

NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

Léčba pacientů s obtížně léčitelným astmatem (OLA) vyžaduje zkušenosti, individuální přístup, dostupnost náročnějších vyšetřovacích metod a dobrou mezioborovou spolupráci.

Mezi pacienty s těžkým perzistujícím astmatem lze identifikovat případy, které neodpovídají ani na maximální doporučenou léčbu. Tento typ můžeme označit jako astma obtížně kontrolovatelné – obtížně léčitelné. Odhaduje se, že pacienti s OLA představují jen 5 % všech pacientů s bronchiálním astmatem, avšak spotřebují až 50 % všech finančních prostředků a lidských zdrojů věnovaných boji s touto chorobou. Tito nemocní mají nízkou kvalitu života, jejich obtíže jsou trvalé, fyzická aktivita omezená a vyžadují častější hospitalizace a urgentní ošetřování; jsou ohroženi předčasným úmrtím. V přehledném článku dr. Sedlák rozebírá hlavní zásady péče o nemocné s OLA a podává základní informace o Národním centru pro těžké astma, str. 93.

Transoseální sutura ruptury čtyřhlavého stehenního svalu je bezpečná a efektivní metoda zaručující dobrý funkční pooperační výsledek.

Ruptura šlachy čtyřhlavého stehenního svalu je závažné poranění

znemožňující aktivní hybnost v kolenním kloubu a tím postihuje nosnou funkci dolní končetiny. Je to poranění nepříliš časté, které vzniká distrakčním mechanismem většinou v terénu degenerativně změněné šlachy u pacientů nad 40 let. Konečný funkční výsledek závisí na včasnosti ošetření ruptury (transoseální sutura), následně řízené rehabilitační péči a výskytu eventálních komplikací. Lékaři Prokeš a Urban z Ortopedické kliniky FN předkládají výsledky ošetření 6 pacientů s akutní rupturou, str. 103.

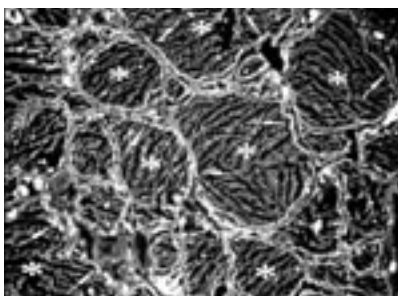


Transoseálními kanálky v patele vyvedené protahovací dráty

Průkaz autoprotilátek proti thyroglobulinu a thyreoperoxidáze metodou nepřímé imunofluorescence (NIF) je užitečné vyšetření potvrzující morfoloogicky předpokládanou imunologickou chorobu štítné žlázy.

Autoimunitní lymfocytární choroby štítné žlázy jsou zpravidla provázeny

přítomností autoprotilátek proti thyroglobulinu (koloidu štítné žlázy) a thyreoperoxidáze (epitelu štítné žlázy) v séru postižených osob. Hadži Nikolov z Fingerlandova ústavu patologie předkládá studii srovnávající výsledky NIF u případů Hashimotovy tyreoiditidy a fokální lymfocytární tyreoiditidy diagnostikovaných morfologicky (cytologie, histologie), str. 111.

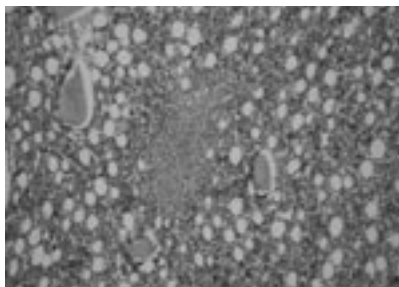


Průkaz protilátky proti koloidu štítné žlázy za pomoci konjugátu SwHu/FITC.

Obtížná diagnostika miliární tuberkulózy a aspergilové pneumonie u starší pacientky.

Na klinicko-patologické konferenci byl 14.12.2005 prezentován případ 81leté ženy s progredující chronickou renální insuficiencí a pneumonií s následnou respirační nedostatečností. Dr. Hájková a kol. shrnují klinický průběh případu, který i přes intenzivní péči a četná vyšetření moderními zobrazovacími metodami skončil fatálně. Sekční a histologické vyšetření ozřejmilo příčinu klinicky nejasného zhoršování stavu pacientky,

kteřá spočívala v miliární tuberkulóze a aspergilové pneumonii, str. 123.



Tuberkulózní uzlík s kaseózní nekrózou.

Významné životní jubileum profesora Vladimíra Paličky.

Medailónek věnovaný 60. narozeninám prof. Paličky, děkana Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a přednosta Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN, připravil jeho dlouholetý spolupracovník doc. Živný, str. 137.

Doc. MUDr. Antonín Hlava, CSc. oslavil 75. narozeniny.

Životní a pracovní osudy doc. Hlavy, průkopníka vaskulární intervenční radiologie a autora první koronární angioplastiky provedené v Hradci Králové, popisují ve svém sdělení jeho žáci a spolupracovníci prof. Eliáš a prof. Krajina, str. 141.

