prof. Šváb propracoval techniku parciálních resekcí ledvin a v posledních letech minulého století prof. Vobořil zavedl do chirurgické praxe segmentární resekce sleziny. Podrobnosti o historii resekcí parenchymatálních orgánů se dozvíte v článku prof. Vobořila.

### **Atypický, fulminantní, smrtelný průběh plicní tuberkulózy s diseminací u 93letého muže byl probíráán na klinicko-patologické konferenci v květnu 2003**



Časový sled rtg nálezů v pravém plicním poli.  
a) nález v den přijetí: parenchym plicní bez viditelné infiltrace  
b) třetí den hospitalizace: incipientní náznaky drobnoložiskové infiltrace  
c) sedmý den: hrubě ložiskové infiltrace nad celým hemitoraxem vpravo, v hilu zvětšené uzliny

Přestože je incidence a prevalence plicní tuberkulózy v ČR na velmi nízké úrovni, je třeba na ni v diferenciální diagnostice plicních zánětů stále myslet. U starých osob je její průběh obvykle atypický a diagnóza bývá často stanovena až post mortem, jak dokumentuje i rozebíraný příklad na klinicko-patologické konferenci.



Tuberkulózní postižení plic s projevy aspirační diseminace acinózní (a), i hematogenní diseminace miliární (m) (HEos; zvětš. 4x).

### **Další časopis lékařské fakulty v Hradci Králové - Acta Medica (Hradec Králové) obsahuje následující práce:**

#### **Acta Medica 2003 Vol. 46 No. 4**

**Pavel Chrobák:**

Control of T cell responses, tolerance and autoimmunity by regulatory T Cells: Current concepts

**Emil Rudolf, Miroslav Červinka:**

Chromium (III) produces distinct type of cell death in cultured cells

**Jaroslav Dršata, Miroslav Kuchař:**

Inhibition of aromatic amino acid decarboxylase by a group of new

potential nonsteroidal anti-inflammatory drugs with antileukotrienic effects

**Pavel Šída, Marie Koupilová, Sixtus Hynie, Věra Klenerová:**

Effects of two types of restraint stress on the learned behaviour in rats

**Lucie Ševelová, Josef Vachek, Jiří Bajgar:**

Inhalation apparatus for generating sarin and soman toxic vapors

*Ivona Klimtová, Tomáš Šimůnek,  
Yvona Mazurová, Jana Kaplanová,  
Martin Štěrba, Radomír Hrdina,  
Vladimír Geršl, Michaela Adamcová,  
Přemysl Poňka:*

A study of potential toxic effects after repeated 10-week administration of a new iron chelator – salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone (SIH) to rabbits

*Michaela Adamcová, Martin Štěrba,  
Ivona Klimtová, Tomáš Šimůnek,  
Radomír Hrdina, Vladimír Geršl,  
Přemysl Poňka:*

Cardiac troponins following repeated administration of an iron chelator – salicylaldehyd isonicotinoyl hydrazone (SIH) – in rabbits

*Karel Dědič:*

Hairy cell leukemia: An autopsy study

*Demetrio Tamiolakis, Ioannis  
Venizelos, Athanasia Kotini, Sylva  
Nikolaidou, Nikolaos Papadopoulos:*  
Prevalence of CD8/CD4 ratio in the fetal thymic parenchyme in Down's syndrome

*Martina Loudová, Jan Krejsek:*

Platelets activation in patients undergoing PTCA and their responsiveness after *in vitro* stimulation

*Dagmar Hejčmanová, Hana Langrová,  
Lisa Bytton, Markéta Hejčmanová:*

Changes of visual function and visual ability in daily life following cataract surgery

*Ali Borazan, Hasan Üstün, Faruk Aksoy, Celalettin Vatansav, Zafer Cantürk, Muharrem Akkaş, Samil Ecirli, Ahmet Yilmaz:*

Clinical assessment of 324 breast cancer cases in two centers between the years of 1992 and 2002

*Halil Yanardag, Ömer Nuri Pamuk, Meral Kiziltan, Hilal Yildiz, Sabriye Demirci, Tuncer Karayel:*

An increased frequency of carpal tunnel syndrome in sarcoidosis. Results of a study based on nerve conduction study

*Jiří Krug, Radek Mounajjed:*

Two ways of immediate rehabilitation of edentulous mandible with dental implants and prostheses – critical view on Brånemark system® Novum

*Ali Borazan, Hasan Üstün, Samil Ecirli:*

Primary non-Hodgkin lymphoma of skeletal muscle coexistence with cutaneous infiltration

*Norihiro Kikuchi, Hiroaki Satoh, Takahide Kodama, Norihiro Haraguchi, Kiyohisa Sekizawa:*

Response to gefitinib in pericardial effusion due to lung cancer

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(7-8):221-229

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

## NATRIURETICKÉ PEPTIDY A SRDEČNÍ SELHÁVÁNÍ V KLINICKÉ PRAXI

*Radek Pudíl, Jaroslav Gregor, Miloš Tichý, Jaroslav Malý*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika

**Summary: Natriuretic peptides and heart failure in clinical practice.**

Natriuretic peptides (NP) compose a family of the molecules with the effects of natriuresis and diuresis stimulation, vasodilatation, inhibition of vessel mitogenic processes. NP are natural antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system in the course of chronic heart failure. They are synthesised predominantly in the atrial and ventricular myocardium, much more less they are produced by endothelial structures. Natriuretic peptide measurement has significant potential for volume and stress myocardial overload detection, and is important for the risk stratification in patients with heart failure or with acute coronary syndromes. The first therapeutical experiments and trials with the use of brain natriuretic peptide (BNP) and inhibition of its degradation are the big challenge for the further study of its properties.

**Key words:** Natriuretic peptides; Heart failure

**Souhrn:** Natriuretické peptidy tvoří rodinu molekul s účinky stimulace diurézy, natriurézy, vazodilatace, inhibice mitogenních procesů kardiiovaskulárního systému. Jsou přirozenými antagonisty systému renin-angiotenzin-aldosteron a sympatického nervového systému v průběhu srdečního selhání. Místem jejich tvorby je především srdeční svalovina síní a komor, méně pak endotelální struktury. Jejich stanovení má především diagnostický význam pro stanovení přítomnosti objemového či tlakového přetížení myokardu, dále význam pro stratifikaci rizika náhlé smrti, progresu srdečního selhání u pacientů se srdečním selháním i s akutními koronárními syndromy. První terapeutické pokusy s podáním natriuretických peptidů či inhibicí jejich degradace jsou výzvou k dalšímu studiu jejich vlastností.

## Úvod

Městnavé srdeční selhání postihuje téměř 2 % populace rozvinutých zemí. Spolu s rostoucím věkem populace významně narůstá četnost jeho výskytu. Jde o stav, který je provázen aktivací řady systémů a mechanismů, mezi kterými má výsadní postavení produkce natriuretických peptidů jako hlavního mechanismu fyziologicky antagonistizujícího aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron a zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému.

Natriuretické peptidy (NP) představují rodinu strukturně podobných, ale geneticky odlišných peptidů, které mají velmi důležitou úlohu v patogenezi srdečního selhávání. Patří mezi ně atriální natriuretický peptid (ANP) a mozkový natriuretický peptid (BNP), které jsou produkovány především v kardiomyocytech, dále C-natriuretický peptid (CNP), který je endoteliálního původu. Z krve mamby zelené byl izolován další peptid strukturně podobný doposud známým NP, označený jako tzv. Dendroaspis natriuretický peptid (DNP). Vzhledem k tomu, že plazma pacientů se srdečním selháváním vykazuje zvýšenou imunoreaktivitu na tento peptid (DNP-like immunoreactivity), byl i tento zařazen do rodiny natriuretických peptidů.

### Struktura a syntéza natriuretických faktorů

Základem struktury biologicky účinných molekul natriuretických peptidů je kruh složený z aminokyselin, na který jsou navázány aminokyselinové zbytky. Jednotlivé NP se liší strukturou kruhu, která je určující pro jejich vazbu na příslušný receptor, a sekvenční aminokyselin zbytkového řetězce.

Při syntéze NP dochází nejprve k tvorbě prohormonu, který je inaktivním prekurzorem deponovaným intracelulárně. Při uvolňování do plazmy je prohormon následně štěpen na aktivní molekulu (C-terminální fragment) a tzv. N-terminální fragment (NT). Např. ANP je nejprve syntetizován ve formě neaktivního prohormonu pro-ANP složeného ze 126 aminokyselin. Pro-ANP je uložen v granulích vázaných na buněčnou membránu kardiomyocytu předsíně. Jeho biologický poločas po uvolnění je 60 minut. Tento prohormon je následně štěpen na aktivní molekulu ANP (28 aminokyselin, biologický poločas 2,5 min.) a N-terminální fragment složený z 96 aminokyselin. BNP je nejprve syntetizován jako preprohormon (pre-proBNP) obsahující 134 aminokyselin, poté se z něj uvolňuje prohormon (pro-BNP) složený ze 108 aminokyselin a tzv. signální peptid o 26 aminokyselinách. Následně se prohormon štěpí na aktivní BNP (32 aminokyselin, biologický poločas 20 min.) a N-terminální fragment (76 aminokyselin, biologický poločas 60–120 min.). Stejně je štěpen i prekurzor CNP na aktivní molekulu CNP (22 aminokyselin) a N-terminální zbytek (53 aminokyselin), který vykazuje také minimální aktivitu.

Vzhledem k tomu, že molekula N-terminálního fragmentu má podstatně delší biologický poločas ve srovnání s aktivní molekulou NP a že množství uvolňovaných N-terminálních fragmentů velmi dobře koreluje s množstvím uvolněných biologicky aktivních molekul, užívá se jeho stanovení v klinice podstatně častěji.

Atriální natriuretický peptid je syntetizován především myocyty srdečních síní, hlavním stimulem jeho tvorby je zvýšené napětí ve stěně síní a vzestup tlaku uvnitř síně.

Dalšími stimuly jeho tvorby jsou zvýšené hladiny endotelinu, vazopresinu a cirkulujících katecholaminů. Malé množství ANP je produkováno také myocyty srdečních komor, tato produkce se zvyšuje zejména při hypertrofii či selhávání levé komory srdeční. Gen pro tvorbu ANP je umístěn také v ledvinách, kde alternativní cestou vzniká urodilantin (32 aminokyselin). Jde o odlišnou cestou vzniklý prekurzor ANP, který je vylučován do moči. Podílil se na regulaci reabsorpce vody a sodíku na úrovni ledvinných tubulů.

Mozkový natriuretický peptid byl poprvé izolován z mozku vepře v r. 1988, avšak místem jeho největší produkce je myokard komor. Stimulem pro zvýšení jeho tvorby je především tlaková a objemová zátěž srdečních komor.

Obě aktivní formy CNP vznikají v mozku, především v předních partiích hypofýzy, v ledvinách a v endotelu cév. Plazmatické hladiny obou molekul CNP jsou však velmi nízké.

### Receptory natriuretických peptidů

Účinek biologicky aktivních natriuretických peptidů je zprostředkovan vazbou na jejich specifické receptory (NPRs). Doposud byla prokázána existence tří typů receptorů: NPR-A, NPR-B a NPR-C. Tyto receptory jsou rozmístěny v mnoha tkáních, např. v ledvinách, srdci, cévním endotelu, v nadledvinkách a v CNS. Receptory NPR-A a NPR-B jsou transmembránové, skládají se z extracelulární vazebné domény pro aktivní hormon a intracelulárního řetězce, který ovlivňuje aktivitu guanylátcyklázy. Účinek NP po jeho vazbě na receptor je realizován prostřednictvím druhého posla cyklického guanozinmonofosfátu. Zatímco NPR-A je zejména lokalizován nejvíce na povrchu endotelií velkých cév a má nejvyšší afinitu k ANP (menší pak i k BNP a CNP), je NPR-B lokalizován zejména v mozku a má nejvyšší afinitu k CNP, méně pak k BNP a ANP.

Na rozdíl od receptorů NPR-A a NPR-B, které jsou charakteristické svými funkčními intracelulárními komponentami, nemají receptory NPR-C intracelulární katalytický řetězec. Jsou umístěny především v ledvinách a účastní se regulace hladiny cirkulujících NP v plazmě. Mnohonásobně vyšší afinitu k receptoru NPR-C má ANP, podstatně méně pak BNP. Tento fakt by mohl vysvětlovat přetrvávání vyšších hladin BNP u pacientů se srdečním selháváním ve srovnání s hladinami ANP.

Regulace hladiny natriuretických peptidů probíhá dvěma způsoby. Prvním způsobem je endocytóza a lyzozomální degradace molekuly natriuretického peptidu po jeho navázání na receptor NPR-C. Druhým mechanismem je působení neutrální endopeptidázy, nespécifického membránového enzymu přítomného v mnoha tkáních, zejména ve tkáni ledvin, plic a v malých cévách. Tento enzym inaktivuje NP štěpením jejich kruhové struktury.

### Fyziologické funkce natriuretických peptidů

Produkce natriuretických peptidů je považována za fyziologický systém, který je antagonistou systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a zvýšené aktivity sympatického nervového systému provázející srdeční selhání. Natriuretické hormony (především ANP a BNP) se vyznačují zejména schopností vazodilatace, stimulací natriurézy a diuré-

zy, inhibicí systému renin-angiotenzin-aldosteron a potlačením aktivity sympatického nervového systému. Navíc především CNP je připisován antimitogenní efekt inhibicí proliferace hladkého svalstva cév.

Stimulem zvýšené produkce natriuretických peptidů uvolňovaných do cirkulace je objemové a tlakové přetížení srdečních oddílů, které vede k výraznému zvýšení hladiny cirkulujících NP. Jedním z klíčových míst pro působení NP jsou glomeruly a tubulární systém ledvin. NP zvyšují glomerulární filtraci zvýšením filtračního tlaku (konstrikcí vas efferens a dilatací vas afferens, relaxací buněk mezangia glomerulu), svým účinkem na tubulární systém zvyšují natriurézu a diurézu (v proximálním tubulu inhibují účinek angiotenzinu II na transport sodíku a vody, ve sběrných kanálcích pak inhibují reabsorpci sodíku a vody stimulovanou vazopresinem).

Hemodynamický účinek NP zahrnuje pokles systémové arteriální rezistence, systémového krevního tlaku, v oblasti plicního řečiště pak pokles jak plicního arteriálního tlaku, tak i plicní vaskulární rezistence.

Významný je rovněž účinek lokálně produkovaných natriuretických peptidů na centrální nervový systém (cirkulující NP nepronikají přes hematoencefalickou bariéru). Stimulem jejich zvýšené tvorby je zvýšená hladina endotelinu, vazopresinu a noradrenalinu. Bylo prokázáno, že NP jsou schopny na této úrovni inhibovat sekreci vazopresinu, dále pak inhibovat tonus sympatiku na úrovni mozkového kmene.

### Klinický význam stanovení hladin natriuretických peptidů

Hlavním stimulem pro zvýšenou produkci natriuretických peptidů jsou onemocnění provázená objemovým či tlakovým přetížením srdečních oddílů. Jde o celou řadu stavů, mezi které patří: městnavé srdeční selhání, hypertrofie stěny levé komory srdeční, diastolická a/nebo systolická dysfunkce levé komory srdeční, ischemická choroba srdeční, cor pulmonale provázené plicní hypertenzí či plicní embolizací, přetížení oběhu při cirhóze jater či chronickém selhání ledvin, preeklampsie, v průběhu srdečního poškození indukovaného kardiotoxickou chemoterapií antracykliny (tab. 1).

**Tab. 1:** Stavy provázené zvýšenou hladinou natriuretických peptidů.

- městnavé srdeční selhání
- hypertrofie stěny levé komory srdeční
- diastolická a/nebo systolická dysfunkce levé komory srdeční
- ischemická choroba srdeční
- cor pulmonale provázené plicní hypertenzí či plicní embolizací
- přetížení oběhu při cirhóze jater či chronickém selhání ledvin
- preeklampsie
- kardiotoxicita při terapii antracykliny

Mezi prvními byla stanovována hladina ANP a NT-proANP u pacientů se srdečním selháním, následně byla stanovována hladina BNP a NT-proBNP u těchto pacientů. Byla prokázána významná korelace hladiny NP či jeho NT-prohormonu a tíže sympto-

mů srdečního selhávání vyjádřeného například funkční třídou NYHA. Později přibýly důkazy o schopnosti NP (nejprve u ANP a NT-proANP) odhalit dysfunkci levé komory srdeční u zatím asymptomatických pacientů. Koncentrace natriuretických peptidů se ukázaly být nezávislými prediktory kardiovaskulární mortality a rozvoje srdečního selhávání u pacientů. Ačkoliv ANP a NT-pro ANP byl historicky prvním takto sledovaným natriuretickým peptidem, většina zjištěných poznatků se potvrdila ve studiích sledující plazmatické hladiny BNP a NT-pro BNP. Důvodem je pravděpodobně fakt, že naprostá většina BNP je produkována kardiomyocyty levé komory srdeční, a proto podstatně lépe odráží veškeré změny její funkce.

Stanovení hladiny NP či NT-prohormonů neodráží jen tíži postižení srdečních oddílů.

Ukazuje se, že má rovněž velmi silný diferenciálně diagnostický a prognostický význam.

Bylo prokázáno, že zejména hladina BNP (či NT-proBNP) má velkou diagnostickou výpovědní hodnotu, pro kterou jej lze užít i jako diagnostického testu k určení etiologie dušnosti u nemocných se známkami dušnosti přijímaných na jednotky či oddělení akutní medicíny, jak ukazuje tabulka 2.

**Tab. 2:** Výpovědní diagnostická hodnota NT-proBNP u zdravé populace a u pacientů s či rizikem vzniku srdečního selhání (4).

Skupina	Senzitivita (%)	Specifická (%)	Pozitivní prediktivní hodnota (%)	Negativní prediktivní hodnota (%)
Normální populace nad 45 let (n=307)	100 (65-100)	70 (65-75)	7 (3-14)	100 (99-100)
Pacient s prokázaným srdečním selháním (n=103)	100 (92-100)	18 (10-29)	39 (28-49)	100 (78-100)
Pacient s vysokým rizikem srdečního selhání (n=133)	100 (72-100)	44 (35-54)	12 (5-21)	100 (96-100)

(Hodnoty v závorkách vymezují 95% interval spolehlivosti).

Dosavadní studie prokázaly, že stanovení hladiny BNP či NT-proBNP má prognostický význam u pacientů se srdečním selháním. Tsumamoto et al. jako první prokázali, že hladina BNP je silnějším prediktorem dvouleté mortality u pacientů se srdečním selháním v porovnání s invazivním stanovením tlaků v plicním řečišti (13). Podobně byl prokázán prognostický význam stanovení BNP pro pacienty se srdečním selháním i v dalších studiích.

Zvýšené hladiny natriuretických peptidů byly také zaznamenány u pacientů po podání kardiotoxické terapie idarubicinem u pacientů s akutní leukémií, kde časné předcházely rozvoji klinické symptomatologie srdečního selhání (8).