11. hradecký den s kardiologickou tematikou.

U příležitosti 60. výročí založení Lékařské fakulty v Hradci Králové se

dne 16. 11. 2005 konal 11. hradecký den s kardiologickou tematikou. Z tohoto semináře přinášíme soubor zajímavých abstraktů, str. 143.

Regionální hematologický seminář.

Dne 21. 4. 2006 proběhl pravidelný

regionální hematologický seminář v Horních Albericích. Letošní novinkou bylo vystoupení odborníků z jiných hematologických center, ale také blok kazuistik přednesených mladými lékaři. S úvodním komentářem doc. Dulíčka přinášíme abstrakty z prezentovaných sdělení, str. 169.

Jan Pazour, Jaroslav Mokřý
Stem cell therapy for demyelinating disorders

Rakesh V. Somanathan, Antonín Šimůnek
Evaluation of the success of β -tricalciumphosphate and deproteinized bovine bone in maxillary sinus augmentation using histomorphometry: A review

Chaitra Ramanathan, Zdeněk Hofman
Root resorption in relation to orthodontic tooth movement

Naciye Kurtul, Burcu Canter Arıkan
The effects of pesticide exposure on serum total sialic acid levels

Zülal Erbagci, A. Binnur Erbagci, Oya Köylüoğlu, A. Almıla Tuncel
Serum adenosine deaminase activity in monitoring disease activity and response to therapy in severe psoriasis

Mirko Žganjer, Božidar Župančič, Ljiljana Popović
A 5-year experience of a minimally invasive technique for correction of pectus excavatum in Croatia

Sylva Skálová, Štěpán Kutílek
Renal tubular impairment in children with idiopathic hypercalciuria

Gabriela Kunešová, Jiří Kassa
Comparison of effects of different antidotes on tabun-induced cognitive impairment in rats using water maze

Vladimír Maisnar, Miloš Tichý, Vít Řeháček, Vladimír Palička, Jaroslav Malý
Monoclonal gammopathies in a series of 1743 plasma donors

Emil Rudolf, Miroslav Červinka
Cytoskeletal changes in non-apoptotic cell death

Vladimír Lonský, Jiří Mandák, Jan Harrer, Martin Tuna, Petr Dvořák, Tomáš Dědek, Jan Dominik
Posttraumatic pneumopericardium: A sign of severe injury or radio-diagnostic rarity?

Abstracts from "The Tenth Scientific Conference of the Charles University, Faculty of Medicine and University Hospital" 24 January 2006, Hradec Králové

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

**DIAGNOSTIKA A LÉČBA OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉHO
ASTMATU**

Vratislav Sedlák¹, Bohuslav Král², Vladimír Koblížek¹, NCTA skupina³

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Plicní klinika¹, II. interní klinika², členové NCTA³ – Jan Chlumský, Dobromila Dušiková, Bohuslav Král, Vladimír Koblížek, Pavel Matuška, Vladimír Molnár, Kamil Palatka, Norbert Pauk, Patricie Popelková, Bohuslav Novotná, Vratislav Sedlák, Milan Teřl, Tomáš Vencálek

Summary: Diagnostic pitfalls and therapy of difficult-to-treat asthma.

Asthma is a chronic inflammatory disease associated with generalized variable airway obstruction and bronchial hyperreactivity. In a subset of severe asthma patients it is possible to recognize asthmatics with so called „difficult-to-control“ asthma. Their disease is associated with much more severe symptoms despite adequate therapy and co-morbidity and higher mortality. Therapy management of these patients is difficult and expensive. It requires clinical experiences, background of sophisticated diagnostic methods and individual approach. The three main key issues important for reaching better asthma control are: verification of asthma diagnosis, revealing of complicating asthma co-morbidities and checking over patient's compliance. This review article discusses the care management of difficult-to-control asthma patients including basic information about National Centre for Severe Asthma in Czech Republic.

Key words: Difficult-to-control asthma, Asthma co-morbidities, Alternative asthma therapy

Souhrn: Astma bronchiale je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, které je spojeno s jejich generalizovanou, variabilní obstrukcí a hyperreaktivitou různého stupně. Ve skupině těžkých astmatiků dle GINA lze najít nemocné s výraznějšími klinickými obtížemi, asociovanou komorbiditou a vyšší mortalitou – jejich astma lze označit jako obtížně léčitelné (OLA). Vedení léčby je u těchto nemocných nákladné a velmi obtížné, vyžaduje klinické zkušenosti, zázemí náročných vyšetřovacích metod a individu-

ální léčebný přístup. Ověření správnosti diagnózy astmatu, došetření přítomnosti možných komplikujících faktorů a kontrola spolupráce pacienta jsou klíčovými kroky na cestě vedoucí k dosažení lepší kontroly astmatu a zlepšení kvality života pacientů s obtížně léčitelným astmatem. Přehledný článek rozebírá hlavní zásady péče o nemocné s OLA a podává základní informace o Národním centru pro těžké astma.