Stanovení hladiny BNP má výpovědní hodnotu i pro prognózu nemocných s akutními koronárními syndromy. Prvním sdělením prokazujícím tato fakta práce Richardse

et al., který dokumentoval, že plazmatická hladina BNP odebraná za 2–4 dny po vzniku koronární léze je nezávislým prediktorem rozvoje srdečního selhávání a kardiovaskulární mortality v následujících 2 letech (9). Lemos et al. (7) prokázali, že zvýšená plazmatická hladina BNP, stanovená v průběhu prvních 1–2 dnů po vzniku akutního koronárního syndromu, signifikantně koreluje s rizikem 30denní a 10měsíční mortality u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST (STAIM), bez ST elevací (non-ST AIM) i nestabilní AP (riziko úmrtí v době do 10 měsíců bylo ve skupině ST AIM 3,8, ve skupině non-ST AIM 4,0 a ve skupině nestabilní AP 5,8). Podobná data byla zjištěna i pro riziko vzniku či rekurenci akutní koronární příhody či pro vznik srdečního selhávání.

Stanovení hladiny BNP jako významného článku pro stratifikaci rizika u pacientů s akutními non-ST koronárními syndromy doporučuje ve svém sdělení Sabatini M et al., který analyzoval krevní vzorky pacientů ze studie OPUS-TIMI 16 a TACTICS-TIMI 18. Prokázal, že současné stanovení plazmatických hladin BNP, C-reaktivního proteinu a troponinu I velmi významně zpřesňuje stanovení časné 30denní i 10měsíční mortality, dále zpřesňuje riziko vzniku nové myokardiální léze či rozvoje srdečního selhávání (11).

Význam hladiny BNP a NT-pro BNP byl také studován i ve vztahu ke vzniku náhlé smrti u pacientů s těžkou srdeční insuficiencí. Berger a kol. (1) na souboru 452 pacientů s EF pod 35 % ukázali, že hladina BNP je velmi silným nezávislým prediktorem vzniku náhlé smrti. Zde se hranice BNP nad 130pg/ml ukázala jako „cut off“ pro statisticky významně vyšší výskyt náhlé smrti.

Hladina BNP byla studována i ve vztahu k hypertrofii stěny levé komory srdeční. Yamamoto et al. prokázal, že hladina BNP koreluje nejen s tíží srdečního selhání, ale také s velikostí hypertrofie stěny levé komory srdeční (14).

Podobně se hypertrofií stěny levé komory zabýval i Alessandro Cataliotti, který ve skupině pacientů s různým stupněm renálního selhání doložil, že plazmatické hladiny BNP korelují u těchto pacientů nezávisle na stupni srdečního selhání s tíží hypertrofie stěny levé komory a že BNP je důležitým markerem procesu remodelace myokardu (2).

**Tab. 3:** Význam stanovení hladin BNP v kardiologii.

- diagnostika přítomnosti srdečního selhání u akutních stavů, diferenciální diagnostika dušnosti (silná negativně prediktivní hodnota)
- diagnostika přítomnosti objemové či tlakové zátěže myokardu při onemocněních kardiovaskulárního systému (arteriální hypertenze, hypertrofická kardiomyopatie, závažné arytmie) či jiných interních onemocněních (např. přetížení oběhu při jaterní cirhóze či selhání ledvin)
- odhad prognózy a stratifikace rizika nemocných se srdečním selháváním
- odhad prognózy a stratifikace rizika nemocných s akutními koronárními syndromy
- monitorace efektu terapie srdečního selhávání
- monitorace vzniku srdečního selhávání při kardiotoxické terapii (např. antracyklinovými preparáty)

## Teraeutické možnosti ovlivnění plazmatické hladiny natriuretických peptidů

Na základě doposud provedených studií je zřejmé, že dlouhodobá medikace carvedilem vede k oslabení stimulů pro iniciálně zvýšenou excesivní nadprodukcí BNP. Zdá se však, že zde nejde pouze o účinek betablokády navozené preparátem, ale také o výsledek dlouhodobé stabilizace stavu nemocného (12). Obdobně bylo popsáno snížení hladiny BNP ve skupině pacientů se srdečním selháním léčené spironolaktonem (antagonistou receptoru pro aldosteron). Z tohoto pohledu jde o sekundární ovlivnění hladin natriuretických peptidů.

Vlastní terapeutické možnosti využívající přímé podání natriuretických peptidů nejsou četné a patří do oblasti experimentu. Využívají možnosti intravenózního podání BNP v krátkých infuzích tak, jak bylo provedeno experimentálně již v souboru několika pacientů s příznaky srdečního selhání. Nejznámější je podání syntetického analoga BNP nesiritidu v šestihodinové infuzi pacientům s dekompenzací chronického srdečního selhání, které vedlo k signifikantnímu poklesu řady hemodynamických parametrů (zejména plicního tlaku levé komory srdeční a systémového krevního tlaku). Během podávání infuze pacienti pozorovali zlepšení svého klinického stavu (ústup dušnosti a únavy). Po týdnu se však efekt podávání nesiritidu nelišil od standardní terapie srdečního selhávání (3).

V současné době byly zahájeny studie sledující účinek intravenózního podání BNP u pacientů s akutním infarktem myokardu provázeným srdečním selháním.

Jinou možností je užití látek, které inhibují degradaci natriuretických peptidů. Patří mezi ně omapatrilát, který je inhibitorem neutrální vazopeptidázy. Ta se podílí nejenom na degradaci natriuretických peptidů, ale současně i angiotenzin konvertujícího enzymu. V experimentu byl podán pacientům s příznaky srdečního selhávání s dobrým efektem. Tento efekt byl ještě výraznější při současném podkožním podání BNP (5).

S velkými nadějami byly očekávány výsledky studií Overture a Octave, které porovnávaly efekt omapatrilátu v terapii pacientů se srdečním selháním. Výsledky obou studií byly překvapením zejména v otázce výskytu angioedému, který se vyskytoval ve skupinách léčených omapatrilátem významně častěji (6,10,15). Budoucnost inhibitorů vazopeptidázy bude pravděpodobně záviset na možnosti odstranění tohoto život ohrožujícího nežádoucího účinku léčiva.

## Závěr

Tvorba a uvolňování natriuretických peptidů představuje hlavní fyziologický mechanismus, který se aktivuje zejména při stavech objemového a tlakového přetížení srdečních oddílů, výrazně stimuluje natriurézu, diurézu, indukuje vazodilataci, inhibuje aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron a sympatického nervového systému. Má také antiproliferační účinky. Vedle systému oxidu dusnatého a systému prostaglandinů je hlavním fyziologickým antagonistou působení vazokonstrikčních mechanismů provázejících zejména stavy srdečního selhávání.

Význam stanovení hladin natriuretických peptidů v kardiologii spočívá především ve včasné diagnostice přítomnosti srdečního selhání. Vzhledem k dostupnosti testování

hladiny natriuretických peptidů u lůžka nemocného se význam přesouvá do oblasti akutní medicíny pro diferenciální diagnostiku stavů spojených s dušností. Výsledek stanovení hladiny BNP je vždy nutné korelovat s celkovým klinickým stavem nemocného. Plazmatické hladiny natriuretických faktorů, zejména BNP, velmi dobře korelují s tíží srdečního selhávání vyjádřeném např. třídou NYHA apod. Dosavadní pozorování prokázala i velký prognostický význam stanovení hladin NP pro pacienty se srdečním selháním i akutními koronárními syndromy, kde jeho hladina odráží riziko mortality, rozvoje srdečního selhání či vzniku nové koronární příhody. Hladina NP je rovněž zvýšena u stavů provázejících objemové či tlakové přetížení srdečních oddílů (arteriální hypertenze, aortální stenóza či závažné srdeční arytmie). Stanovení hladiny NP může sloužit i jako marker rozvoje kardiotoxického efektu, například antracyklinových preparátů. V neposlední řadě se využívá opakovaného stanovení hladin NP k monitoraci efektu terapie srdečního selhávání.

Výzvou do budoucna jsou výsledky prvních experimentálních pokusů s léčebným podáním BNP či inhibice vazopeptidáz a ostatních mechanismů jeho degradace. Dopusud nezodpovězenou je otázka ovlivnění receptorů pro NP farmaky.

Vzhledem k těmto skutečnostem má studium problematiky natriuretických peptidů velký praktický význam již nyní a je perspektivním polem budoucího výzkumu.

## Literatura

- Berger R, Huelsman M, Strecker K et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
- Cataliotti A, Malatino L, Jougasaki M et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for left ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111-9.
- Colucci W, Elkayam U, Horton D et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2000;343:246-53.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Cardiol* 2001;37:379-85.
- Horn Chen H, Leinchbury J, Redfield M. Novel therapeutic strategy to maximize natriuretic peptide system in experimental heart failure: vasopeptidase inhibition and subcutaneous BNP. *M J Cardiol* 2001;37:1A-648A.
- Lee ES, Burnett J. Cardiovascular actions of chronic oral omapatrilat are superior to ACE inhibition in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2)suppl.:1A-648A.
- Lemos J, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345(14):1014-21.
- Nousiainen T, Jantunen E, Vanien E et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur J Haematol* 1998;61:347-53.
- Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohumoral predictors of left ventricular function and prognosis in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-9.
- Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure. *IMPRESS randomised trial. Lancet* 2000; 356:615-20.
- Sabatine M, Morrow DA, Lemos JH et al. Multimarker approach to risk stratification in non ST segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1760-3.
- Stanek B, Frey B, Huelsman M et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;2:198-205.
- Tsumamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.

- Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of left ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28: 988-94.
- Zanchi A, Maillard M, Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: new developments. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5(4): 346-52.

*Doc. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
II. interní klinika,  
Pospíšilova 360, 500 05 Hradec Králové.  
e-mail: pudilradek@yahoo.com*



## DEPISTÁŽ ČASNÝCH STADIÍ PLICNÍ RAKOVINY POMOCÍ ANALÝZY BIOLOGICKÝCH MARKERŮ VE VYDECHOVANÉM VZDUCHU

Autoři níže citované práce provedli analýzu těkavých organických látek ve vydechaném vzduchu u 87 pacientů s prokázaným plicním karcinomem a u 41 zdravých dobrovolníků. Vyšetřovali koncentraci alkanů a monometylovaných alkanů, jejichž katabolismus je urychlován zvýšenou aktivací cytochrom P450-oxidázovými enzymy, vyvolanou plicním karcinomem. Pro analýzu použili metodu plynové chromatografie a hmotové spektroskopie. Zjistili, že pacienti s plicním karcinomem měli signifikantně vyšší hodnoty těchto těkavých látek s prokázanou 90% senzitivitou, 83% specificitou a 99% negativní prediktivní hodnotou. Otázkou zůstává do jaké míry je vhodné tato vyšetření provádět, u jaké skupiny obyvatelstva, a do jaké míry může toto testování ovlivnit terapii a prognózu pacientů s plicním karcinomem.

Phillips M et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. Chest 2003;123:2115-23.

*B. Král*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(7-8):231-237

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

## PERSPEKTIVY VYUŽITÍ DETEKCE TELOMER A TELOMERÁZY V KLINICKÉ DIAGNOSTICE

*Mária Šenkeříková, Věra Jüttnerová*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Oddělení lékařské genetiky

**Summary: Detection of telomeres and telomerase and its perspectives for use in clinical diagnostics.**

The unique biology of telomeres and telomerase plays important roles in many aspects of the cell physiology. Telomerase, enzyme responsible for lengthening of telomeres, is repressed in most somatic cells except proliferating progenitor cells, activated lymphocytes and about 85% of human cancer tissues. The strong association of telomerase activity with malignant process suggests that telomerase can be an important diagnostic and prognostic marker of cancer. Diagnostic tests based on detection of ends of chromosomes have application in genetic diseases associated with cryptic chromosomal rearrangements involving telomeres, for example in the fields of idiopathic mental retardation, multiple congenital anomalies, recurrent miscarriages, some hematological cancers etc.

**Key words:** Telomere; Telomerase; Cancer diagnosis; TRAP; Cytogenetic diagnosis

**Souhrn:** Výjimečná biologie telomer a telomerázy hraje důležitou roli v mnoha aspektech fyziologie buněk. Telomeráza, enzym odpovědný za obnovování délky telomer, je potlačena u většiny somatických buněk, kromě proliferujících pluripotentních buněk, aktivovaných lymfocytů a asi 85 % lidských nádorových tkání. Silná vazba mezi telomerázovou aktivitou a maligním procesem naznačuje, že telomeráza může být důležitým diagnostickým a prognostickým znakem maligního bujení. Diagnostické testy založené na detekci koncových částí chromosomů mohou být využity u genetických nemocí vázaných na drobné chromosomální přestavby zahrnující telomery, například v oblasti idiopatické mentální retardace, u mnohočetných vrozených anomálií, v případech opakovaných samovolných potratů nebo u některých hematologických malignit.



Výjimečná biologie telomer a telomerázy hraje důležitou roli v mnoha aspektech fyziologie buněk. Narušení rovnováhy mezi telomerou a s ní asociovanými proteiny, mezi které patří také telomeráza, je kritickým momentem, který ovlivňuje další stabilitu genomu a eventuálně také zakládá možnost vzniku neoplastického procesu (9).

Humánní telomery, jako koncové komponenty chromosomů, jsou tvořeny repetitivními sekvencemi šesti nukleotidů. Jejich funkci, která je zprostředkována unikátní, tzv. T-loop konfigurací, je ochrana koncových částí chromosomů před působením exonukleáz, ligáz a reparačních mechanismů buňky. Na vytvoření této zvláštní struktury se podílejí také proteiny asociované s telomerou. Při selhání kterékoli části telosomu (komplex telomery a asociovaných proteinů) dochází k narušení ochranné funkce telomer, a následným vzájemným fúzím chromosomů, jejich translokacím, eventuálně degradacím, což může vyústit až v ohrožení životaschopnosti buňky. Telomery ovlivňují též lokalizaci chromosomů v jádře, jejich párování a pohyb v průběhu dělení (5,14). Další funkce telomer souvisí s nekompletní replikací DNA lineárních chromosomů, označovanou jako „end-replication problem“. Každá replikace DNA je provázena ztrátou části DNA (50–100 bp) na koncích chromosomů. Pokud konec chromosomu tvoří funkční telomera, která není nositelem genové informace, nevede ztráta jejich repetitivních sekvencí ke změnám ve fenotypu a deficit je tímto způsobem kompenzován.

Kompenzační kapacita telomer, tudíž i proliferační potenciál buněk, však není neomezená. Po určitém počtu dělení dochází ke kritickému zkrácení telomer, kdy další dělení již může ohrozit stabilitu genomu. Nastává proliferační krize, nazývaná buněčné replikační stárnutí, charakterizovaná ireverzibilní blokádou proliferace, zprostředkovanou geny regulujícími buněčný cyklus: p53/p21, nebo p16/pRb. Každý typ buněk má tak díky telomerám geneticky determinovaný proliferační potenciál (3,14). Proto jsou telomery často označovány jako biologické hodiny buňky. Tento mechanismus také slouží jako kontrola neomezené buněčné proliferace (1,2,5).

Buňkám s primárně vysokou proliferační aktivitou, nezbytnou k regeneraci tkání, a zvláště pak buňkám zárodečným, by běžná proliferační kapacita telomér nestačila. V těchto případech jsou ztráty telomerických sekvencí v buňkách primárně kompenzovány působením nukleoproteinu telomeráza, který zabezpečuje obnovování délky telomer. Jde o komplex RNA molekuly, která slouží jako matrice pro syntézu nových telomerických sekvencí, a proteinu s enzymatickou aktivitou reverzní transkriptázy, který tento RNA templát přepíše do struktury DNA. Vysokou aktivitou telomerázy jsou proto charakteristické zárodečné buňky, u kterých je telomera udržována v původní délce (14). Podobně i buňky s vysokým regeneračním potenciálem (pluripotentní buňky kostní dřeně, vlasových folikulů, sliznice gastrointestinálního traktu a buňky imunitního systému) mají částečně zachovanou telomerázovou aktivitu, která je ale podstatně nižší než u buněk zárodečných a v průběhu života kolísá. Díky tomu se telomery těchto buněk zkracují podstatně pomalejším tempem ve srovnání s ostatními somatickými buňkami, které nedisponují telomerázovou aktivitou.

Specifickým typem buněk s aktivní telomerázou jsou buňky nádorové, které původně jako ostatní somatické buňky neexprimovaly telomerázu nebo aktivita telomerázy v nich byla omezena. Iniciální mutace u nich způsobí klonální expanzi a ignorování signálu k zastavení dělení, což je provázeno zvýšením proliferační aktivity, a to vede ke zrychlenému zkracování telomer. Pokud ani po dosažení kritické délky telomer nenastane zástava dělení, a dělení probíhá nadále, dochází k selhání ochranné funkce telomer a následným fúzím, nevyváženým translokacím, aneuploidiím. Tím buňka dospěje k dalšímu krizovému momentu:

1. u většiny buněk tato alterace genomu vede ke spuštění procesu apoptózy a buňka odumírá (3);
2. ve sporadických případech tyto změny umožní stabilizovat nebo obnovit telomery, a to buď indukci, nebo zvýšením telomerázové aktivity, nebo alternativním mechanismem prodloužování telomer (ALT - Alternative Lengthening of Telomere). Touto relativní stabilizací genomu tak buňka získává neomezený proliferační potenciál (9). To vysvětluje, proč většina nádorových buněk s pozitivní telomerázovou aktivitou má výrazně zkrácené telomery. Aktivace telomerázy je proto považována za pozdní krok v procesu karcinogeneze (14).

Výjimkou jsou některé typy nádorů s prokázanou telomerázovou aktivitou, jako např. glioblastom, basaliom, karcinom ledvin, které mají telomery nezkrácené, nebo dokonce prodloužené (1,2). Vysvětlení nabízí hypotéza, že aktivace telomerázy nemusí být nutně pozdním krokem karcinogeneze, ale také jiné faktory, jako např. onkogenová exprese, mohou indukovat telomerázovou aktivitu již v časně fázi vývoje nádorového bujení (2).

Až 85–90 % nádorů vykazuje patologickou telomerázovou aktivitu (1,4,5). U ostatních 10–15 % nádorů se předpokládá ALT. Buňky těchto nádorů mají telomery neobyčejně dlouhé, aniž by byly telomeráza pozitivní (12).

Silná vazba mezi telomerázovou aktivitou a maligním bujením naznačuje, že její detekce by mohla být vhodným nástrojem pro diagnostiku neoplastického procesu.

Detekce aktivity telomerázy je založena na biochemických vlastnostech telomerázy. Jde o měření enzymatické aktivity telomerázy pomocí analýzy TRAP (Telomerase Repeat Amplification Protocol). Tato metoda využívá princip PCR k amplifikaci produktu, který je výsledkem působení telomerázy přítomné ve vyšetřovaném vzorku (8).

Velkou výhodou je potřeba malého množství testovaného materiálu, k vyšetření je možno použít sputum, moč, žluč, pankreatické šťávy nebo materiál získaný výplachem střeva, močového měchýře, bronchoalveolární nebo peritoneální laváží, dále krev, vzorky tkáně získané odběrem tenkou jehlou ze solidního ložiska, nebo také např. cervikálním stěrem. Signifikantní rozdíl telomerázové aktivity v benigní a maligní tkáni v kombinaci s možností neinvazivních, nebo minimálně invazivních bioptických metod, předurčuje detekci aktivity telomerázy k využití hlavně v diagnostice nádorů plic, hlavy a krku, prsu, jater, pankreatu, tlustého střeva, gynekologické oblasti, močového měchýře, kůže (1,2, 5,14).

U některých typů malignit, kde se hladina aktivity telomerázy mění v souvislosti s progresí nemoci, se zdá být její měření užitečným prognostickým nástrojem. Byla prokázána signifikantní korelace vysoké aktivity telomerázy ve vyšetřovaném vzorku a agresivitou nádoru a délkou přežití u karcinomu žaludku, prsu, nemalobuněčného Ca plic (3,5,14). Typickým příkladem je také neuroblastom. Jedna ze studií uvádí, že v 94 % případů generalizovaného neuroblastomu je telomeráza aktivní. 75 % tumorů s vysokou aktivitou má špatnou prognózu a 97 % tumorů s nízkou aktivitou má dobrou prognózu. 100 % případů generalizovaného neuroblastomu s nedetekovatelnou telomerázovou aktivitou regreduje. Vzhledem k tomu, že se jedná o nádor dětského věku, u kterého je další prognóza obecně špatně předvídatelná, možnost předpovědět další vývoj nemoci by umožnilo „redukci“ toxické a zatěžující terapie v tomto vývojově důležitém období (2).

TRAP analýza je natolik senzitivní, že může zachytit telomerázovou aktivitu i při přítomnosti několika telomeráza aktivních buněk ve vzorku tkáně. Někteří autoři uvádějí u této metodiky až 91% specificitu, 85% senzitivitu, pozitivní prediktivní hodnotu 93 %, negativní prediktivní hodnotu 81 %. Díky vysoké citlivosti je telomeráza sporadicky detekována i v normální tkáni; a to v důsledku přítomnosti buněk s fyziologickou telomerázovou aktivitou, např.: aktivovaných lymfocytů, pluripotentních buněk, což je příčinou falešně pozitivních výsledků. Naproti tomu testování fenotypicky normální tkáně v blízkosti nádoru nás díky vysoké senzitivitě může informovat o přítomnosti jednotlivých nádorových buněk – mikrometastáz v okolí nádoru. Dle některých autorů až 14 % benigních bujení a premaligních tkání vykazuje telomerázovou aktivitu, což může predikovat maligní transformaci (5).

Falešně negativní výsledky jsou dány nestabilitou enzymu, který je citlivý na teplo, působení RNáz a proteáz, a také přítomností inhibitorů PCR. Proto je snaha o vytváření různých modifikací původního protokolu, např. použití jiných amplifikačních systémů atd., které by vedly ke zvýšení senzitivity, specificity a zjednodušení detekce přítomnosti telomerázy v nádorových buňkách. Také je nezbytné vypracovat kvantifikační metodiky, které by umožnily měřit hladinu aktivity telomerázy, což je nutné k jednoznačnému rozlišení benigních, premaligních a maligních stadií nemoci (2,14).

V této souvislosti byla testována také exprese jednotlivých komponent telomerázy, tzn. RNA složky – hTERC (human Telomerase RNA Component, též hTR) a mRNA proteinové složky, označované jako hTERT (human Telomerase Reverse Transcriptase), eventuálně přítomnost proteinu hTERT. Metodou Northern blotting nebo RT-PCR bylo zjištěno, že i normální buňky exprimují hTERC v malém množství bez ohledu na aktivitu telomerázy a rozdíl v expresi mezi normální a nádorovou tkání je tedy spíše kvantitativní než kvalitativní. Pomocí ISH (In Situ Hybridization), která umožňuje detekci na buněčné úrovni, byl u mnoha tkání pozorován rozdíl v intenzitě signálu v závislosti na stupni malignity, tzn. exprese se zvyšovala s histologickou progresí nemoci (přes metaplazii, dysplazii, karcinom in situ až k invazivnímu nádoru). Zvažován je význam detekce hTERC ve vztahu k časné diagnostice prekanceróz nebo predikci invaze nádoru (1). Mnohem lepší korelace byla pozorována mezi telomerázovou aktivitou a expresí mRNA hTERT. V některých případech (např. při vyšetření moči u malignit urogenitální oblasti) se zdá být detekce mRNA hTERT dokonce vhodnějším znakem maligního procesu s vyšší senzitivitou. Imunohistochemická detekce hTERT proteinu

pomocí monoklonálních protilátek také umožňuje jeho měření na buněčné úrovni, navíc nevyžaduje speciální vybavení (4).

Měření vlastní délky telomer by mohlo být velmi užitečným prognostickým nástrojem hlavně v oblasti hematologické. V případě CML (chronické myeloidní leukémie) délka telomer (jejich zkrácení) koreluje se závažností nemoci, přičemž zkrácené telomery signalizují zvýšené riziko blastického zvratu, naopak pacienti se zachovalou délkou telomer mají dobrou odezvu na protinádorovou terapii. U pacientů s MDS (myelodysplastickým syndromem) zkrácení telomer signifikantně koreluje se hrozící leukemickou transformací. Podobně byla sledována souvislost mezi zkrácenou délkou telomer a špatnou prognózou u některých solidních tumorů, jako jsou např. rakovina prsu, nebo mozku. Jako nejčastější metoda k měření délky telomer se používá Southern blotting, eventuálně kvantitativní Q-FISH, nověji také FISH průtoková cytometrie (1).

### Využití detekce telomer v cytogenetice

Využití detekce telomer vyplývá nejenom z jejich funkce, ale také z jejich lokalizace na konci chromosomu. Přestavby chromosomů často zahrnují jejich terminální části, tzn. telomeru a subtelomerické oblasti, a právě v blízkosti telomer se nachází oblasti bohaté na geny. Proto i tyto často minimální přestavby mohou mít závažnou odezvu ve změně fenotypu a mohou být příčinou mentální retardace, dysmorfii, vrozených vývojových vad nebo poruch fertility atd.

Pomocí telomerických sond, které metodicky vychází z FISH techniky (Fluorescence In Situ Hybridization), je umožněna specifická vizualizace telomer krátkých i dlouhých ramének jednotlivých lidských chromosomů (kromě krátkých ramen akrocentrických chromosomů). To je umožněno detekce chromosomálních přestaveb zahrnujících telomeru a s ní asociováných subtelomerických oblastí. Tyto aberace mohou být často velmi diskrétní, a není proto možné je odhalit běžnými cytogenetickými metodami (6,7).

Literární zdroje uvádějí, že tyto přestavby jsou příčinou přibližně 6–8 % případů idiopatické mentální retardace středního až těžkého stupně (6). Toto procento může být i vyšší, pokud je mentální defekt provázen prenatální nebo postnatální růstovou retardací, dysmorfii obličeje a jiných částí těla, mnohočetnými vrozenými vývojovými vadami, poruchami chování nebo rodinným výskytem s postižením 2 a více členů rodiny. Objasnění genetické podstaty dosud nevysvětlitelných případů mentální retardace pomocí těchto technik umožňuje zpřesnění genetické prognózy v postižených rodinách (7,11).

Další možnou oblastí využití je preimplantační genetická diagnostika. Po *in vitro* fertilizaci (IVF) by mohla diagnostika založená na detekci telomer umožnit před embryotransferem „vyřadit“ aneuploidie či minimálními aberacemi postižené zárodky, a tím výrazně snížit procento spontánních potratů a porodů postižených dětí po IVF (7,10).

U žen s poruchami fertility, prováženými opakovanými spontánními potraty (5 a více), a pozitivní genetickou rodinnou anamnézou, může i přes negativní běžné cytogenetické vyšetření detekce telomer prokázat minimální nevyvážené translokace, které by mohly být vysvětlením neúspěšného průběhu gravidit (15).

U aberací diagnostikovaných běžnou cytogenetickou metodikou, např. v případě hematologických nemocí, nám mohou telomerické sondy napomoci ke zpřesnění prokázaných přestaveb, eventuálně doplnění o další původně nezjištěné, zvláště pokud klinický obraz není úplně typický pro primárně zjištěnou aberaci (7).

### Závěr

Základním trendem při hledání nových diagnostických metod je snížit invazivitu a současně zvýšit efektivitu diagnostického procesu.

Přínos detekce telomerázové aktivity v rámci diagnostiky neoplastického procesu spočívá v doplnění již existujících vyšetřovacích metod, bez dalšího navýšení zátěže pro pacienta, a to zvláště v časně diagnostice některých maligních nádorů, která je důležitou podmínkou pro efektivní terapeutický zásah. Měření aktivity telomerázy může sloužit také jako prognostická pomůcka k předpovědi dalšího průběhu nemoci, relapsu, eventuálně je možné ji využít v rámci sledování terapeutické odpovědi.

Použití telomerických sond v rámci cytogenetické diagnostiky chromosomálních aberací doplňuje a upřesňuje běžná cytogenetická vyšetření, čímž může vysvětlit etiologii nemocí způsobených minimálními chromosomálními přestavbami v blízkosti telomér. Precizní chromosomální diagnostika je zásadní podmínkou stanovení přesné genetické prognózy.

V současné době se žádná z těchto metod na oddělení lékařské genetiky FN Hradec Králové neprovádí.

### Literatura

1. Dhaene K, Marck EV, Parwaresch. Telomeres, telomerase and cancer: an up date. *Virchows Arch* 2000; 437:1-16.
2. Falchetti ML, Larocca LM, Pallini R. Telomerase in brain tumors. *Childs Nerv Syst* 2002;18(3-4):112-7.
3. Granger MP, Wright WE, Shay JW. Telomerase in cancer and aging. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2002;1:29-40.
4. Hiyama E, Hiyama K. Telomerase as tumor marker. *Cancer Lett* 2003;194(2):221-33
5. Kim NW. Clinical implication of telomerase in cancer. *Eur J Cancer* 1997;5:781-6.
6. Knight SJL, Horsley SW, Regan R et al. Development and clinical application of an innovative fluorescence in situ hybridization technique which detects submicroscopic rearrangements involving telomeres. *Eur J Hum Genet* 1997;5:1-8.
7. Knight SJL, Flint J. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *JMG* 2000;6:401-9.
8. Krupp G, Klapper W, Parwaresch. Cell proliferation, carcinogenesis and diverse mechanisms of telomerase regulation. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:464-86.
9. Masutomi K, Hahn WC. Telomerase and tumorigenesis. *Cancer Lett* 2003;194(2):163-72.
10. Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Fung J, Gianaroli L, Cohen J. Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Fertil Steril* 2000;6:1209-18.
11. Popp S, Schultze B, Granzow M et al. Study of 30 patients with unexplained developmental delay and dysmorphic features or congenital cytogenetics and multiplex FISH telomere (M-TEL) integrity essay. *Hum Genet* 2002;Jul:31-9.
12. Scheel Ch, Poremba Ch. Telomere lengthening in telomerase-negative cells: the ends are coming together. *Virchows Arch* 2002;6:573-82.
13. Shay JW, Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:787-91.

14. Šimičková M, Černocho M. Význam stanovení aktivity telomerázy v onkologii. *Klinická onkologie* 1999;3: 73-7.
15. Yakut S, Berker - Karazum S, Simek M et al. Telomere - specific fluorescence in situ hybridisation analysis of couples with five or more recurrent miscarriages. *Clin Genet* 2002;1:26-31.

*MUDr. Mária Šenkeříková,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
Odd. lékařské genetiky,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: m.senkerikova@seznam.cz*

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

## POLÉKOVÉ HYPERPLAZIE GINGIVY

*Ivo Dřížhal<sup>1</sup>, Drahomíra Baštecká<sup>2</sup>, Karel Macek<sup>3</sup>*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Stomatologická klinika<sup>1</sup>, II. interní klinika<sup>1</sup>, Centrum klinické farmakologie<sup>3</sup>

### **Summary: Drug induced gingival hyperplasia.**

Gingival hyperplasia is one of most frequent side effects of drugs in orofacial area. It can be caused by some antiepileptics, antihypertensives and/or cyclosporine A. The incidence of gingival hyperplasia in patients with systemic rheumatic inflammatory diseases is the topic of this study. The percentage of this side effect in our group of patients with rheumatoid arthritis is about 33. In this limited observation there was no statistically significant correlation between as daily dose as plasmatic concentration of cyclosporine A and gingival hyperplasia.

---

**Key words:** Gingival hyperplasia; Cyclosporine A; Side effect.

---

**Souhrn:** Hyperplazie gingivy je častým nežádoucím účinkem některých léků v orofaciální oblasti. Může být způsobena léky ze skupiny antiepileptik, blokátorů kalciových kanálů nebo cyklosporinem A. Výskyt hyperplazie gingivy u pacientů se systémovým onemocněním pojiva léčených cyklosporinem A je předmětem našeho sdělení. V našem souboru pacientů s revmatoidní artritidou se vyskytla ve 33 %. V tomto malém souboru nebyla prokázána statisticky významná závislost na dávce cyklosporinu A ani na jeho plazmatické hladině.

### Úvod

S rozvojem moderní terapie se objevuje řada nových léků, které sice účinně ovlivňují základní onemocnění, ale objevují se jejich četné nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky zhoršují životní komfort našich nemocných a v oblasti dutiny ústní ztěžují stomatologické ošetření.

Nejznámějším takovým stavem je ústní kandidóza v několika svých formách. Dvě formy si dovoluujeme demonstrovat na obrázcích (obr. 1,2). Další nepříjemnou komplikací jsou mukositivity spojené nejčastěji s použitou protinádorovou léčbou (obr. 3). Ani alergické reakce nejsou v orofaciální oblasti výjimečné (obr. 4,5). Stále narůstajícím problémem jsou polékové hyperplazie gingivy. V naší práci bychom se na tento problém chtěli zaměřit podrobněji a detailněji na cyclosporin A, který je stále častěji využíván v léčbě celé řady onemocnění. V dalších sděleních se budeme věnovat ostatní výše uvedené problematice.

### Léky vyvolávající hyperplazii gingivy

Klinicky je opakovaně potvrzeno, že riziko vzniku hyperplazie gingivy nastává po aplikaci 3 skupin léků. Jde o látky chemicky nesourodé, značně odlišného chemického složení. Objevily se nezávisle na sobě a používají se různě dlouho (1,4,6).

**1. skupina** je reprezentována známým antiepileptikem – 5,5-diphenylhydantoinem. Je znám pod jmény Sodanton, Epanutin, Epilan.

**2. skupinu** tvoří cyclosporin A(CsA) – imunosupresivum. Obchodní preparáty Sandimun Neoral, Consupren, Equoral a jiné.

**3. skupinu** zastupují blokátory kalciových kanálů. Největší riziko představují preparáty nifedipinu.

#### 1. skupina

5,5-diphenylhydantoin je nejstarším ze skupiny léků zodpovědných za vznik hyperplazie gingivy. Používá se od roku 1939, tedy více než 60 let. Jeho původní indikací byla epilepsie, u které účinně brání vzniku velkých epileptických záchvatů. Preparát měl širší indikační možnosti, protože dříve jej využívali neurologové k tlumení bolesti u neuralgie trigeminu. Indikace měl i v kardiologii jako antiarytmikum (6).

Převažující je jeho využití jako antikonvulziva. Uvádí se, že na světě ho pravidelně užívá přes 2 milióny lidí. I když současná škála antikonvulziv je značně rozsáhlá, stále si udržuje svoje místo mezi účinnými antiepileptiky.

Epilepsií trpí v naší populaci 0,5–1,0 % obyvatelstva, zahrneme-li do statistiky i skupiny, které měly za život jen jeden záchvat.

5,5-diphenylhydantoin se podává dlouhodobě, u těžších stavů i ve vyšších dávkách, které častěji mohou vést ke vzniku hyperplazie gingivy (6).

#### 2. skupina

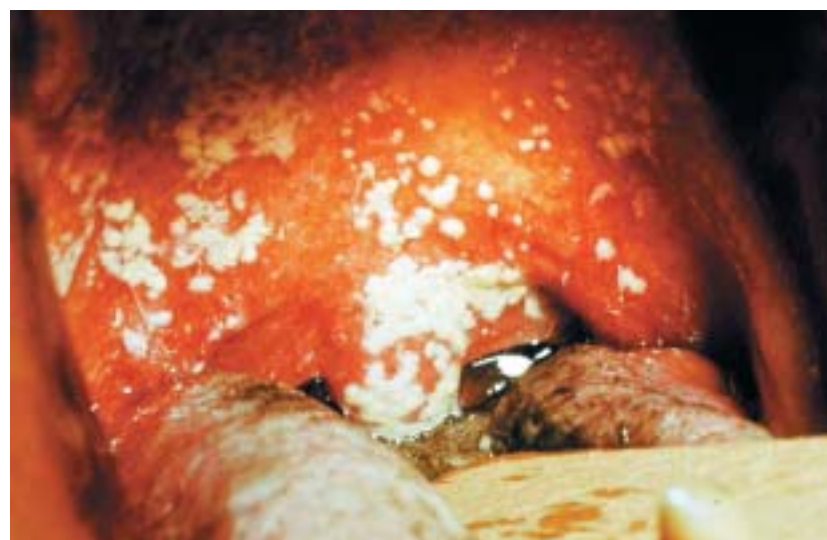
Cyclosporin A vede ke vzniku četných nežádoucích účinků. Uvádíme jejich přehled dle Yocuma (25).

##### Závažné:

	% výskytu	nutnost vysazení %
a) abnormální renální funkce	20–30 %	1
b) ireverzibilní renální poškození	< 1	-
c) hypertenze	10 %	<1
d) infekce	< 1	<1



Obr. 1: Těžká kandidóza při inanici a alkoholismu.



Obr. 2: Akutní pseudomembranózní kandidóza po antibioticích.



Obr. 3: Orální mukositida u chemoterapie zhoubného nádoru.



Obr. 4: Otok rtu jako projev alergie na leptací gel pro kompozitní výplně.



Obr. 5: Alergie na Lipiodol.

**Méně závažné:**

a) hypertrichóza	15-20 %	<1
b) <b>hyperplazie gingivy</b>	5-30 %	1
c) diarrhoe	3-5 %	<1
d) nausea	5-10 %	1
e) bolesti hlavy	5-10 %	<1
f) parestézie	5-10 %	<1
g) třes	3-5 %	<1
h) edémy	3-5 %	<1
ch) hypomagnezémie	<1	-

Cyclosporin A je lék indikovaný k potlačení imunitní reakce po transplantaci orgánů (ledviny, srdce, kostní dřeň a další). Jinou indikací jsou autoimunitní choroby typu revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematoses a další. Podává se také u roztroušené mozkomíšni sklerózy (1,2,9,10,17). Arteriální hypertenze jako nežádoucí účinek léčby CsA může být léčena antihypertenzivy ze skupiny blokátorů kalciových kanálů.

### 3. skupina

Blokátory kalciových kanálů tvoří větší skupinu preparátů. Liší se od sebe nejen účinností na hypertenzi, ale i schopností vyvolávat hyperplazii gingivy. Tento typ anti-hypertenziv účinně ovlivňuje krevní tlak. Blokátory kalciových kanálů jsou lékem volby pro léčbu hypertenze v souvislosti s léčbou CsA. Osvědčily se ale také jako antiarytmika a u vazospastických anginózních bolestí (21). Popis první hyperplazie gingivy po jejích podání pochází z roku 1984 (14).