Úvod

Astma bronchiale (AB) je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest (DC), které je spojeno s jejich generalizovanou, variabilní obstrukcí a hyperreaktivitou různého stupně. Mezi skupinou nemocných, jejichž astma lze označit jako těžké perzistující v souladu s platnou stratifikací tíže astmatu dle GINA, lze najít nemocné, jejichž obtíže jsou zvláště intenzivní. Tito pacienti jsou zpravidla léčeni velkými dávkami inhalačních a mnohdy i systémových kortikosteroidů, přesto s nedostatečnou odezvou na léčbu. Jejich astma lze označit jako „obtížně léčitelné“ (OLA). Odhaduje se, že pacienti s OLA představují jen asi 5 % všech pacientů s bronchiálním astmatem (2), avšak spotřebují až 50 % všech finančních prostředků a lidských zdrojů věnovaných boji s touto chorobou (1, 2). Tito nemocní mají nízkou kvalitu života. Jejich obtíže jsou trvalé, jejich fyzická aktivita omezená, vyžadují častější hospitalizace a urgentní ošetřování a jsou ohroženi předčasným úmrtím (7).

Nemocné s nedostatečnou odezvou na léčbu, která je správně indikována a pacientem užívána, je nutné včas rozpoznat a věnovat jim zvláštní péči.

Definice OLA

Nejtěžší forma astmatu – těžké perzistující astma – je podle GINA definováno každodenními příznaky astmatu, včetně nočních, častými exacerbacemi a omezením fyzických aktivit s FEV_1 pod 60 % náležitých hodnot a variabilitou PEF větší než 30 % (5). U značné části těchto pacientů lze za cenu kombinované protizánětlivé a bronchodilatační léčby dosáhnout minimalizace symptomů. Existuje však skupina nemocných s těžkým perzistujícím astmatem, kteří na maximální doporučenou léčbu dle GINA neodpovídají. Jejich astma lze označit za obtížně kontrolovatelné – obtížně léčitelné (OLA).

Výsledky morfologických, patofyziologických a klinických výzkumů posledních let prokázaly, že tyto nemocní se v některých charakteristikách (typ zánětlivé buněčné infiltrace, přítomnosti remodelačních změn dýchacích cest, abnormality metabolismu kortikosteroidů apod.) liší od pacientů dobře odpovídajících na antiastmatickou léčbu (3, 4). Vystala tedy potřeba identifikovat tyto případy mezi pacienty s těžkým perzistujícím astmatem a věnovat jim zvláštní pozornost. Americká hrudní společnost (10, Tab. 1) stanovila diagnostická kritéria pro tyto nejtěžší pacienty s OLA. Za diagnostické pro OLA se pokládá splnění dvou hlavních, nebo kombinace jednoho hlavního a dvou vedlejších klinických ukazatelů typických pro OLA. Z klinického hlediska je tato

Tab. 1: Kritéria obtížně léčitelného astmatu (OLA)*.

Hlavní kritéria:
1. Trvalá nebo téměř trvalá (více než 6 měsíců v roce) léčba systémovými kortikoidy
2. Nutnost léčby vysokými dávkami inhalačními kortikosteroidy (beclomethason > 1250 ug, budesonide > 1200 ug, fluticason > 1000 ug)
Vedlejší kritéria:
1. Nutnost další udržovací léčby kromě inhalačních kortikosteroidů (dlouhodobě působící beta-2-mimetika, teofylliny nebo antileukotrieny)
2. Každodenní nebo téměř každodenní užívání záchranné léčby beta-2 mimetiky
3. Trvající obstrukce dýchacích cest (FEV_1 <80 % normy a/nebo diurnální variabilita PEF > 20 %)
4. Jedno nebo více akutních ošetření lékařem pro zhoršení astmatu za rok
5. Více než 2 nárazy systémovými kortikoidy pro exacerbaci astmatu za rok
6. Rychlé zhoršení stavu po snížení dávky systémových či inhalačních kortikoidů o 25 %
7. Epizoda téměř fatálního astmatu v anamnéze

*Pro splnění definice OLA je třeba dosáhnout alespoň 1 hlavního a 2 vedlejších kritérií (dle 10)

definice dobře použitelná. Zahrnuje posouzení tíže symptomů astmatu, frekvenci exacerbací, závažnost bronchiální obstrukce a náročnost léčby. Aplikace této definice u konkrétního pacienta předpokládá, že byly vyloučeny jiné patologie, které by mohly být za bronchiální astma mylně považovány, že byly došetřeny možné komplikující faktory astmatu a že spolupráce pacienta s lékařem je kvalitní.

OLA lze slovně definovat jako nemožnost dosažení kontroly onemocnění při dodržování režimových opatření a řádné, minimálně šestiměsíční léčbě, jejíž součástí jsou vysoké dávky inhalačních GKS a/nebo systémové GKS.