#### Výskyt polékové hyperplazie gingivy

##### 5,5-diphenylhydantoin

V naší literatuře je nejpodrobnější studie, kterou publikoval Dřížhal (6). Ve své práci našel hyperplazii v 58 %, nebyl rozdíl ve výskytu hyperplazie mezi pohlavími. Při dávce do 3,99 mg/kg vznikala hyperplazie v 45 %, při dávce nad 4 mg/kg váhy v 81 %. Výskyt hyperplazie se v různých sděleních liší v závislosti na složení vyšetřovaného souboru. U hospitalizovaných pacientů, kde se podávají vyšší léčebné dávky, je vyšší procento výskytu hyperplazií než u ambulantních souborů.

##### Cyclosporin A

Cyclosporin A je rovněž častou příčinou vzniku hyperplazie gingivy. Výskyt se pohybuje v rozmezí 30–50 % léčených pacientů (9,13,17). Změny na gingivě začínají již po několika týdnech užívání preparátu a postihují nejdříve interdentalní papily. Závislost vzniku hyperplazie na dávce a hladině CsA v séru není jasná. Závislost na dávce udává Wondimu (24) a Samacarrera (20). Hefti (10) nenašel závislost na výši hladiny v séru, tuto závislost neprokázali ani Hassell (9) a Allman (2).

Možnou náhradou je v Japonsku připravený preparát Tacrolimus, který na rozdíl od Cyclosporinu A hyperplazie gingivy nevyvolává (3). Byly popsány involuce výrazných hyperplazií vyvolaných Cyclosporinem A, jestliže byl vysazen a nahrazen Tacrolimem (3).

##### *Blokátory kalciových kanálů*

Podání těchto preparátů vyvolá hyperplazie dásně v 15–83 %. Největší procento zbytnění gingivy způsobuje nifedipin (5,21). Ostatní preparáty této skupiny se chovají ke gingivě šetrněji, její změny jsou daleko méně časté. Tuto skupinu reprezentují např. verapamil, diltiazem (12). Po isradipinu hyperplazie nebyly popsány (22).

#### Diagnostika polékové hyperplazie gingivy

Na první pohled se zdá být diagnostika velmi jednoduchá. Stačí odebrat anamnézu a zjistit užívané léky. Řada pacientů však nepovažuje za důležité informovat stomatologa o lécích, které užívají. Zvláštní skupinu tvoří epileptici, kteří se mnohdy za svou chorobu stydí, a proto záměrně tají užívání antiepileptik. Jestliže tento údaj nezískáme, mohli bychom mylně uvažovat, že jde o esenciální fibromatózu gingivy. Při ošetřování může být rovněž vyvolán epileptický záchvat.

Komplikovaná situace nastává, jestliže pacienti spolu s CsA užívají současně blokátory kalciových kanálů. Obě skupiny léků vyvolávají hyperplazii gingivy, je tedy obtížné rozhodnout o hlavním původci, který vedl k jejímu vzniku.

##### *Klinický obraz*

Hyperplazie postihuje z počátku mezizubní papilu, která zbytní. Začíná spíše jako akutní zánět, který přechází v chronický. Papila na dotyk krvácí, nebolí, postupně se zvětšuje. Výrazněji je postižen frontální úsek. Příčinu vidí někteří autoři ve vlivu desikace při dýchání. Tento názor podporuje zkušenost, že výraznější zbytnění nacházíme více vestibulárně než orálně. V další fázi je postižena zbývající marginální gingiva. Postupně se prohlubuje gingivální sulkus, vzniká nepravý parodontální chobot, který je podmíněn pouze hyperplazií marginální gingivy.

Hyperplazie gingivy se dle Hanna (8) dělí na tři stupně:

1. *stupeň* – hyperplazie nepřesahuje 1/3 délky korunky (obr. 6,7)
2. *stupeň* – hyperplazie mezi 1/3–2/3 korunky (obr. 8,9)
3. *stupeň* – hyperplazie větší než 2/3 korunky (obr. 10,11)

Poznámka: U CsA jsme opakovaně našli postižení patrové sliznice bez souvislosti s postižením gingivy u zubu (obr. 12).

##### *Histologický obraz*

Histologicky je poléková hyperplazie gingivy podmíněna zbytněním pojivové části gingivy. V rozšířené pojivové tkáni nacházíme mohutné masy kolagenních vláken (obr. 13). Změněná je i epitelální složka. Nápadné jsou dlouhé epitelové čepy. Stejný histologický obraz se opakuje u všech typů polékové hyperplazie gingivy. Histologicky tedy nelze odlišit, který lék hyperplazii vyvolal. Elektronmikroskopické studie prokázaly, že kvalita kolagenních vláken se vlivem medikace nemění (obr. 14). Podstatou zbytnění po 5,5-diphenylhydantoinu je nárůst celkového objemu hmoty kolagenu, i když se jeho množství ve váhové jednotce nemění. Absolutně vyšší je obsah vody o 10 % (6).

##### *Mechanismus vzniku hyperplazie gingivy*

Etiopatogeneze není stále objasněna. Studie fibroblastů ve tkáňových kulturách získaných z gingivy ukázaly zajímavé výsledky. Prokázala se zvýšená mitotická aktivita fibroblastů po přidání všech tří typů léků. Zde je nutno zdůraznit skutečnost, že pokud fibroblast reagoval, tak reagoval na všechny tři léky přibližně stejným zvýšením mitotické aktivity. Fibroblasty odebrané od některých pacientů ale nereagovaly vůbec (14). Fibroblast je tedy předem geneticky zakódován. To vysvětluje, proč u některých pacientů i při velkých dávkách léku k hyperplazii nedojde, a u jiných naopak hyperplazie vzniká i při nízkých dávkách.

Uvedené léky mají vedle těchto účinků i další společný efekt. Snižují hladinu interleukinu 2 (IL 2), který snižuje hladinu interleukinu 1 (IL 1) podporujícího zánětlivý proces v gingivě. Tento mechanismus objasňuje počáteční výrazné zánětlivé změny spojené s přítomností dentálního plaku. Uvedené látky pravděpodobně působí přes destičkový faktor.





**Obr. 6,7:** Hyperplazie gingivy 1. stupně. Gingiva nepřekrývá více než 1/3 korunky zubu.

**Obr. 8,9:** 2. stupeň hyperplazie gingivy, kdy nárůst není větší než 2/3 korunky zubu.



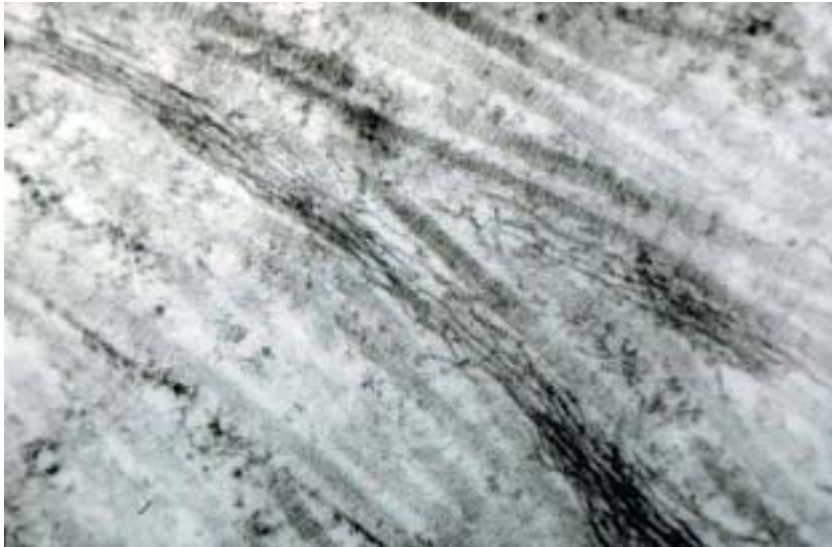
**Obr. 10,11:** 3. stupeň hyperplazie gingivy, která překrývá více než 2/3 korunky zubu.



**Obr. 12:** Patrová sliznice s hyperplastickými změnami.



**Obr. 13:** Histologický obraz hyperplastické gingivy. Zbytnělá je epitelální i pojivová část, kde dominují masy kolagenních vláken. Zvětšení 70x (preparát zhotovil prof. J. Špaček, DrSc.).



**Obř. 14:** Elektronmikroskopický obraz kolagenních vláken v hyperplastické gingivě. Zvětšení 480x (preparát zhotovil prof. J. Špaček, DrSc.).

V etiopatogenezi se zřejmě rovněž uplatňují genetické vlivy, stejně jako humorální faktory, cytokiny, destičkový faktor a další.

Pozitivní vliv systematicky prováděné ústní hygieny se prokázal jak na rychlosti vzniku hyperplazie, tak i na jejím stupni.

V léčbě je třeba odlišovat a dodržovat několik zásad a postupů. Lze je rozdělit do skupin.

#### 1. Vysazení či záměna léku

Jde o racionální postup. Vždy ale musí být výsledkem konzultace stomatologa a ošetřujícího lékaře – internisty, neurologa, revmatologa.

##### a) epilepsie

5,5-díphenylhydantoin lze vyměnit za barbituráty, Tegretol, Ospolot či jiné léky, které nevyvolávají hyperplazii gingivy (6).

##### b) transplantace orgánů, autoimunitní onemocnění

CsA lze zaměnit za Tacrolimus, který hyperplazie nevyvolává a přitom má srovnatelné účinky jako CsA.

##### c) hypertenze

Nifedipin byl prvním zástupcem skupiny blokátorů kalciových kanálů. V poslední době se vedou o jeho účinnosti diskuse (11,12,15,22). Vyvolává nejčastěji ze všech blokátorů kalciových kanálů hyperplazie gingivy. Ošetřujícímu lékaři by mělo být

známo, že kombinace CsA s nifedipinem vyvolává hyperplazie ve vysokém procentu, proto by měl být dle možnosti nahrazen jiným kalciovým blokátorem nebo lékem z jiné skupiny antihypertenziv (22).

#### 2. Snížení dávky léku

Snížení dávky léku lze provést na základě monitorování hladiny léku v krevním séru.

Ukázalo se, že řada pacientů užívá zbytečně vysoké dávky, protože hladina léku v séru přesahuje terapeutické rozmezí (6).

Monitorování hladin léků lze využít v případech CsA a 5,5-díphenylhydantoinu. V obou případech je nutná úzká spolupráce stomatologa s ošetřujícím lékařem. Je potřeba pochopení a ochota řešit stomatologické problémy pacienta.

#### 3. Lokální ošetření gingivy

##### a) mechanické

Zahrnuje všechny úkony směřující k odstranění dentálního plaku z povrchu zubů, čištění ploch zubů i pod hyperplastickou gingivou, odstranění subgingiválního zubního kamene, odstranění iatrogenních škodlivin (převíslé výplně, nevhodné korunky). Nejvýznamnější je čištění chrupu.

##### b) chemické

U pacientů s mentálním nebo fyzickým handicapem je nezbytné použít adjuvatní terapii. Spočívá nejčastěji v aplikaci chlorhexidinu (preparát Corsodyl) nebo jodoforů (Betadyn), které účinně redukuje množství plaku.

#### 4. Chirurgické odstranění gingivy

Indikace:

- a) přetrvávající hyperplazie, u které nedochází k involuci ani po vysazení léku
- b) výrazné hyperplazie přetrvávající i po snížení dávky léku, kdy pravděpodobnost regrese je velmi malá
- b) těžké hyperplazie čínící mastikační i fonační potíže jsou rovněž indikací k chirurgické intervenci. Vždy si musíme být vědomi velké pravděpodobnosti recidivy.

### Naše pozorování

Vzhledem ke stoupajícímu počtu pacientů léčených CsA nás zaujala pravděpodobnost výskytu hyperplazie gingivy u vlastního souboru pacientů léčených CsA pro revmatoidní artritidu.

*Cílem naší práce bylo zjistit:*

1. procento výskytu hyperplazie gingivy
2. vztah hyperplazie a dávky CsA
3. vztah hyperplazie a hladiny CsA v séru

Soubor tvořilo 24 nemocných s revmatoidní artritidou (18 žen a 8 mužů). Věkový průměr souboru byl 48,9 roku. Do studie byli zařazeni pouze nemocní užívající CsA 6 měsíců a déle.



## Závěr

1. Hyperplazie gingivy se vyskytla v našem souboru pacientů s revmatoidní artritidou léčených CsA ve 33 %.
2. Vznik hyperplazie gingivy významně nekoreloval s vyšší dávkou CsA mg/kg/den ani s jeho plazmatickou hladinou.

*Děkujeme firmě Novartis s.r.o. za podporu při publikaci této práce.*

## Literatura

1. Adams D, Davies G. Gingival hyperplasia associated with Cyclosporin A. *Brit Dent J* 1984;157:89-90.
2. Allman SD, Mc Whorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporin induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patients. *Pediatr Dent* 1994;16:36-40.
3. Bader G, Lejeune S, Messer M. Reduction of cyclosporine - induced gingival overgrowth following a change to Tacrolimus. A case history involving a liver transplant patient. *J Periodontol* 1998;69:729-32.
4. Barak S, Egelberg IS, Hiss J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. *Histologic findings. J Periodontol* 1987;58:639-42.
5. Barclay S, Thomason JM, Idle JR. The incidence and severity of nifedipine - induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992;19:311-4.
6. Drížhal I. Vliv 5,5-diphenylhydantoinu na vznik hyperplazie gingivy, Kandidátská disertační práce, LF UK Hradec Králové, 1976.
7. Ellis JS, Seymour RA, Monkman S, Idle JR. Disposition of nifedipin in plasma and gingival crevicular fluid in relation to drug- induced gingival overgrowth. *J Periodontol Res* 1993;28:373-6.
8. Hann S, Hwang PJ, Lee UH. A study of the histopathology of gingival hyperplasia in mental patients receiving sodium diphenylhydantoinate. *Oral Surg* 1967;23:774-86.
9. Hassel TM, Hefti AF. Drug - induced gingival overgrowth: old problem - new problem. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2:103-37.
10. Hefti AF, Eshenaur AE, Hassel TM, Stone C. Gingival overgrowth in Cyclosporine A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol* 1994;65:671-5.
11. Jorgensen MG. Prevalence of amlopidine-related gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1997;68:676-8.
12. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman DD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:620-2.
13. Mc Gaw T, Porter H. Cyclosporine - induced gingival overgrowth: an ultrastructural stereologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:186-90.
14. Mc Kewitt KMB, Irwin CR. Phenotypic differences in growth, matrix synthesis and response to nifedipine between fibroblast derived from clinically healthy and overgrowth gingival tissue. *J Oral Pathol Med* 1995; 24:66-71.
15. Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil- induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol* 1992;63:453-6.
16. Ramon Y, Behar CS, Kishan Y, Angelberg IS. Gingival hyperplasia caused by nifedipine - preliminary report. *Int J Cardiol* 1984;5:195-206.
17. Sandrini S, Savoldi S, Scolari F et al. Cyclosporine - induced gingival hyperplasia: clinical and pathological findings. *Kidney Int* 1985;28:399.
18. Slavin J, Taylor J. Cyclosporin, nifedipine and gingival hyperplasia. *Lancet* 1987;2:739.
19. Slezák R. Drug induced gingival overgrowth after phenytoin and nifedipine therapy. A case report. *Periodontal Abstracts* 1997;45:105-7.
20. Samacarrera ML, Hernandez G, Acero J, Moskow BS. Factor related to the incidence and severity of cyclosporin - induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol* 1994;65: 671-5.
21. Steele RM, Schuna AA, Schreiber RT. Calcium antagonist - induced gingival hyperplasia. *Ann Intern Med* 1994;120:663-4.

## Provedená vyšetření

1. klinické vyšetření gingivy zaměřené na hyperplazii gingivy
2. vyšetření plazmatické hladiny CsA
3. zjištění dávky CsA na kg/den

## Výsledky

**Tab. 1:** Výskyt hyperplazie gingivy.

Hyperplazie +	8x ( 7x 1. stupeň, 1x 2. stupeň)	33 %
Hyperplazie -	16x	67 %

**Tab. 2:** Vztah sérové hladiny CsA a dávky CsA mg/kg/den.

počet	dávka mg/kg /den	směrodatná odchylka	hladina v séru nmol/l	směrodatná odchylka
24	2,70	0,59	237,6	151,4

$r = 0,157$

Hodnota koeficientu  $r$  neprokázala signifikantní závislost obou sledovaných veličin.

**Tab. 3:** Vztah hyperplazie gingivy a hladiny CsA v séru.

	počet	sérová hladina CsA nmol/l	směrodatná odchylka
hyperplazie +	8	272,6	161,4
hyperplazie -	16	223,0	156,4

$p > 0,10$ ;  $\eta = 2,1$  %

Statistické šetření neprokázalo závislost výskytu hyperplazie na sérové hladině CsA.

**Tab. 4:** Vztah hyperplazie gingivy a dávky CsA mg/kg /den.

	počet	dávka CsA mg/kg /den	směrodatná odchylka
hyperplazie +	8	2,58	0,72
hyperplazie -	16	2,77	0,52

$p \geq 0,10$ ;  $t = 0,90$

Neprokázala se statisticky významná závislost mezi vznikem hyperplazie gingivy a denní dávkou CsA.

22. Welzel D, Burgar KJ. The calcium antagonist isradipine in the therapy of hypertension. A double blind cross-over comparison with nifedipine. *Drugs* 1990;40(Suppl. 2):60-4.
23. Westbrook P, Bednarczyk FM, Carlson M, Sheehan H, Bissada NF. Regression of nifedipine - induced gingival hyperplasia following switch to the same class calcium channel blocker isradipine. *J Periodontol* 1997;68:645-50.
24. Wondimu B, Dahllöf G, Berg C, Modeér T. Cyclosporin A induced gingival overgrowth in renal transplant children. *Scand J Dent Res* 1993;101:282-6.
25. Yocum DE. Cyclosporine: Adverse Effects and practical management. In: Yocum DE. Cyclosporine. Clinical application in autoimmune diseases, 1<sup>st</sup> Ed., Philadelphia, USA: Mosby-Wolfe, Medical communication, 2000:179-202.

*Doc. MUDr. Ivo Dřížhal, CSc.,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
Stomatologická klinika,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: drizhali@volny.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(7-8):255-259

KASUISTIKA

## ANGINA SEPTICA A SEPSIS POST ANGINAM

*Zdeněk Dufek, Jan Vokurka, Jaroslav Růžička*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika ušní nosní a krční

### **Summary: Septicemia during and septicemia after tonsillitis.**

This case report presents the facts about the origin, development and course of the septicemia during tonsillitis and the septicemia after tonsillitis. The authors remind us of the possibility of occurrence of this rare disease in the antibiotics era, and describe the consequence of its complications, diagnosis and therapy. A number of factors, especially the influence of antibiotics caused the occurrence of both this complications in one patient.