Klinické projevy OLA

Klinicky se OLA může projevit různě – ať už každodenními symptomy astmatu, i přes adekvátní maximální léčbu s trvalou bronchiální obstrukcí bez diurnální variability, nebo náhlými, nepředvídatelnými epizodami fatálního zhoršení astmatu či velmi častými exacerbacemi vyžadující léčbu systémovými GKS. Jako OLA lze označit i nemocné s dobře kontrolovanými symptomy astmatu, avšak za cenu užívání vysokých dávek GKS s rizikem projevů jejich nežádoucích účinků (2).

Z hlediska odpovědi na léčbu kortikoidy lze nemocné s OLA rozdělit na kortikorezistentní a kortikodependentní. U kortikorezistentních astmatiků nevede ani vysoká dávka systémových kortikosteroidů k normalizaci ventilačních parametrů a kontrole symptomů astmatu. Tento stav je velmi vzácný (1:1000-10000 astmatiků). ATS stanovila arbitrární kritéria pro kortikorezistenci jako chybějící zlepšení ukazatele FEV_1 oproti počáteční hodnotě alespoň o 15 % po čtrnáctidenní perorální léčbě prednisolonem

v dávce 40 mg/den při zachované variabilitě PEF a odezvě FEV1 na podání bronchodilatancia (1). U kortikoiddependentních pacientů lze dosáhnout kontroly projevů astmatu a normalizace ventilačních parametrů, avšak za cenu podávání GKS ve vysokých dávkách (2), přičemž jejich snížení vede ke zhoršení kontroly astmatu.

Buněčné fenotypy OLA

Bronchiální astma je z patogenetického i morfologického hlediska heterogenním onemocněním (41). Existuje celá řada fenotypů AB, které jsou určovány přinejmenším věkem pacienta v době prvních příznaků, přítomností atopie, charakteristikami zánětu dýchacích cest a odpovědí na léčbu GKS (1). Moderním trendem je klasifikace a léčba astmatu podle typu zánětlivých buněk, které infiltrují dýchací cesty. Znalost typu převládající zánětlivé infiltrace sliznice dýchacích cest může pomoci při rozhodování o další léčbě. Například citlivost neutrofilů k léčbě kortikoidy je malá a podávání vysokých dávek GKS je u nemocných s převážně neutrofilním zánětem DC diskutabilní.

Byly popsány minimálně tři buněčné podtypy OLA s odlišnou odezvou na léčbu a odlišnými klinickými projevy. Rozdělení OLA do těchto jednotek a léčebnou odpověď lze poměrně snadno sledovat cytologickým vyšetřením indukovaného sputa.

Subtyp OLA s převahou eozinofilů, který nalézáme asi u poloviny nemocných, je charakterizován eozinofilní infiltrací sliznice dýchacích cest, která trvá i přes vysoké dávky inhalačních a systémových GKS. V těchto případech lze častěji nalézt ztlustělou bazální membránu respiračního epitelu a další známky proběhlé remodelace dýchacích cest. Klinicky je u astmatiků s eosinofilním zánětem DC přítomna vysoká variabilita vrcholové výdechové rychlosti (PEF), zvýšená tvorba cytokinů Th-2 buněčné odpovědi (IL-4, IL-13) a je sklon k rychlejšímu poklesu ventilačních parametrů.

Subtyp OLA s převahou neutrofilů lze charakterizovat převládající neutrofilní buněčnou infiltrací sliznice dýchacích cest, zastoupení eozinofilů v dýchacích cestách je zde minimální. Klinicky můžeme u těchto nemocných pozorovat trvalé omezení ventilačních parametrů při již fixované bronchiální obstrukci s výraznými každodenními symptomy, které vidáme u pacientů s chronickou bronchitidou. Bazální membrána respiračního epitelu nebývá, na rozdíl od eosinofilní formy OLA, ztlustělá. Proteolytické enzymy neutrofilů vedou k významnější redukci ventilačních parametrů. Je přítomná hyperplazie pohárkových buněk s nadprodukcí hlenu (4). Není jasné, zda je neutrofilní zánět následkem léčby GKS, které potlačily eozinofilní buněčnou složku zánětu a zpomalují apoptózu neutrofilů, nebo zda jde o primárně neutrofilní typ zánětu. Léčebná odpověď na GKS je v této skupině nemocných malá, přičemž mechanismus kortikoidrezistence není dosud plně vysvětlen.

Subtyp OLA se sníženou buněčností, či s nevyhraněnou buněčnou populací, kde je normální počet eosinofilů a neutrofilů nedosahují 65 % buněk, není fenotypově dosud blíže určen. Odhaduje se, že tento buněčný nález lze nalézt asi u jedné třetiny nemocných a může tvořit přechodový stupeň mezi eosinofilní a neutrofilní formou OLA. Předpokládá se, že většina zánětlivých změn je u těchto nemocných v segmentu malých dýchacích cest, mimo dosah vyšetření bronchoskopem či vyšetření indukovaného sputa,

kteřá poskytují představu o velkých dýchacích cestách (3). Klinicky dosud nebyl tento fenotyp jednoznačně definován.