---

**Key words:** Angina septica; Sepsis post anginam

---

**Souhrn:** Autoři formou kasuistického sdělení přibližují problematiku vzniku, rozvoje a průběhu septické angíny a sepse po angíně. Připomínají možnost vzniku tohoto v antibiotické éře vzácného onemocnění, následky jeho komplikací, diagnostiku a terapii. Řada okolností, zejména vliv antibiotik, způsobila výskyt obou komplikací u jedné pacientky.

### Úvod

Angina septica a sepsis post anginam, jako komplikace tonzilitidy, jsou v době rozvinuté antibiotické terapie poměrně vzácným, ale závažným onemocněním.

Statistiky z předantibiotické éry udávají 50% úspěšnost terapie u operovaných pacientů.

Například Voss ve starší literatuře z 30. let minulého století udává u operovaných pacientů 70 % zhojení, při 19% úmrtnosti navzdory adekvátnímu chirurgickému zákroku (1).

Pro správnou terapii je nezbytné odlišení septické angíny od sepse po angíně. Obojí představují etiologicky shodné, ale patogeneticky rozdílné jednotky. Při septické angíně je ohnisko infekce přímo v tonzile či peritonzilární krajině a vedle angíny jsou septické příznaky. Sepse po angíně se většinou projevuje za určitou dobu po proběhlé tonzilitidě (za

více než dva týdny) v době, kdy již je většinou nález na mandlích klidný. Jako vstupní brána infekce do organismu je označována tonsila. U septické angíny je zdrojem sepse, u sepsis post anginam není vlastním zdrojem septických příznaků, ten se v 90 % vyskytuje parafaryngeálně nebo v průběhu hlubokých krčních cév, v 10 % peritonzilárně. Rozhodující úlohu v dalším vývoji komplikací hraje faryngeální fascie, především přestup zánětu vně fascií. Pronikání infekce mimo patrové tonsily se děje četnými lymfatickými spoji, které sledují průběh vén. Arteriální poměry nemají pro šíření sepse po angíně takový význam (1). První etapa šíření infekce je od tonsily k regionálním uzlinám. Vlivem postupu infekce dochází k lymfonoditidě a perinoditidě spádových uzlin podél v. jugularis interna (VJI) a v. facialis s rozvojem periflebitidy a tromboflebitidy (2). V terapii postanginózní sepse je zapotřebí provedení drenáže abscesů v parafaryngeálním prostoru a v průběhu velkých krčních cév. Při změnách na VJI (pokud je trombozovaná) se zakládá ligatura pod trombem. Tonzilektomie je indikována tam, kde nejsou změny na krku a v prostoru parafaryngeálním, většinou u septické angíny, pokud při adekvátní ATB léčbě nedojde do 24 hodin k celkovému zlepšení stavu (2). Jako postanginální septikémie je označován také Lemierrov syndrom, poprvé popsán v roce 1936 francouzským lékařem André Lemierrem. K jeho projevům patří tromboflebitida VJI v návaznosti na proběhlou akutní tonzilofaryngitidu. Z příznaků jsou febrilní stavy s bolestivostí a otokem laterální stěny krku. Progresí onemocnění dochází k postižení parenchymatózních orgánů (plíce, ledviny, játra). Původcem je fuzobakteriová infekce většinou zjištěná z odebrané hemokultury. Často bývají postiženi mladí, většinou zdraví jedinci. Nejčastější komplikací v rámci Lemierrova syndromu je postižení plic, a to asi v 95 % případů, metastaticky jsou postiženy ledviny, může vzniknout meningitida, mastoiditida, thyreoiditida a endokarditida. Diagnosticky se vedle klinických příznaků opíráme o bakteriologický nález *Fusobacteria* kultivačně a z hemokultury. Negativní vyšetření může být ovlivněno probíhající ATB terapií (3).

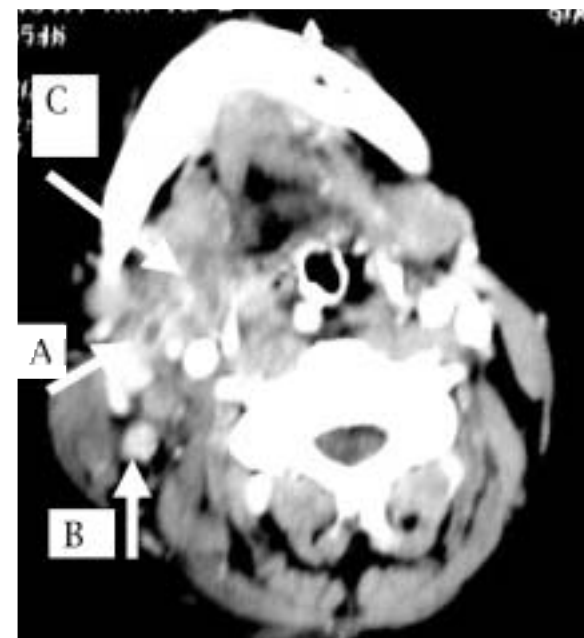
### Kasuistika

Případem septické angíny s rozvojem sepse a následné sepse po angíně je i naše kasuistické sdělení. Na infekční kliniku byla přijata 27letá pacientka, léčená dva dny makrolidovými antibiotiky pro povlakovou anginu. Při přijetí celková schvácenost, febrilní stav s meningismem.

Anamnesticky bolesti v krku již před více než týdnem, postupně se zvětšující bolesti hlavy s celkovou schváceností febriliemi a zvracením.

Provedená lumbální punkce v den přijetí vyloučila neuroinfekci, vyšetření UZ břicha, rtg VDN a plic bylo bez patologického nálezu. Laboratorní vyšetření prokázalo jednoznačně bakteriální etiologii obtíží, svým průběhem septického charakteru. Primárně byla započata terapie P-PNC po 12 hodinách. V den přijetí byl přivolán ORL konziliář, který zjišťuje zbytnělé tonsily při horních pólech s bělavými povlaky nepřesahujícími na patrové oblouky. Palpačně jsou bolestivé, zvětšené spádové uzliny oboustranně na krku, citlivost podél obou kývačů. Vyšetření hypofaryngu a vchodové části hrtanu bez patologického nálezu. Bylo vysloveno podezření na možnost septické angíny s aktuálním vyloučením chirurgické komplikace. Bylo doporučeno UZ vyšetření krku s ohledem

na průchodnost velkých krčních cév zejména VJI a odstranění patrových tonsil, pokud terapie ATB nebude mít okamžitý efekt v následujících 24 hodinách. V dalších dvou dnech byl pro progresi septického stavu přidán Ofloxin i.v., dochází k rozvoji zánětlivého poslechového nálezu na plicích oboustranně s kašlem a dušností. Rtg plic popisuje zánětlivý infiltrát středních a dolních plicních polí oboustranně, centrálně s městnáním a podezřením na výpotek nad bránicí. Pro rozvoj akutní respirační insuficience byla pacientka přeložena na lůžkové oddělení ARO. Laryngeální výtěr byl negativní, hemokultura rovněž negativní, stěr z tonsil z druhého dne hospitalizace s podezřením na hemofilovou infekci, ojedinele prokázán *Bacteroides*. UZ krku nebyl proveden, ORL lékař nebyl kontaktován. Vlivem plicního selhávání bylo nutné napojení pacientky na neinvazivní kontinuální ventilaci. CT vyšetření prokázalo rozsáhlé infiltráty v místě středního a dolního plicního pole oboustranně s fluidotoraxem a s prosáknutím mediastina. Nález byl suspektní pro rozvíjející se mediastinitidu. Doplněný UZ krku neprokazuje rozvoj chirurgické komplikace na krku, není zmínka o průchodnosti velkých krčních cév. Hrudní chirurg neindikuje podle CT vyšetření revizi mediastina.



**Obr. 1:** CT vyšetření krku v axiální projekci.

a) pravostranná trombotizovaná v. jugularis interna, b) reaktivně zvětšené uzliny laterodorzálně od V. jugularis interna vpravo na krku, c) flegmonózní expandující prosáknutí parafaryngeálního prostoru vpravo s drobným abscesovým ložiskem.

Opětovný vzestup zánětlivých markerů nastal 5. den hospitalizace, provedené kontrolní CT vyšetření hrudníku zobrazilo septické emboly v plicích, fluidotorax malého rozsahu a prosáknutí mediastina a pravé poloviny krku s trombózou VJI. Byla provedena punkce pravého hemitoraxu s odvodem 500 ml hemoragického výpotku. Druhé ORL konziliární vyšetření 6. den hospitalizace indikuje na základě CT vyšetření (obr. 1) revizi krku spolu s resekcí VJI vpravo a s drenáží předního mediastina za asistence hrudních chirurgů. Pacientka byla i přes negativní kultivační nálezy trvale zajištěna ATB i.v. Pooperačně došlo k poklesu zánětlivých markerů. Osmý den hospitalizace nemocná spontánně ventiluje, následujícího dne byla dekantována, byly odstraněny odsavné drény z rány vpravo na krku spolu s vyjmutím žaludeční sondy. Po zvládnutí akutního stavu byla přeložena na infekční kliniku a k doléčení, 16. den hospitalizace potom na ORL kliniku. Celková doba hospitalizace trvala téměř třicet dní. Za  $3/4$  roku po léčbě septického stavu přetrvává paréza pravé hlasivky a porucha hybnosti jazyka.

U pacientky nejsou známky akutní dušnosti, není významná hlasová únava, ani polykací obtíže. Fonochirurgický zákrok pro paretickou hlasivku vzhledem k dobrému hlasu nebyl doporučen. Po interní stránce je pacientka bez komplikací.

### Diskuse

Retrospektivně případ ukazuje na rozvoj sepse při a po akutní tonzilitidě s následnou trombózou VJI vpravo s infekčně-metastatickým postižením plic a výpotkem pravého hemitoraxu.

Během krční revize zjištěny tkáně prakticky až na soutokové uzliny vitální bez zánětlivých změn. Uzliny při výkonu nejsou kolikované, spíše reaktivně změněné, histologicky zpětně v uzlinách neprokázány mikroby. Také z trombu odstraněného z VJI nebyla zjištěna mikrobiální infekce. Histologické vyšetření hrudního punktátu mělo charakteristiky reaktivního výpotku, bez přítomnosti infekčního agens. Zdá se nepochybné, že i.v. ATB byla příčinou negativního mikrobiologického nálezu.

Třebaže přímo nebyla prokázána jako patogen fuzobakteriální infekce, onemocnění svým průběhem, příznaky a komplikacemi je podobné výše popisovanému a v literatuře často citovanému Lemierrovu syndromu.

Lze se domnívat, že v taktice léčby zmíněné pacientky by sehrála rozhodující roli tonzilektomie, pokud by byla provedena v prvních 24 hodinách po přijetí. Její provedení v době, kdy lokálně nebyla patrna infiltrace parafaryngeálního prostoru, by mohlo mít léčebný charakter a zřejmě by nevedlo k rozvoji celkových komplikací s nutností chirurgické revize krku a mediastina.

### Závěr

Z diagnostického hlediska suverénní metodou vyšetření stavu krčních uzlin a průchodnosti velkých krčních cév zůstávají ultrazvukové vyšetření (Doppler) a CT vyšetření.

Případ kombinace sepse při a po angíně je ojedinělou, ale přesto závažnou komplikací s těžkým průběhem a většinou s trvalými následky. Tímto kasuistickým sdělením jsme chtěli připomenout poměrně časté a mortalitou zatížené onemocnění z doby před-

antibiotické terapie. Především proto, že i v současnosti se – vlivem změny infekčního spektra a narůstající rezistencí vůči antibiotikům – může lékař s tímto typem onemocnění setkat. Svou roli může sehrát i změněná imunitní reaktivita některých pacientů.

### Literatura

1. Hybášek J. Patogeneze septikémie po angíně. Rev Laryngol 1934;3:3.
2. Hybášek I. Ušní nosní krční, učebnice pro lékařské fakulty. Město: vydavatel, 1999:110-1.
3. Williams A, Nagy M. Lemierre syndrome-complication of acute pharyngitis, Pediatr Otorhinolaryngol 1998;45(1):51-7.

*MUDr. Zdeněk Dufek,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
Klinika ušní, nosní a krční,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: zdenek.dufek@seznam.cz*



KASUISTIKA

## PALEOPATOLOGICKÝ NÁLEZ BEZZUBÝCH HORNÍCH ČELISTÍ NA LEBCE JUVENILNÍHO JEDINCE

*Blanka Pospíšilová, Olga Procházková, Khalid Serbouti*

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

**Summary: Paleopathologic finding of missing maxillary teeth in the skull of adolescent individual.**

This report describes the skull of adolescent individual (probably male) from the "Broumov Ossuary" (13<sup>th</sup>-18<sup>th</sup> century), in which all maxillary permanent teeth are absent. The case was analyzed with focus on the aetiology of the condition.

---

**Key words:** Anodontia; Hypodontia; Missing teeth; Paleopathology

---

**Souhrn:** V práci je popsána lebka juvenilního jedince (pravděpodobně mužského pohlaví), pocházející z „Broumovské kostnice“ (13.-18. století), u níž zcela chybějí permanentní zuby horního zubního oblouku. Diskutována je možná etiologie tohoto nálezu.

### Úvod

Součástí souboru 98 lebek nedospělých jedinců (dětí a jedinců juvenilních) z Broumovské kostnice (období 13.-18. století) je lebka juvenilního jedince s č. B/b213 se zcela bezzubými horními čelistmi. Jelikož se jedná o osteologický materiál z osária, nelze k lebce přiřadit odpovídající mandibulu ani další části skeletu. Dle morfologie bezzubých alveolárních výběžků lze s naprostou jistotou určit, že ke ztrátě žádného ze zubů nedošlo post mortem.

### Vlastní pozorování

#### *Kranioskopické a kraniometrické zhodnocení lebky:*

Jedná se o lebku střední robusticity, patřící nedospělému jedinci kategorie juvenis. Lebka dosud nese zcela vyhraněné znaky pohlavního dimorfismu, spíše se však jedná o lebku jedince pohlaví mužského, která je deformována ve smyslu výrazné poziční (ne-

srůstové) plagiokefalie. Švy neurokrania jsou otevřeny a široce rozestouplé, s výjimkou pars obelica švu šipového, kde jsou již patrný první známky obliterace. V místě macerované synchondrosis sphenooccipitalis zeje souvislá 2–2,5 mm široká štěrbina. Stáří jedince v době smrti bylo podle šíře štěrbiny po macerované synchondróze a dle vzhledu lebečních švů odhadnuto na 15–17 let (synchondrosis sphenooccipitalis osifikuje kolem 18. roku věku; dle podrobného obliteračního schématu Hungera a Leopolda z r. 1978 se první známka obliterace švů neurokrania objevuje právě v obelické části s. sagittalis, a to mezi 15.–17. rokem věku). Zubní věk nelze vzhledem k nepřítomnosti zubů stanovit.

#### *Míry a indexy:*

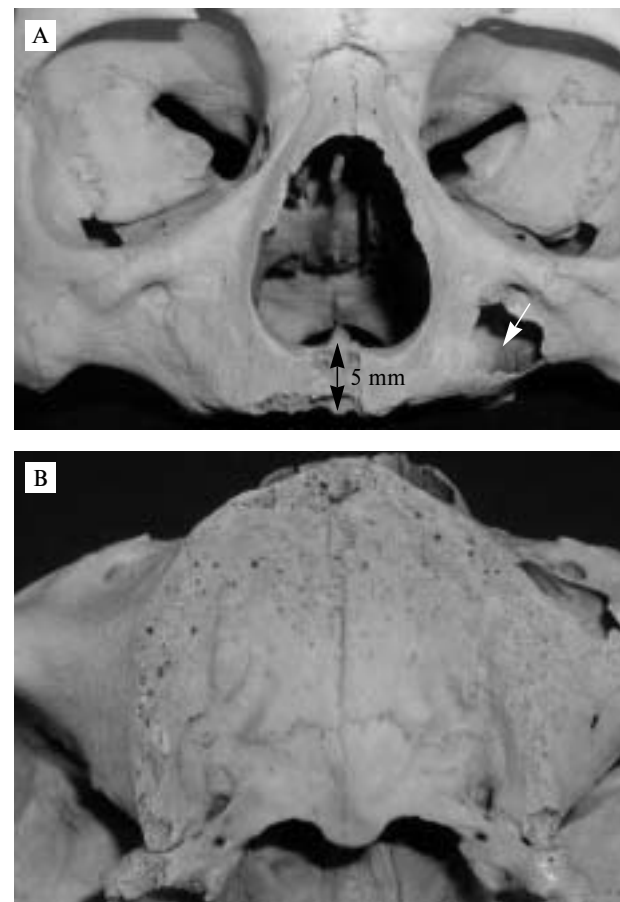
Délka mozkovny = 170 mm (velmi malá), šířka mozkovny = 149 mm (střední), výška mozkovny = 130 mm (střední); délkošířkový index (I 1) = 87,6, délkovýškový index (I 2) = 76,47, šířkovýškový index mozkovny (I 3) = 76,92; lebka hyperbrachykranni, orthokranni, tapeinokranni; kapacita lebni = 1409 ccm (střední); šířka středního oličejce 91 mm (malá); výška horního oličejce 50 mm (velmi malá), bizygomatická šířka = 135 mm (střední), index horního oličejce = 37 (velmi malý, hypereuryenni); maxiloalveolární délka = 47 mm (velmi malá), maxiloalveolární šířka = 49 mm (velmi malá), maxiloalveolární index (I 54) = 104,2 (velmi malý); délka patra = 32 mm (velmi malá), šířka patra = 37 mm (malá), patrový index 39,27 (brachystaphylinni).

#### *Antropologické zhodnocení horních čelistí, tvrdého patra a proporcí splanchnokrania (obr. 1):*

Obě bezzubé horní čelisti jsou vyvinuty hypoplasticky (viz míry a indexy), zcela v nich chybějí nejen zuby, ale také jakékoli známky po zubních alveolech. Alveolární výběžek je oboustranně velmi nízký, v přední části je jeho dolní okraj úzce „hřebenovitý“, vzdálenost mezi spina nasalis anterior a dolním okrajem výběžku činí ve středové rovině pouhých 5 mm. Tvrdé patro je v absolutních mírách úzké a velmi krátké, v poměru ke své velmi malé délce je však relativně široké, téměř chybí klenutí patra. Zajímavým nálezem je absence foramen incisivum. Sinus maxillaris bilaterálně hluboce invaginuje do alveolárního výběžku (s výjimkou jeho přední části), a dno maxilárního sinu tak současně tvoří papírovitě tenkou stěnu alveolárního výběžku. Oličejová část lebky je nápadně nízká (v absolutních mírách i vzhledem k šířce oličejce). „Díky“ konfiguraci splanchnokrania s hypoplasticky vyvinutými čelistmi, u nichž téměř absentuje alveolární výběžek, připomíná lebka broumovského nedospělého jedince bezzubou lebku starce.

### Diskuse

Při určování příčiny absence trvalé dentice v horním zubním oblouku u lebky č. B/b213 přicházejí v úvahu dvě možnosti (stav dentice v dolním zubním oblouku nelze vzhledem k chybějící mandibule posoudit): 1) buď se u nedospělého jedince jednalo o intravitální ztrátu zubů s následnou a výraznou „stařeckou“ remodelací alveolárního výběžku horních čelistí, nebo šlo 2) o agenezi všech permanentních zubů horního zubního oblouku se současným hypoplastickým vývinem horních čelistí včetně alveolárního výběžku.