Diagnostika obtížně léčitelného astmatu

Pro správné rozpoznání pacienta s OLA a pochopení příčin, které za komplikovaný průběh astmatu zodpovídají, je nutné několik základních opatření. Nejprve je třeba potvrdit správnost diagnózy bronchiálního astmatu. Existuje řada klinických situací a nemocí, které mohou astma imitovat. Je-li diagnóza astmatu jistá, pak je nutné kriticky posoudit kvalitu spolupráce pacienta s lékařem, zejména zda je navržena léčba (obzvláště inhalační) přesně a správně užívána a zda nemocný dodržuje režimová opatření (protialergická opatření apod.). Jde-li o nepochybného astmatika, který dobře spolupracuje s lékařem a správně užívá adekvátně doporučenou léčbu astmatu, a přesto se nepodařilo dosáhnout dobré kontroly astmatu, pak je třeba uvažovat o přidružených komplikujících faktorech astmatu. Jejich odhalení a správná léčba může zlepšit kontrolu astmatu.

Při úvaze o správnosti diagnózy astmatu je nutné přehodnotit, zda pacient splňuje diagnostická kritéria pro astma dle GINA – anamnéza (opakované hvízdavé záchvaty dušnosti, noční kašel, ponáhavé pískoty, dušnost či kašel, sezónní průběh obtíží), fyzikální vyšetření s nálezem pískotů a vrzotů v expiriu, funkční vyšetření plic, včetně bronchodilatačních testů, variabilitu PEF, eventuálně nespecifické bronchokonstrikční testy a alergologické vyšetření (5). Dále je nutné posoudit spolupráci pacienta, domácí záměti, dodržování antialergických opatření, zvládnutí inhalační techniky. Důležité je myslet i na možnost opakované profesionální expozice alergenu, vliv vedlejších účinků jiné léčby (beta-blokátory, acetylosalicylová kyselina).

Také je třeba myslet na možnost záměny astmatu za jiné onemocnění, kde astma patří do souboru jeho příznaků, nebo toto onemocnění svým průběhem astma napodobuje (Tab. 2).

Tab 2: Diferenciální diagnostika OLA.

• CHOPN
• Městnavé srdeční selhávání
• Bronchiektazie
• Cystická fibróza
• Dysfunkce hlasových vazů (VCD)
• Alergická bronchopulmonální aspergilóza
• Exogenní alergická alveolitida
• Syndrom Churg-Straussové
• Obstrukce horních a velkých dýchacích cest
• Aspirace obsahu žaludku, cizích látek
• Obliterující bronchiolitida
• Tracheobronchomalacie, tracheobronchiální dyskineza
• Odynofagie – spasmus jícnu

Komplikující faktory obtížně léčitelného astmatu

Dále je nutné myslet na možnou koincidence astmatu s některými komplikujícími faktory či přidruženými nemocemi (Tab. 3), které v praxi nalézáme až u poloviny pacientů s OLA (2). Jejich rozpoznání, eliminace, či alespoň zmírnění vlivu může významně zlepšit kontrolu onemocnění a kvalitu života pacienta.

Nejčastěji lze u OLA nalézt koincidence s rhinosinuitidou, která se vyskytuje až u poloviny těchto nemocných. Byl prokázán vliv nedostatečně léčené sinusitidy na exacerbaci astmatu prostřednictvím rhinobronchiálních reflexů, akcelerace systémové zánětlivé odpovědi dýchacích cest s přímou depozicí zánětlivých mediátorů a cytokinů z horních dýchacích cest v dolních partiích respiračního traktu. Přítomnost nosních polypů předznamenává špatnou prognózu pacientů s OLA, v této souvislosti je nutné myslet i na senzitivitu k aspirinu, kterou lze nalézt u 36–96 % astmatiků s nosními polypy. Důležitá je kvalitní spolupráce s ORL specialistou, kompletní vyšetření vedlejších nosních dutin i endoskopicky, v indikovaných případech pak metodou CT v koronární projekci. Léčebně se uplatňují topické kortikosteroidy, lokální vazokonstrikční látky, při infekčních exacerbacích antibiotika a v případě nosních polypů i chirurgické řešení. Razantní léčba rhinosinuitidy obvykle vede k významnému zlepšení kontroly astmatu, a proto je nutné u pacientů s astmatem vždy pátrat po symptomech rhinosinuitidy (pocit ucpaného nosu, ztráta čichu, rinolalie).

Další velmi častou komorbiditou u OLA je gastroesofageální reflux (GERD), který lze nalézt u jedné třetiny až poloviny pacientů s astmatem, avšak až u třetiny pacientů s astmatem nemusí být projevy GERD vyjádřeny, a přesto může tento stav zhoršovat průběh astmatu. Na GERD je nutné myslet v případě zhoršování symptomů astmatu v souvislosti s jídlem, ve spánku a při dyspeptických obtížích (odynofagie, pyróza, regurgitace potravy, plnost v nadbříšku). Byl prokázán vliv refluxu žaludečních šťáv na

Tab. 3: Komplikující přidružené faktory OLA.

• Rhinosinuitida
• Gastro-esofageální reflux (GERD)
• Trvající expozice alergenům či profesním senzitivizujícím látkám
• Vedlejší účinky léků – beta-blokátory – ASA a NSAID – ACE inhibitory
• VCD – dyskineze hlasových vazů
• Syndrom obstrukční spánkové apnoe
• Thyreotoxikóza
• Respirační infekce způsobené – Chlamydia pneumoniae – Mycoplasma pneumoniae
• Psychosociální faktory

zhoršení symptomů astmatu, buď nepřímo prostřednictvím esofago-bronchiálního reflexu, nebo přímo chemickým působením obsahu mikroaspirací na sliznici dýchacích cest. Reflux může vzniknout na podkladě oslabení tonu dolního jícnového svěrače při anatomické predispozici (hiátová hernie), vlivem léčby beta-2-mimetiky a teofylliny, oploštěním bránice při air-trappingu nebo zvýšením nitrobřišního tlaku. Diagnostickou metodou volby je 24hodinová pH metrie jícnu. U méně závažných forem astmatu nevede léčba refluxu prokinetiky a inhibitory protonové pumpy k přesvědčivému zlepšení symptomů. U nejtěžších forem astmatu může léčba GERD zlepšit kontrolu symptomů OLA, proto je v těchto případech indikovaná ve snaze maximálně ovlivnit všechny potenciální komplikující faktory astmatu.

Dalšími komplikujícími faktory OLA mohou být trvajících expozice alergenu, event. jiným induktorům a spouštěčům astmatu. Zejména tehdy, nerespektuje-li pacient doporučení lékaře o antialergických, resp. režimových opatřeních, jak v domácím prostředí, tak i na pracovišti. Je důležité postupovat dle doporučení GINA a dodržovat zásady terciární prevence (odstranění alergenů bytů a budov, eliminace venkovního znečištění, odstranění profesní expozice, vyloučení potravin a léků spouštějících astma) (5). Dále je nutné vyloučit vliv nevhodné jiné léčby, např. podávání neselektivních beta-blokátorů nebo salicylátů či jiných nesteroidních antirevmatik u predisponovaných astmatiků.

Velmi důležitá je také psychická kondice pacienta a kvalita jeho sociálního zázemí. Zejména u pacientů s nejtěžšími formami astmatu můžeme nalézt vyšší výskyt psychosociálních abnormalit jako je úzkost, strach, deprese, nedostatečná ochota ke spolupráci, odmítání režimových a léčebných opatření. Není jasné, zda tyto faktory primárně přispívají ke zhoršení průběhu astmatu, nebo jsou následkem těžkého průběhu nemoci. Léčba těchto pacientů je obtížnější, a proto je v případě podezření na psychickou nadstavbu vhodné psychologické a psychiatrické vyšetření pacienta, aby bylo možné identifikovat faktory vedoucí k horší adherenci pacienta k léčbě a k doporučením lékaře.

Strategie diagnostiky a léčby obtížně léčitelného astmatu

Pro zvládnání pacientů s OLA a zlepšení kontroly jejich nemoci je klíčové navázání kvalitního vztahu mezi lékařem a pacientem, který by měl být založen na individuálním přístupu. Je nutné trvale sledovat ochotu těchto nemocných ke spolupráci. Velmi dobrým nástrojem ke sledování dynamiky obtíží je monitorování dynamických ventilačních parametrů se záznamem symptomů a spotřeby úlevové léčby. Často je nutné tyto pacienty opakovaně edukovat o režimových a antialergických opatřeních, kontrolovat správnost techniky inhalace. Je výhodné znát i sociální zázemí těchto astmatiků a opakovaně kontrolovat užívání léčby (sledování počtu aplikovaných dávek léku či předepsaných receptů, náhodné kontroly sérové hladiny teofylinu v séru či supresibility ranní kortisolemie, správnost inhalační techniky). Podle některých údajů užívají pacienti s astmatem inhalační steroidy podle ordinace lékaře jen ve 30–70 %.

Terapie obtížně léčitelného astmatu

Glukokortikosteroidy (GKS)

Nemocní s tímto typem astmatu jsou vždy léčeni vysokými dávkami inhalačních kortikoidů a často trvale užívají i perorální kortikoidy. U části nemocných je možné zlepšit kontrolu astmatu zvýšením dávky GKS (nad 2 mg u inhalačních, na 40–60 mg prednisolonu u perorálních), nebo prováděním pulzní léčby kortikoidy (125–500 mg metylprednisolonu cca 1krát měsíčně) obvykle po dobu 6 měsíců. Pacienti na trvalé perorální kortikoterapii musí být sledováni s ohledem na časté vedlejší účinky – prevence osteoporózy (suplementace kalcia, vitamínu D3, denzitometrické kontroly, osteologická dispenzarizace), substituce kaliumu i vzhledem k častému abusu beta-2-mimetik, zajištění antiulcerózní léčbou (inhibitory protonové pumpy).