**Obr. 1:** A. Detail části splanchnokrania lebky č. B/ b213, která patří 15–17letému juvenilnímu jedinci, pravděpodobně mužského pohlaví. Obě horní čelisti jsou bezzubé, jejich alveolární výběžek je nízký – v mediální rovině činí vzdálenost mezi dolním okrajem alveolárního výběžku a spina nasalis anterior pouhých 5 mm (černá šipka). Bílá šipka označuje dutinu maxilárního sinu (otvor v přední stěně sinu je postmortálním artefaktem), který hluboce zasahuje do alveolárního výběžku. Kaudální papírovitě tenká stěna sinu tvoří současně také stěnu alveolárního výběžku. B. Pohled na palatum durum lebky č. B/b213. Patro je úzké a velmi krátké, chybí jeho klenutí, absentuje foramen incisivum. Na velmi nízkém a výrazně porotickém alveolárním výběžku nejsou žádné známky po zubních alveolech.

Při zvažování prvé etiologické možnosti, tj. předčasné úplné ztráty permanentní maxilární dentice, by ke ztrátě zubů (vzhledem k extrémní remodelaci alveolárního výběžku) muselo dojít řádově mnoho měsíců, spíše však let před smrtí. Předčasná a úplná ztráta zubů u nedospělých jedinců bývá podmíněna buď geneticky – je např. součástí vzácného syndromu Rathbumova (hypofosfatazie) či Papillonova-Lefevreova (u obou incidence 1:100 000), kdy ke ztrátě zubů dochází již mezi 13.–14. rokem života (12), nebo může být výsledkem těžkého postižení parodontu při některých závažných celkových onemocněních (některé infekční či krevní choroby, skorbut).

Druhou z uvažovaných příčin chybění zubů v horních čelistech vyšetřované lebky je jejich ageneze. Vývoj zubů je pod striktní genetickou kontrolou a pomocí metod molekulární biologie již také byly identifikovány geny, které jsou za morfogenezi zubů odpovědné (4,9). Stav, kdy je v důsledku ageneze příslušných zubních zárodků redukován počet zubů mléčné či trvalé dentice (nebo dokonce dentice obojí) oproti běžné normě nese název hypodontie (7,10). Ta se vyskytuje v několika formách: jako ageneze jediného zubu, ageneze několika zubů a konečně – nejvzácněji – jako ageneze všech zubů příslušné dentice (10). Nomenklatura hypodontií je značně nejednotná: někdy je rozlišována hypodontie (snížený počet zubů) a anodontie (kompletní nevyvinutí všech zubů) /této nomenklatury se přidržujeme i my/, jindy se pod pojem hypodontie sdružují všechny stavy, kdy je v důsledku nevyvinutí zubů jakkoli kvantitativně snížena počet zubů té které dentice, a rozlišuje se pak hypodontie parciální a totální, a opět jindy se mluví o parciální a totální anodontii. Woelfel a Scheid (10) uvádějí, že některá z forem hypodontie se vyskytuje u 2,2–10,1 % dnešní populace, totální hypodontie (anodontie, totální anodontie) je však záležitostí vzácnou. Některé hypodontie (resp. anodontie) patří mezi hypodontie syndromové a jsou pak jedním z konstantních symptomů celé řady syndromů (např. ektodermálních dysplazií, jako je syndrom Christův-Siemensův-Touraineův, či genodermatóz, k nimž patří syndrom Schopův-Schultzův-Passargeův či syndrom Blochův-Sulzbergerův) (6,7), jiné hypodontie (anodontie) – jichž je většina – patří k hypodontiím nesyndromovým (6). Sdělení zabývající se paleopatologickými nálezy ageneze zubů existují, jsou však na rozdíl od početných klinických studií, které zpracovávají zajímavou problematiku hypodontie u současné populace, podstatně vzácnější (5,8).

V literatuře je udáváno, že u těžkých forem hypodontií (eventuálně při úplné anodontii) bývá přítomna porucha vývoje obličejového skeletu, častý je hypoplastický vývoj čelistí, včetně jejich alveolárního výběžku (1,2,3), při agenezi frontálních zubů je popisováno i chybění foramen incisivum (8). Rudimentální vývoj alveolárního výběžku u závažných forem hypodontie (či anodontie) dodává tváři postiženého dítěte „stařecký výraz“ (1). Na základě výsledků kranioskopického a kranio-metrického vyšetření lebky bezzubého „broumovského“ juvenilního jedince bylo shodně s citovanými literárními zdroji (1,2,3,8) konstatováno, že obličejový skelet lebky, obě její horní čelisti i tvrdé patro nesou známky hypoplastického vývoje (malé až velmi malé míry i indexy horního obličejce, maxily i tvrdého patra, „papírovitě“ tenká stěna alveolárního výběžku, chybění klenby tvrdého patra, ageneze foramen incisivum). Při zvažování dvou možných etiologických příčin broumovského nálezu (anodontie versus předčasná ztráta zubů) se – vzhledem k nálezu výrazných známek hypoplazie obličejového skeletu – vychyluje „miska vah“ výrazně právě ve prospěch anodontie.

## Závěr

Výsledky kranioskopického a kranio-metrického vyšetření bezzubé lebky juvenilního jedince z broumovské kostnice s nálezem hypoplazie skeletu horního obličejce, horních čelistí i tvrdého patra nasvědčují tomu, že nepřítomnost trvalých zubů je projevem anodontie, nikoli intravitální ztráty zubů.

## Literatura

1. Bondarets NV. The structure of facial skeleton in children and adolescent with multiple anodontia. Stomatologiiia (Mosk) 1990;69:72–5.
2. Bondarets NV, Jones RM, McDonald F. Analysis of facial growth in subjects with syndromic ectodermal dysplasia: a longitudinal analysis. Orthod Craniofac Res 2002;5:71–84.
3. Enacer A, Giray B, Pehlivanoglu M, Iplikoglu H. Facemask therapy with rigid anchorage in a patient with maxillary hypoplasia and severe oligodontia. Am J Orthodont Dentofacial Orthop 2003;123:571–7.
4. Mostowska A, Kobiela A, Biedziak B, Trzeciak WH. Novel mutation in the paired box sequence of PAX9 gene in a sporadic form of oligodontia. Eur J Oral Sci 2003;111:272–6.
5. Nelsen K, Tayles N, Domett K. Missing lateral incisors in Iron Age South-East Asians as possible indicators of dental agenesis. Arch Oral Biol 2001;46:963–71.
6. Pannu K, Singh BD. Ectodermal dysplasia with total anodontia: rehabilitation of a seven year old child. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2002;20:114–7.
7. Proffit WR, Fields HW jr, Ackerman JL, Bailey LTJ, Tulloch JFC. Contemporary orthodontics. St. Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Naples, New York, Philadelphia, Portland, London, Madrid, Mexico City, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, Wiesbaden: 2000:742.
8. Sejrsen B, Kjaer I, Jakobsen J. Agenesis of permanent incisors in a mediaeval maxilla and mandible: aetiological aspects. Eur J Oral Sci 1995;103:65–9.
9. Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2000;117:650–6.
10. Woelfel JB, Scheid RC. Dental anatomy: its relevance to dentistry. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:422.
11. Žižka J. Diagnostika syndromů a malformací. Galén, 1994:414.

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

## ANTIDEPRESIVA UŽÍVANÁ V PSYCHIATRII A V OSTATNÍCH MEDICÍNSKÝCH OBORECH

Antidepressiva jsou ordinována z mnoha terapeutických příčin, zahrnujících psychiatrická onemocnění, chronickou bolest, nespavost, odvykací léčbu kouření a dalších návykových stavů. Xerostomie, ortostatická hypotenze a kardiotoxicita jsou popisovanými signifikantními vedlejšími účinky provázejícími řadu antidepressiv, ale mohou být i výsledkem interakce s jinými léčivými. Pacient užívající antidepressiva má sníženou salivaci a mění se i viskozita sliny. Chronická suchost v ústech má za následek změny ústní sliznice, zvýšenou kazivost chrupu, změnu mikrobiálního osídlení ústní dutiny (kandidóza), částečnou ztrátu chuti, onemocnění parodontu, polykací obtíže a problémy s adhezí totálních náhrad. Kardiovaskulární komplikace spočívají v ortostatické hypotenzi a v 10–30 % je nebezpečí srdeční synkopy, pádu a zranění. Neznámé nejsou ani komplikace antidepressiv a lokálních anestetik s vazokonstrikční přísadou. Autoři analyzovali u 1800 nemocných vedlejší účinky léků v závislosti na věku a pohlaví. 412 pacientů užívalo antidepressiva (MAOI, TCA, TetraCA, SSRi a atypická), 58 % z nich dva a více léků. Xerostomií trpělo 42 % a hypotenzi 32 % nemocných ze souboru s antidepressivy. V závěru svého zjištění doporučují autoři opatrnost, pečlivou anamnézu při ošetřování pacientů s antidepressivní medikací.

Keene JJ, Land MF. Antidepressant use in psychiatry and medicine (Importance for dental practice). JADA 2003;134:71–8.

*V. Bartáková*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(7–8):267–274

KLINICKO-PATOLOGICKÁ KONFERENCE 28. KVĚTNA 2003

### PERAKUTNÍ PRŮBĚH PLICNÍ TUBERKULÓZY VE VYSOKÉM VĚKU (PHTHISIS GALLOPANS)

*Zdeněk Nožička<sup>1</sup>, Dimitar Hadži Nikolov<sup>1</sup>, Vladimír Herout<sup>2</sup>, Josef Novotný<sup>3</sup>,  
Pavel Čermák<sup>4</sup>*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Fingerlandův ústav patologie<sup>1</sup>, Klinika gerontometabolická<sup>2</sup>, Klinika radiologická<sup>3</sup>, Ústav klinické mikrobiologie<sup>4</sup>

#### Souhrn klinických údajů

Muž, 93 roků

dne 31.12.2002 byl přijat na gerontometabolickou kliniku pro celkové zhoršení stavu, dehydrataci při omezeném perorálním příjmu a pokročilou povšechnou aterosklerózu. Od nemocného se nepodařilo odebrat osobní anamnézu. Dle dokumentace se nikdy s ničím neléčil. Na gerontometabolické klinice byl vyšetřen 2x ambulantně, a sice v dubnu roku 2001 a lednu roku 2002 se závěrem: arteriosclerosis cerebri. Žádné léky nebral. Před týdnem přestal chodit, poslední 4 dny nejedl ani nepil, kašle a dusí se při kašli. Stolicí měl 6x denně, hnědé barvy.

Objektivní nález při přijetí na kliniku:

Nemocný byl při vědomí, užitečný slovní kontakt však nešlo navázat pro nespolupráci. Pacient byl bez klidové dušnosti, ale s viditelnou cyanózou. Nebyl ikterický, v popředí nálezu byla dehydratace se sníženým turgorem kožním, oschlým jazykem a nezvýšenou náplní krčních žil. Na plicích bylo sklípkové dýchání s prodlouženým expiriem a bilaterálně s vrzoty a piskoty. Vlhké fenomény nebyly přítomny. Dolní končetiny byly bez otoků a známek zánětu, kůže mramorovaná, pulzace na periférii nehmatné, na nehtech nohou onychomykóza.

TK 120/80 mmHg, tep 120/min., počet dechů 18/min., teplota 35,1 °C.

Laboratorní výsledky při přijetí:

FW 20/43

Hb 167 g/l; Ery 5,73 x 10<sup>12</sup>/l; Hmtk 0,478; objem ery 83,6 fl, trombocyty 254 x 10<sup>9</sup>/l; leukocyty 16,78 x 10<sup>9</sup>/l (tyče 0,10; segmenty 0,81; lymfo 0,09)

Urea 38,1 mmol/l; kreatinin 355 μmol/l; urikemie 678 μmol/l; Na 151 mmol/l; K 4,2 mmol/l;

Cl 104 mmol/l; Ca 2,16 mmol/l; P 2,20 mmol/l; bilirubin 26 μmol/l; ALT 0,86 μkat/l;

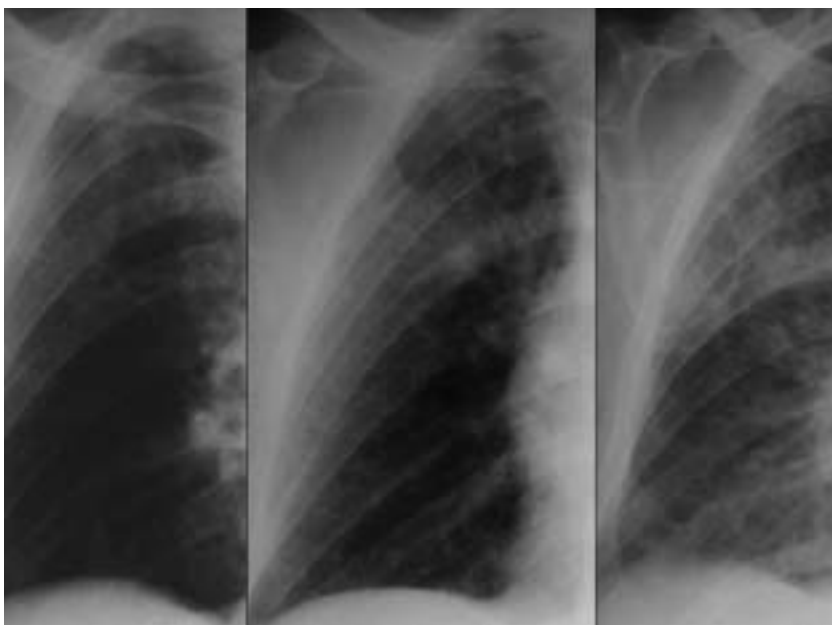
AST 1,18  $\mu$ kat/l; ALP 3,73  $\mu$ kat/l; CK 0,81  $\mu$ kat/l; amyláza 1,27  $\mu$ kat/l; celková bílkovina 72,6 g/l; CRP 284 mg/l.

RTG hrudníku: 31.12.2002 – nepopsána zřejmá infiltrace (pouze sklerotické kalcifikace v oblouku aorty a spondylotické změny Th páteře).

13.1.2003 – bronchopneumonie parahilárně vlevo, nelze vyloučit zánětlivé změny i vpravo. Difúzní výpotek vpravo. Na snímcích pořízených v mezidobí (3. den a 7. den) mezi prvním a posledním snímkem je vidět postupný nárůst infiltrace (obr. 1 a,b,c).

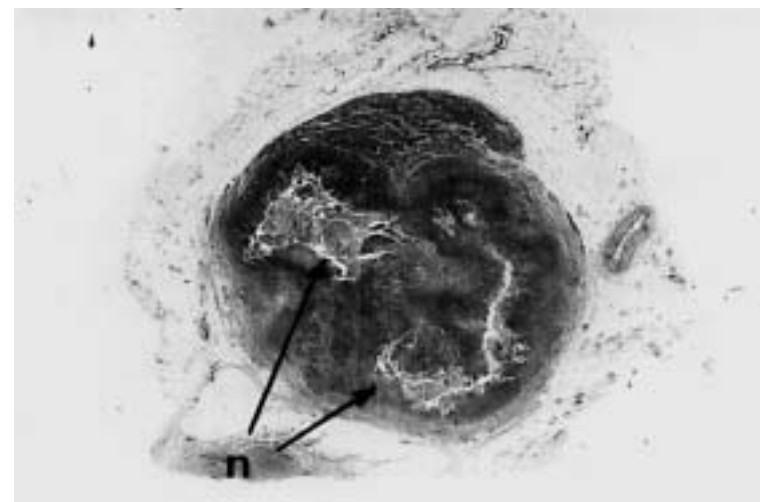
### Průběh

Po přijetí nemocný zakanylován a byla zahájena infuzní terapie. Pro dehydrataci kromě klinického objektivního nálezu svědčily i laboratorní nálezy hemokoncentrace a vysoké urey. Vzhledem k laboratorním známkám zánětu a poslechovému nálezu na plicích zahájena infuzní terapie a podávání antibiotik (Augmentin). Z výtěru laryngu byl

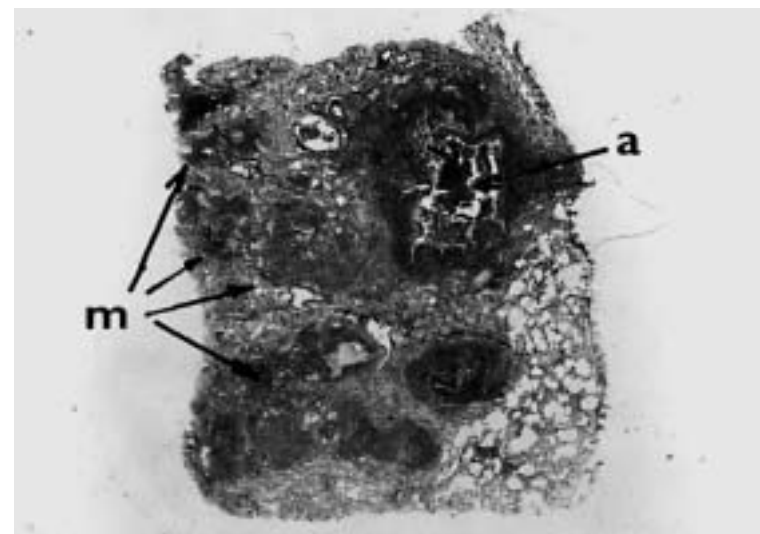


**Obr. 1:** Časový sled rtg nálezů v pravém plicním poli.

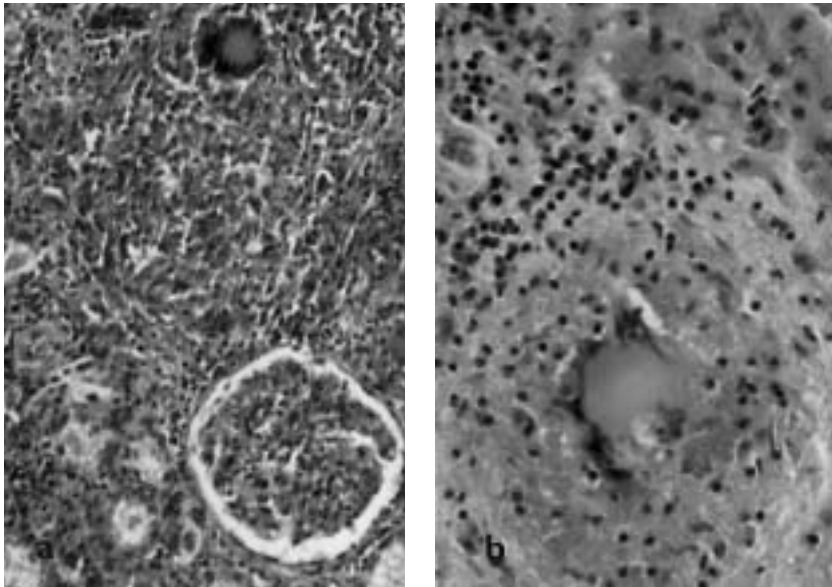
- a) nález v den přijetí 31.12.: parenchym plicní bez viditelné infiltrace
- b) třetí den hospitalizace 3.1.: incipientní náznaky drobnoložiskové infiltrace
- c) sedmý den 7.1.: hrubě ložiskové infiltrace nad celým hemitoraxem vpravo, v hilu zvětšená uzliny



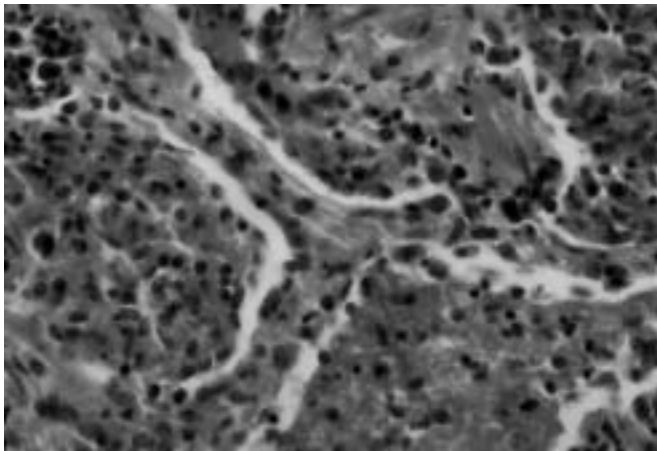
**Obr. 2:** Kaseózoalikvativní tuberkulóza (n) mízní uzliny z krku (HEos; zvětš. 5x).