Krátkodobě a dlouhodobě působící beta-2-agonisté

Není vhodné pravidelné užívání krátkodobě působících beta-2-mimetik. Vzhledem k pozorovanému snížení počtu beta-2-receptorů (down-regulace) při pravidelné léčbě můžou zhoršovat i refluxní nemoc jícnu. Vhodné je podávání beta-2-agonistů spolu s ipratropiem inhalací z nebulizátoru. Dlouhodobě působící inhalační beta-2-mimetika patří dle doporučení GINA každému pacientovi s těžkým AB.

Teofyliny

Bronchodilatační účinek je ve srovnání s beta-2-agonisty podstatně menší, přesto podávání dlouhodobě působících teofylinů u některých nemocných s OLA, zvláště u těch s neutrofilním typem zánětu dýchacích cest, výrazně snižuje jejich morbiditu. Je prokázán jejich imunomodulační vliv i v malých dávkách, ovlivněním enzymu histodeacetylázy mohou zvyšovat efekt kortikosteroidů na expresi protizánětlivě působících látek. Nevýhodou teofylinu je možnost zhoršení refluxní nemoci jícnu, lékové interakce či riziko předávkování teofyliny při opakované parenterální aplikaci, např. při akutní exacerbaci astmatu.

Antileukotrieny

Některé studie potvrdily příznivý účinek inhibitorů receptorů CysLT₁ na průběh astmatu, včetně těžkých forem. Podávání antileukotrienů umožnilo u těchto nemocných snížit dávku systémových GKS, aniž by došlo ke zhoršení kontroly onemocnění. Rovněž je prokázán jejich příznivý efekt u aspirin senzitivního astmatu (5).

Alternativní protizánětlivá a imunomodulační terapie OLA

Klinické zkušenosti s alternativní terapií astmatu nejsou povzbudivé. Ve snaze nahradit efekt GKS, či alespoň snížit jejich dávku u astmatiků s nedostatečnou odpovědí na tuto léčbu byla v minulosti v klinických aplikacích užitá celá řada látek. Jejich použití vyšlo ze zkušeností s těmito látkami při léčbě jiných systémových zánětlivých onemocnění. Pouze u několika látek byla jejich efektivita testována randomizovanými

dvojitě zaslepenými studii a v řadě případů byly původně nadějně výsledky studii s malým počtem nemocných popřeny kvalitně provedenými prospektivními randomizovanými, placebem kontrolovanými studii nebo detailními metaanalýzami. Podání těchto léků většinou nesplnilo očekávání lékařů ani pacientů, nevykazovalo přesvědčivé výsledky a neprokázalo jednoznačnou efektivitu u pacientů s OLA (8).

Zahájení alternativní imunosupresivní léčby astmatu je nelehkým rozhodnutím u nemocných s výraznými klinickými obtížemi, kde nesprávně zvolená léčba může vést ke vzniku dalších závažných vedlejších účinků, a měla by být tedy považována za léčebnou metodu vyhrazenou pro nemocné se selháním veškerých jiných konvenčních léčebných možností a v zázemí zkušeného klinického pracoviště (9).

Budoucí léčebné možnosti

S narůstajícím poznáním podstaty a úlohy imunitního systému a zánětlivých procesů v patogenezi astmatu se daří identifikovat možné cíle pro budoucí léčebné intervence. Přímým ovlivněním komplikovaných dějů patogeneze zánětu dýchacích cest u astmatu snad budeme v budoucnu moci kauzálně ovlivňovat přirozený průběh této nemoci. Současný výzkum se soustřeďuje zejména na protilátky proti imunoglobulinu E (omalizumab), který se již dočkal klinického využití u středně těžkého a těžkého astmatu. Další týmy se snaží nalézt látky, které by přímo ovlivňovaly transkripci cílových genů, či přímo interferovaly s aktivátory transkripce prozánětlivých látek (NF-κB, AP-1, STAT). Sleduje se vliv podání protizánětlivých cytokinů (IL-10, IL-12), protilátek proti IL-5 (mepolizumab) a proti TNF-alfa. Perspektivní může být i podání antagonistů CCR3 receptorů, které jsou na povrchu eosinofilů, basofilů a Th2 lymfocytů a podání DNA vakcín (CpG), které vyrovnávají rovnováhu imunoreaktivity imunitního systému ve prospěch Th1 odpovědi (9).