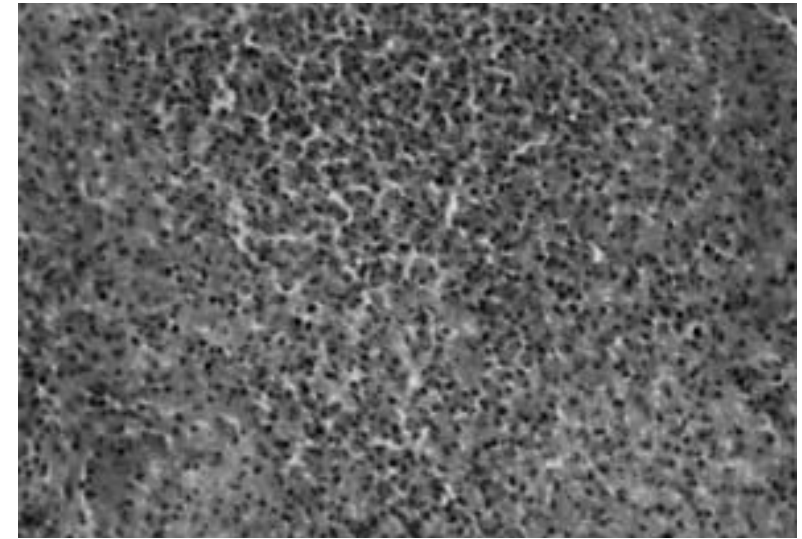
**Obr. 3:** Tuberkulózní postižení plic s projevy aspirační diseminace acinózní (a), i hematogenní diseminace miliární (m) (HEos; zvětš. 4x).



**Obr. 4:** Langhansovy mnohojaderné buňky v miliárních tuberkulózních uzlicích ledvin (a) a jater (b) (HEOs; zvětš. 60x).



**Obr. 5:** Časná fáze tuberkulózní pneumonie aspiračního původu s exsudací do alveolů, ale s dosud zachovanými interalveolárními septy (HEOs; zvětš. 60x).



**Obr. 6:** Pokročilá léze v ložisku tuberkulózní pneumonie s kompletně rozrušenou tkáňovou strukturou (HEOs; zvětš. 30x)

zachycen pozitivní mikrobiologický nález (*Klebsiella pneumoniae*). V průběhu hospitalizace převažuje spíše nález chropů oboustranně a stav je hodnocen jako v. s. bronchopneumonie. Pomýšleno na specifickou etiologii, a proto odeslány vzorky na kultivaci na BK a také na PCR BK. Pro celkový těžký stav a pokročilý věk nemocného bylo rozhodnuto o bazální terapii. Po obdržení pozitivního výsledku PCR BK a zhotovení kontrolního RTG snímku přizváno plicní konzilium. Konziliář se domníval, že vzhledem k rychlé progresi bronchopneumonie je specifická etiologie méně pravděpodobná a doporučuje izolaci nemocného až po opakovaném pozitivním výsledku PCR BK nebo pozitivní specifické kultivaci. Byla provedena série odběrů BK včetně mikroskopického vyšetření. Další den (14. ledna 2003) nemocný po dvoutýdenní hospitalizaci umírá. Kromě plicního nálezu se u nemocného v průběhu hospitalizace rozvíjely též známky ischemie na pravé dolní končetině, které pro těžký stav nemocného a bezvýchlednost jakéhokoliv řešení nebyly dále diagnosticky upřesňovány.

#### Klinická diagnóza - souhrn

- Oboustranná bronchopneumonie
- Susp. TBC - pozitivní PCR na BK 1x, negativní mikroskopie na BK
- Dehydratace, zhoršení celkového stavu, narušený perorální příjem, dyspeptický syndrom horního typu při přijetí

- Ischemická choroba tepen dolních končetin – nastupující ischemické postižení prstů pravé dolní končetiny
- Pověšná ateroskleróza
- Inkontinence moči a stolice

### Patologicko-anatomický náález

Tělo 93letého muže, výšky 155 cm a váhy 57 kg. Kožní povrch neporušený, jen prsty a pata pravé dolní končetiny jsou fialové barvy.

Mozek váhy 930 g s dilatovanými postranními komorami, ale bez ložiskových změn. Na bazálních arteriích mozkových arteriosklerotické změny II. stupně. V dutině hrudní oboustranně čirý výpotek, vpravo 900 ml, vlevo 650 ml. Srdce bez nápadných změn, pouze koronární tepny jeví arteriosklerotické změny II. stupně. Na aortě arterioskleróza III. stupně.

Pravá plic (610 g) je nevzdušná, pleura jemná, lesklá, na řezu tkáň plicní kondenzovaná. Dále v parenchymu zastížena mnohočetná bělavá ložiska o průměru do 5 mm. Ve středním laloku byla cystická dutina o průměru 15 mm. Sliznice bronchů je bledá. Plicní řečiště je bez embolizací. Hilové uzliny plicní jeví pouze antrakózu, jinak nezměněny. Plice levá (450 g) – tkáň plicní je místy kondenzovaná s drobnými bělavými uzlíky o průměru ne větším než 3 mm. Hilové uzliny plicní kromě antrakózy nezměněny. V žaludku bylo několik drobných erozí průměru do 4 mm. V tlustém střevu zastížena krev množstvím asi 400 ml. V colon transversum je sliznice v délce asi 120 mm ztlustělá – jde o plošný tubovilózní adenom. V rektu zastížena slizniční vřed průměru 14 mm. Ve žlučníku kámen průměru 13 mm. Játra jinak bez nálezu. Portální uzliny mají průměr do 8 mm, jsou však rozpadlé, vyplněné patologickým obsahem sýrovitého charakteru. V obou ledvinách byla zastížena solitární korová cysta a v močovém měchýři tři kameny do průměru 25 mm. Z dalších uzlin byly rozpadem postiženy uzliny krční a paraaortální. Histologicky v plicní tkáni byla kromě ložisek acinonodózní tuberkulózy zastížena i miliární diseminace. Ta je patrná také v jaterním parenchymu, dále v ledvinách a ve slezině. Acidorezistentní tyčky se podařilo najít v nátěrech z uzlin paraaortálních a krčních, nalezeny byly také v nátěrech z ložiska acinonodózní plicní tuberkulózy. Vřed v rektu měl histologicky nespecifický charakter.

### Patologicko-anatomická diagnóza

- I. Tuberkulóza  
Pověšná arterioskleróza II. a III. stupně
- II. Kaseózní tuberkulózní lymfadenopatie krčních, portálních a paraaortálních lymfatických uzlin  
Oboustranná acinonodózní tuberkulózní pneumonie  
Generalizovaná miliární tuberkulóza (plic, játra, slezina, ledviny)  
Oboustranný hydrotorax (vpravo 900 ml, vlevo 650 ml)  
Vakovitá bronchiektázie středního laloku pravé plic průměru 15 mm

- Erozivní gastritida
- Krvácení do zažívacího traktu (400 ml krve)
- Rektální vřed průměru 14 mm
- Gangréna prstů a paty pravé dolní končetiny

### III. Respirační selhání

- IV. Chronický vezikulární emfyzém plic  
Hydrocefalus e vacuo (mozek 930 g)  
Cholecystolitiáza (kámen do průměru 13 mm)  
Plošný tubovilózní adenom délky 120 mm v colon transversum  
Oboustranné korové cysty ledvin do průměru 30 mm

### Diskuse

Mykobakteriální infekce provázejí člověka prokazatelně již od starověku. U egyptských mumii byly nalezeny odpovídající tkáňové změny a přítomnost genu mycobacteria tuberculosis. V rozvojových zemích je v současnosti tuberkulóza rozšířena pandemicky; ale i v civilizovaných zemích představuje při prevalenci 9,6 na 100 000 obyvatel důležitý sociálně zdravotní problém vyžadující trvalé úsilí zdravotníků, aby se epidemiologicky situace nevymkla kontrole.

Od dob Kochových je pozitivní diagnóza tuberkulózy vázána na průkaz původce v postižené tkáni nebo sputu, tedy průkaz přítomnosti acidorezistentních tyček. Tento bakteriologický průkaz má výhodu, že skýtá výsledek do několika minut. Na druhé straně možnost acidorezistentní tyčky nalézt je závislá na množství tyček ve tkáni přítomných, tj. alespoň 100 000 exemplářů na 1 kubický milimetr.

Původce onemocnění je členem početného rodu o téměř 80 druzích. Protože chorobné projevy jimi vyvolané jsou jen málo navzájem odlišné, spočívá bližší zařazení případů tuberkulózních onemocnění na diagnostice bakteriologické.

Jen některá mykobakteria jsou jednoznačně patogenní pro člověka (Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Mycobacterium bovis), oportunními patogeny jsou Mycobacterium kansasii, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare a Mycobacterium fortuitum.

Diagnostika druhové příslušnosti si vyžaduje použití kultivačních metod, které vzhledem k pomnožení tyček dovolují provést i kvasné zkoušky, eventuálně další identifikační metody. Společnou nevýhodou je dlouhé (šestitýdenní) čekání na výsledek. Urychlení (výsledek za 3 týdny) přinesly metody genetické (hybridizační a amplifikační).

Praktická instrukce pro aplikaci molekulárně genetických metod vyčleňuje z obsáhlého rodu mykobakterií skupinu „Mycobacterium tuberculosis komplex“, jež zahrnuje jen Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium BCG a dvě méně obvyklá mykobakteria, takže náález pozitivních znaků pro tuto skupinu prakticky potvrzuje diagnózu Mycobacteria tuberculosis.

Náš pacient byl opakovaně mikrobiologicky vyšetřován. Sputum z 8.1.2003 bylo mikroskopicky negativní, kultivace na pevných půdách pozitivní po 6 týdnech kultivace,



PCR na *Mycobacterium* TBC komplex byla pozitivní. Další dvě sputa z 9.1.2003 byla mikroskopicky negativní, kultivačně v MGIT 960 a na pevných půdách pozitivní, PCR nebylo provedeno. Dvě sputa ze 13.1.2003 byla opět mikroskopicky negativní, kultivačně pozitivní.

Mikroskopicky byly acidorezistentní tyčky nalezeny až v pitevním materiálu z plic a mízních uzlin.

Rozhodujícím poučením z daného případu byla rychlost, s jakou se rozvíjela infiltrace plicní tkáně. Překotnost rozvoje byla taková, že zaháněla podezření na tuberkulózu, i přes jeden časný pozitivní výsledek molekulárně genetického vyšetření. Naše pozorování znovu podtrhuje mnohokrát osvědčenou zkušenost, že většina pitvaných případů tuberkulózy pochází od pacientů zemědělských ve vysokém pozdním věku. Z hlediska dynamiky procesu se podle stupně pokročilosti změn domníváme, že šlo o reaktivaci staré uzlinové tuberkulózy s následným rozsevem miliárním a v závěru i se šířením bronchogenním.

### Literatura

Atlas of Nontumor Pathology, First Series, Fascicle 2  
Travis WD et al. Non-neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract  
American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 2002:579-87.

*Prof. MUDr. Zdeněk Nožička, Dr.Sc.,  
Univerzita Karlova v Praze,  
Lékařská fakulta v Hradci Králové,  
Fingerlandův ústav patologie,  
500 05 Hradec Králové.*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(7-8):275-281

ZE ŽIVOTA FAKULTY

## K HISTORII RESEKČÍ PARENCHYMATÓZNÍCH ORGÁNŮ

*Zbyněk Voboril*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Chirurgická klinika

**Summary: Some historie notes to the resection of parenchymatous organs.**

Development of resection surgery of parenchymatous organs started in thirtieth and fortieth years of the last century. The first performed operation was a lung resection followed by liver, kidney and finally spleen resections. The Hradec Králové Surgical School significantly contributed to the development of the resection surgery in three from four of these parenchymatous organs, i.e. lung, kidney and spleen.

---

**Key words:** Parenchymatous organs; Resection

---

**Souhrn:** Chirurgie parenchymatózních orgánů se začala rozvíjet ve 30. a 40. letech 20. století, a to postupně. Nejdříve resekce plic, poté resekce jater a ledvin, naposledy sleziny. K rozvoji resekční chirurgie u tří ze čtyř velkých parenchymatózních orgánů (plíce, ledviny, slezina) přispěla významnou měrou královéhradecká chirurgická škola.

Chirurgie se dostávala na univerzitní půdu postupně, až ve druhé polovině 18. století, u nás to bylo na sklonku vlády Marie Terezie, v období vlády Josefa II. a jeho nástupce Leopolda II. V první polovině 19. století docházelo k pozvolnému rozvoji lékařského vědeckého bádání. Ve 40. a 50. letech 19. století publikovali svá stěžejní díla velikáni novodobé medicíny, profesori Purkyně, Rokitský, Virchow a další, a položili tak pevné základy rozvoji klinických disciplín. Druhá polovina 19. století je charakterizována postupným rozmachem moderní chirurgie - v roce 1879 zveřejňuje v Paříži prof. Péan operační techniku resekce pyloru, prof. Rydiger v Lembergu - Lvově a profesor von Mikulicz ve Wroclavi - Breslau vypracovávají nové chirurgické postupy při operacích GIT. V roce 1881 prof. Theodor Billroth provádí a publikuje svoji techniku žaludeční resekce, která od této doby bude spojována s jeho jménem (Billroth I). Žaludeční resekci, později nazývanou jako Billroth II, provedl v roce 1885, a to ve dvou dobách - u značně vyčerpaného nemocného s dekompenzovanou pylorostenózou založil nejprve gastro-

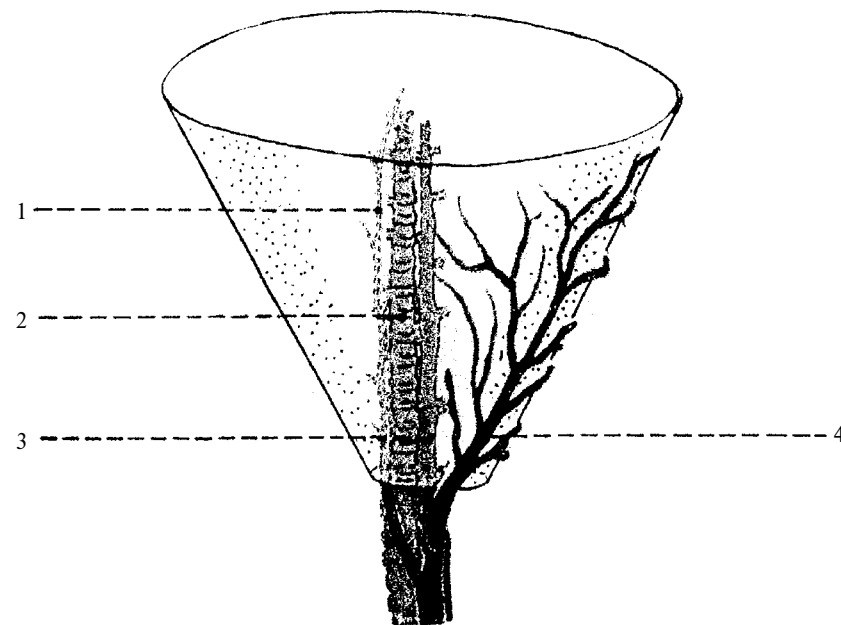
enteroanastomózu a teprve ve druhé době, po zlepšení stavu pacienta, odstranil část žaludku i s nádorem pod spojku a slepě uzavřel pahýl duodena (1).

Zavedení nových operačních postupů bylo umožněno díky dalším velkým objevům: objevu principu antiseptiky a později asepse a dále objevu celkové anestezie éterem, který byl učiněn v r. 1846 ve Spojených státech Jacksonem a Mortonem. Objev éterové anestezie se rychle přenesl na druhý břeh Atlantiku. Na starém kontinentu a v našem soustátí byla poprvé éterová anestezie provedena již za rok poté, v roce 1847, vzdělaným mnichem a ranhojičem Celestýnem Opitzem v nemocnici Na Františku v Praze. Koncem 19. století byly v našich zemích na vysoké úrovni prováděny již operace kýl, resekce a anastomózy na GIT, apendektomie, cholecystektomie, nefrektomie, kostní operace. Všechny v této době známé a prováděné operace shrnul a publikoval v knize Atlas und Grundriss der chirurgischen Operationslehre v roce 1897 docent, pozdější profesor Vědeňské univerzity Otto Zuckerkandl. Knižka formátu A5 o 400 stranách obsahuje celé chirurgické umění té doby, nalézáme v ní i dnes běžně prováděné operace, jako je axiální Maydlova kolostomie. Překvapivě však v ní nalézáme operace, o kterých si často myslíme, že jsou objevem až doby poslední, jako je např. bezstehové spojení střevních konců pomocí speciálního aparátu. O chirurgii parenchymatózních orgánů však zde nenalézáme nic.

Na počátku 20. století počet prováděných chirurgických výkonů rychle narůstal. V letech 1912–1914 vyšlo první vydání známého díla: Bier, Braun a Kümmel Chirurgische Operationslehre. O chirurgii parenchymatózních orgánů však zde rovněž nic nenajdeme. Teprve 6. vydání z let 1933–1934, které tvoří celkem 3 velké svazky formátu A4, obsahuje již výkony na velkých parenchymatózních orgánech, moderní resekční chirurgii zde však rovněž nenalézáme.

Chirurgie parenchymatózních orgánů se začala rozvíjet po dlouhých letech svízelného tápání teprve ve 30. a 40. letech 20. století, a to postupně – nejdříve chirurgie plic, poté chirurgie jater a ledvin a zcela naposledy chirurgie sleziny.

Zlepšená perioperační péče, dokonalejší anestezie, lepší technické vybavení umožnily operovat bez chvatu, přesněji, anatomicky a fyziologicky. V oblasti plicní chirurgie byly nejdříve vypracovány techniky pneumektomie a lobektomie (Crafoord 1937) a postupně i segmentární resekce (Churchill a Belsey 1939). Mezi průkopníky hrudní a plicní chirurgie u nás patřili profesor Diviš a docent Procházka. Docent a později profesor Jaroslav Procházka, žák a nástupce akademika Jana Bedrny, byl v úzkém kontaktu s královéhradeckým anatomem, docentem a pozdějším profesorem Janem Hromadou. Oba pánové se často stýkali na anatomickém ústavu nebo na chirurgické klinice. Genius loci těchto míst umocňoval blahodárnou výměnu představ a názorů a výsledkem byly nové anatomické poznatky a nové chirurgické postupy. V roce 1954 vydává docent Procházka svoji monografii Resekce plic, dílo vysoké vědecké a pedagogické úrovně, které shrnuje všechny moderní poznatky o anatomii a chirurgii tohoto orgánu (2). Monografie seznamuje s anatomickým uspořádáním plic, vysvětluje tehdy nový pojem bronchoalveolárního plicního segmentu. Na podkladě těchto znalostí potom profesor Hromada tvoří svoji definici segmentu vnitřního orgánu, která rychle obletěla svět a je stále užívána: Segment vnitřního orgánu tvoří takový jeho úsek, který má své vlastní cévní zásobení, tvoří samostatnou funkční jednotku a je možné ho odstranit bez nebezpečí poškození



**Obr. 1:** Plicní segment – převzato z Procházka J. Resekce plic, 1954.

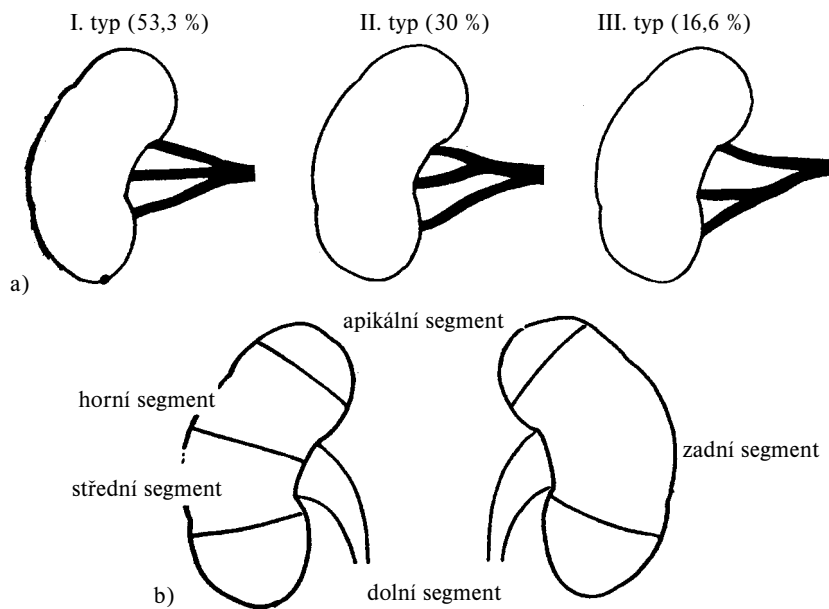
1 – centrální větev segment. žíly, 2 – průduška, 3 – tepna (větev plicnice), 4 – interseg. žíla

ostatních částí orgánu. Procházka monografie se stala vyhledávanou učebnicí plicní chirurgie a je stále aktuální. Obsahuje detailní popis všech výkonů, které se dosud na plicích provádějí.

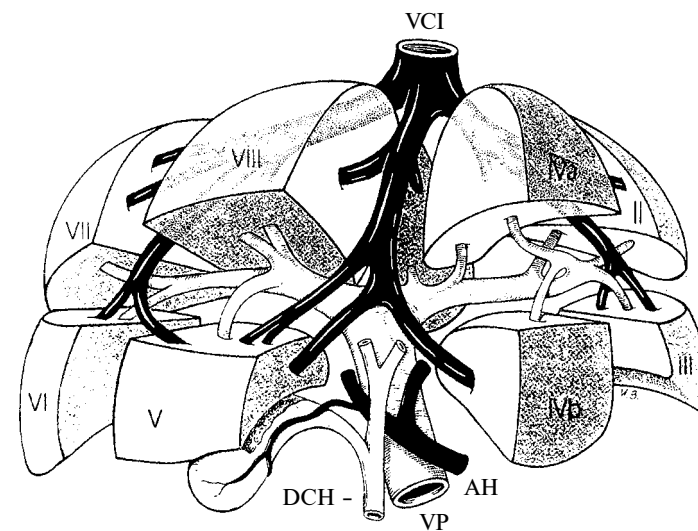
Padesátá léta minulého století znamenají rozvoj chirurgie i dalšího parenchymatózního orgánu – ledvin. Předpokladem resekční chirurgie tohoto orgánu byly přesné anatomické znalosti o ledvině, o jejím uspořádání a cévním zásobení. Postupně bylo různými autory zjištěno, že i ledviny, podobně jako plice, mají segmentární uspořádání. Graves (3) prokázal poměrně konstantní poměry při tepenném zásobení jednotlivých okřsků ledviny. Na základě tepenného zásobení nalézá tento autor v parenchymu ledviny 5 základních segmentů, každý z nich je zásoben jednou z hlavních hilových tepenných větví. Segmenty jsou přesně ohraničeny, jejich arterie jsou konečné, bez větších anastomóz. Těmito tepenným segmentům, jak ukázali další autoři, však ne zcela odpovídá odvodný systém ledviny a průběh žil, které mohou mít četné anastomózy. Přesto však poznatky o tepenných ledvinných segmentech umožnily rozvoj resekční chirurgie tohoto orgánu.

Na rozvoji resekční chirurgie ledvin má významný podíl další královéhradecký autor, pozdější profesor Jozef Šváb, který jako svoji kandidátskou disertaci předložil v roce 1958 práci *Parciálne resekcie obličiek* (4). Ukázal, že mezi segmenty jsou avaskulární linie a že pro orientaci o správné volbě místa resekce dobře slouží i renkulizační rýhy, které jsou u dospělých osob zachovány až v 80 % případů. Na podkladě těchto znalostí je možné provádět resekce jednotlivých částí ledviny s příslušnou částí kalichopánvičkového systému, a to při maligních i benigních onemocněních ledviny (4). Po experimentálních operacích na zvířatech uvedl Šváb segmentální resekce ledviny i do humánní klinické praxe.

V padesátých letech minulého století byly položeny základy pro moderní resekční chirurgii i dalšího orgánu – jater. V roce 1954 publikoval Couinaud práci, ve které ukázal, že podle anatomického průběhu Glissonovy triády je možné v játrech identifikovat nejenom dva základní laloky, ale i menší úseky, segmenty (5). Do jisté míry navázal na některé starší práce, např. na práci Cantlieho *On a new arrangement of the right and left lobes of the liver* z roku 1898, ve které tento autor ukázal, že čára oddělující od sebe pravý a levý lalok jaterní není totožná s popisnou hranicí mezi pravým a levým lalokem, ale že probíhá od lůžka žlučníku po konvexitě jater k dolní duté žíle. Tato čára je označována jako Cantlieho linea principalis.



**Obr. 2:** Základní typy větvení a. renalis (a), ledvinné segmenty podle Gravesa (b). Převzato z Šváb J. *Parciálne resekcie obličiek*, 1958.



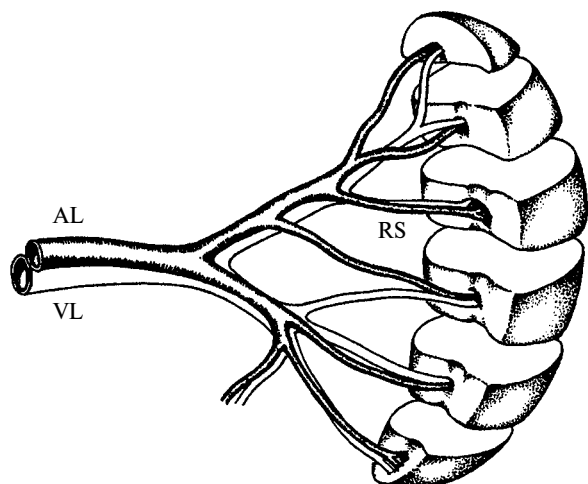
**Obr. 3:** Jaterní segmenty podle Couinauda. VCI = v. cava inf., DCH = choledochus, VP = v. portae, AH = a. hepatica. Převzato z Röher HD. *Viszeral Chirurgie*, 1998.

Bylo prokázáno, že podle průběhu Glissonovy triády a jaterních žil lze v játrech identifikovat dva laloky a celkem 4 segmenty. V levém laloku mediální a laterální segment, v pravém přední a zadní segment. Každý z nich se dále dělí na dva subsegmenty, které však Couinaud označuje jako segmenty. Podle Couinauda známe tedy celkem 8 jaterních segmentů, které se označují čísly I. až VIII. Toto Couinaudovo dělení jater na 8 segmentů, i když anatomicky jde správně o subsegmenty, jaterní chirurgie převzala a využívá jej.

Na základě uvedených anatomických poznatků se na játrech provádějí jaterní lobektomie nebo rozšířené lobektomie, eventuálně resekce jednotlivých segmentů.

Naposled, zcela v nedávné době, byla vypracována technika segmentárních resekcí na slezině. Slezina, orgán plný záhad – Galénův *Organon mysterii plenum* – bývá poraněna ve 30–40 % případů tupých poranění břicha.

Na konci 19. a na počátku 20. století byly ruptury sleziny ošetřovány konzervativně – téměř se 100% úmrtností. Pozdější pokusy sešít poraněný orgán se však nedařily, byly nutné revize pro opakovaná krvácení. Sutura sleziny byla porovnávána s marnou snahou sešít hroudou tvarohu. Nakonec na přelomu 20. a 30. let minulého století převládl názor Baileyho, že nejlepším způsobem ošetření poraněné sleziny je splenektomie. A tak sleziny poraněné úrazem nebo iatrogeně byly od té doby celosvětově standardně odstraňovány. Bylo tomu tak do zcela nedávné doby. Ještě v roce 1976 píše významný maďarský chirurg Littmann: „mit der verletzten Milz befasst wir uns entweder überhaupt nicht oder wir nehmen sie heraus: tertium non datur“.



**Obr. 4:** Segmentární uspořádání lidské sleziny. AL = a. lienalis, VL = v. lienalis, RS = rr. segmentales. Převzato z Vobořil Z., Chirurg, 1982.

Se vzrůstajícím počtem odstraněných slezin se však začala objevovat i otázka možných následků po splenektomii. Někteří autoři poukazovali na zvýšený výskyt infekčních nemocí po odstranění sleziny. U nás to byli profesoři Petřivalský (1939) a Knobloch (1939,1940). Jejich práce však upadly v zapomnění. V roce 1952 uveřejnili King a Schumacher studii, ve které zjistili, že u 520 dětí, kterým byla provedena splenektomie pro hematologické onemocnění, se ve zvýšené míře objevovaly těžké infekce, které až v polovině případů končily smrtelně. Tyto infekce jsou v poslední době označovány jako OPSI, overwhelming postsplenectomy infection. Vyskytují se u 2-4 % osob po splenektomii a jejich letalita je 50-85%. Etiologickým agens těchto infekcí bývají opouzdřené mikroby, nejčastěji pneumokok. Po těchto zjištěních se ve světovém písemnictví objevily desítky souhlasných svědectví, které referovaly o výskytu vážných infekcí po splenektomii a doporučovaly zachránit každý cenný gram slezinné tkáně.

Požadavkem dne bylo vypracovat techniku slezinné resekce. O slezině se však tvrdilo, že žádné segmenty nemá. Také profesor von Herrath, který se slezině celý život věnoval a v německých anatomických kruzích byl označován jako Milzmann, byl přesvědčen, že ve slezině segmenty nejsou. Podrobnými anatomickými studiemi se nám však v Hradci Králové podařilo prokázat, že slezina je segmentárním orgánem, a že se skládá nejčastěji z 5 až 7 segmentů (6). Každý z nich může být odstraněn bez nebezpečí následného krvácení a bez nebezpečí poškození zbylých částí orgánu. Na královéhradecké chirurgické klinice jsme vypracovali a do chirurgické praxe zavedli techniku slezinných resekcí. Scintigrafická vyšetření po slezinné resekci potvrzují, že zbylá slezinná tkáň zůstává po resekci plně vitální. Hematologická i imunologická vyšetření rovněž potvrdila,

že ponechaná slezinná tkáň je plně funkční a poskytuje svému nositeli dobrou ochranu před postsplenektomickou infekcí. Královéhradecká technika segmentárních resekcí sleziny byly přijata mnohými pracovišti u nás i v zahraničí a je úspěšně prováděna.

### Závěr

K rozvoji resekčních chirurgických výkonů na parenchymatózních orgánech došlo relativně pozdě, až ve druhé polovině 20. století. Podmínkou resekcí byly přesné anatomické znalosti o těchto orgánech

K rozvoji resekční chirurgie u tří ze čtyř velkých parenchymatózních orgánů (plíce, ledviny, slezina) přispěla významnou měrou královéhradecká chirurgická škola.

Monografie profesora Procházky Plicní resekce zůstává stále aktuální vyhledávanou učebnicí plicní chirurgie.

### Literatura

1. Novák K. Theodor Billroth. Příbram: MSM, 1998.
  2. Procházka J. Resekce plic. Anatomie a technika. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1954.
  3. Graves FT. The Anatomy of the Intrarenal Arteries and its Application to the Segmental Resection of the Kidney. Brit J Urol 1954;42:132-41.
  4. Šváb J. Parciálne resekcie obličiek I., II. Disertační práce, Hradec Králové 1958.
  5. Couinaud C. Lobes et segments hépatiques, notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie. Presse Méd 1954;62:709-12.
  6. Vobořil Z. Segmentäre Resektion der verletzten Humanmilz. Chirurg 1982;53:692-6.
- Ostatní literatura u autora.

**Prof. MUDr. Zbyněk Vobořil, DrSc.,  
Rusek 106, 500 43 Hradec Králové.**

**SEZNAM PRACÍ  
UVEŘEJNĚNÝCH V LÉKAŘSKÝCH ZPRÁVÁCH LF UK  
V HRADCI KRÁLOVÉ, 2003;48(1-8)**

(abecedně podle prvního autora)

**Červinka P., Štásek J., Pleskot M., Malý J.**

Antiagregační léčba u ICHS - aktuální pohled, s. 167-171

**Dřížhal I., Baštecká D., Macek K.**

Polékové hyperplazie gingivy, s. 239-254

**Dufek Z., Vokurka J., Růžička J.**

Angina septica a sepsis post anginam, s. 255-259

**Duspivová D., Mokrý J.**

Plasticita kmenových buněk: aktuální poznatky, s. 3-10

**Duspivová D., Mokrý J., Karbanová J.**

Biologické vlastnosti kmenových buněk, s.153-154

**Dušek J., Král B., Gregor J., Bradna P., Štásek J., Hrnčář Z., Bis J.**

Syndrom Churga-Straussové - vzácné onemocnění s různorodým průběhem.  
Kasuistiky čtyř případů, s. 127-135

**Ettler K.**

Psoriáza: PUVA nebo PDT?, s. 181-185

**Fiala Z., Vyskočil A., Borská L.**

Program hodnocení toxického rizika směsí chemických látek, s. 207-209

**Fridrich J.**

Význam transezofageální echokardiografie v diagnostice infekční endokarditidy,  
s. 103-108

**Köhlerová R.**

Má 1,3-butadien a jeho metabolity karcinogenní a genotoxické účinky?, s. 109-117

**Köhlerová R.**

Vliv styrenu a styrenoxidu na živý organismus, jejich rozšíření v životním prostředí. *Metabolismus styrenu*, s. 173–180

**Křemová, Hanzálková Y., Král B.**

Anti-IgE protilátky – blízka alternativa v léčbě alergických onemocnění?, s. 93–101

**Lutonský M., Pellar D.**

Totální endoprotéza loketního kloubu: zkušenosti našeho pracoviště, s. 187–193

**Malý R., Pařízek P., Haman L., Tauchman M.**

Resynchronizační terapie u nemocného s těžkým chronickým srdečním selháním – využití biventrikulární kardiostimulace, s. 27–32

**Mazurová Y.**

Proliferační aktivita v subependymové vrstvě postranních mozkových komor je ovlivňována rozsahem neurotoxické léze striata, s. 155–156

**Mokřý J., Karbanová J., Duspivová D., Filip S., Österreicher J.**

Experimentální přístupy k ozřejmění plasticity tkáňové specifických kmenových buněk, s. 161–162

**Nožička Z., Nikolov D.H., Herout V., Novotný J., Čermák P.**

Perakutní průběh plicní tuberkulózy ve vysokém věku (phthisis gallopans), s. 267–274

**Pellar D., Lutonský M.**

Léčba pakloubů navikulární kosti karpu na našem pracovišti, s. 119–125

**Ponce M.F., Slezák R., Förstl M., Dršata J.**

Zoster oticus s netypickým klinickým obrazem – kasuistika, s. 145–151

**Pospíšil I., Vobořil R.**

Poranění žlučových cest při cholecystektomii: jak snížit riziko výskytu těchto komplikací?, s. 19–25

**Pospíšilová B., Procházková O., Serbouti K.**

Paleopatologický nález bezzubých horních čelistí na lebce juvenilního jedince, s. 261–265

**Praus R., Pudíl R., Žák P., Novotný J., Žížka J., Vodňanský P., Postlová M., Hodač M.**

Diseminovaný ne Hodgkinský B lymfom postihující srdce – popis případu, s. 195–200

**Pudíl R., Mokřý J., Filip S.**

Současné možnosti a perspektivy užití progenitorových buněk v terapii onemocnění myokardu, s. 157–159

**Pudíl R., Gregor J., Tichý M., Malý J.**

Natriuretické peptidy a srdeční selhávání v klinické praxi, s. 221–229

**Ranná D.**

Profesionální onemocnění houslistky způsobené dlouhodobou nadměrnou jednostrannou zátěží horních končetin, s. 201–206

**Slezák R.**

Angina bullosa haemorrhagica, s. 137–144

**Šenkeříková M., Jüttnerová V.**

Perspektivy využití detekce telomer a telomerázy v klinické diagnostice, s. 231–237

**Šmejkalová J., Skalská H., Poláková K., Fialová D., Borská L.**

Vnímání rizika a míra zdravotního uvědomění u zaměstnanců různých profesí, s. 211–213

**Špásová I.**

Diagnostika a léčba mykobakterióz, s. 11–17

**Šteiner I., Gregor J., Malý J., Kohout A., Krajina A.**

Trombofilní stav při okultním karcinomu plic u 23letého muže, s. 33–45

**Tejral J., Šmejkalová J.**

Vybrané vláknité materiály v cytogenetickém obraze, s. 215

**Vobořil Z.**

Chirurgická klinika v Hradci Králové a její lékařská fakulta, s. 47–48

**Vobořil Z.**

Významné jubileum české a slovenské chirurgické obce, s. 49–50

**Vobořil Z.**

K historii resekci parenchymatózních orgánů, s. 275–281

VIII. hradecký internistický den 4.10.2002

Autoreferáty přednesených prací, s. 51–86

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2003;48(7-8)

**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 prosinci 2003