Národní centrum pro těžké astma

Dobře vedená léčba pacientů s obtížně léčitelným astmatem vyžaduje zkušenosti, individuální přístup, dostupnost náročnějších vyšetřovacích metod a dobrou mezioborovou spolupráci. Tyto nemocné je obvykle nutné odeslat do specializovaného vyššího centra, které je schopno realizovat došetření komplikujících faktorů astmatu a posoudit další možnosti jeho léčby. Z těchto důvodů byla zástupci hlavních, převážně krajských center léčby astmatu, vytvořena aktivita Národního centra pro těžké astma (NCTA), jehož hlavním posláním je koordinovat a zajišťovat speciální péči o pacienty s nejtěžšími formami astmatu. Jde o prostředek, který může terénnímu pneumologovi/alerologovi pomoci odeslat pacienta do nejbližšího ze sítě vybraných klíčových pracovišť se zkušenostmi a dostupným vybavením pro management OLA. Spolupráce a diskuze mezi odborníky NCTA z jednotlivých center bude probíhat formou konzultací na elektronické bázi (www.tezke-astma.cz). NCTA bude spravovat český registr pacientů s obtížně léčitelným astma bronchiale. Pacienti s OLA tak budou mít rychlejší přístup k náročným diagnostickým metodám a novým léčebným postupům.

Literatura

1. Barnes PJ. Difficult asthma. Eur Respir J 1998; 12: 1209-1218.
2. Bel et al. Difficult/therapy resistant asthma. ERS Task Force. Eur Respir J 1999; 13: 1196-1208.
3. Gibson P. Classification of noneosinophilic asthma. 14th ERS Congress Symposium on noneosinophilic asthma, ERS website (www.ersnet.org), Glasgow 2004.
4. Gibson PG, Simpson JL, Salto N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma. Chest 2001; 119 (5): 1329-1336.
5. GINA/ČIPA: Globální strategie péče o astma a jeho prevenci. 2003: 74-83, ISBN 80-86396-10-X.
6. Kašák V. Obtížně léčitelné astma (terminologická klasifikace). Alergie; 2002: 10.
7. Král B. Obtížně kontrolovatelné - na léčbu rezistentní astma. Alergie 2/2002 Suppl 2, www.tigis.cz
8. Sedlák V, Paráková Z, Král B, Kopecký O, Salajka F. Úskalí terapie obtížně léčitelného astma bronchiale. Stud Pneumol Phtiseol 2004; 64(4): 164-171.
9. Sedlák V, Král B, Salajka F. Alternativní léčba obtížně léčitelného astma bronchiale. Farmakoterapie 2006; 1: 61-66.
10. Wenzel SE, Fahy JV, Irvin CG. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma - Current understanding, recommendations and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2431-2351

*MUDr. Vratislav Sedlák,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Plicní klinika,
Sokolská 581,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: sedlak@fnhk.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2006;51(2):103-109

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

RUPTURA ŠLACHY MUSCULUS QUADRICEPS FEMORIS - OPERAČNÍ LÉČBA A JEJÍ VÝSLEDKY

Libor Prokeš, Karel Urban

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

Summary: Fresh rupture of tendon of quadriceps femoris muscle - operative management and it's results.

The quadriceps tendon rupture occurs usually at the osteotendinous junction next to the base of patella. Mechanism of this injury has been distraction, especially in patients older than 40 years at a degenerated area of tendon. The authors are setting out history, diagnosis, classification of this injury and are presenting method of fresh rupture management. The results of this treatment are evaluated.

Key words: Rupture of tendon; Quadriceps femoris muscle; Intraosseal suture; Rehabilitation

Souhrn: Ruptura šlachy musculus quadriceps femoris se vyskytuje většinou v místě osteotendinózního přechodu baze pately. Vzniká distrakčním mechanismem, zejména u pacientů nad 40 let v terénu degenerativně změněné šlachy. Autoři uvádějí anamnézu, diagnostiku a klasifikaci poranění. Prezентují metodu ošetření akutní ruptury se zhodnocením výsledků.

Úvod

Ruptura šlachy čtyřhlavého stehenního svalu je závažné poranění znemožňující aktivní hybnost v kolenním kloubu a tím nosnou funkci dolní končetiny. Jedná se o nejsilnější sval v lidském těle. Jeho tři složky (m. vastus medialis, intermedius a vastus lateralis) mají společný začátek na proximální části femuru, čtvrtou složkou je m. rectus femoris začínající na spina iliaca anterior inferior (caput rectum) a malém políčku nad

acetabulem (caput reflexum). Z jeho svalového bříška se v polovině stehna začíná tvořit aponeuróza, která se odděluje od svalových snopců a zužuje se v silnou oploštělou šlachu, jejíž hluboké snopce se upínají na bazi pately, povrchní vlákna pokračují po její ventrální ploše a od apexu přecházejí v ligamentum patellae, aby se upnuly v místě tuberositas tibiae na proximální konec tibie. Aponeurotické úpony m. vastus medialis a lateralis probíhají podél pately jako retinakula pately s úponem na mediální, či laterální okraj. Hlavní funkcí čtyřhlavého stehenního svalu je extenze v kolenním kloubu a u dvoukloubového musculus rectus femoris ještě pomocná flexe v kyčelním kloubu.

Šlacha se nejčastěji trhá v aponeurotické části nad bazi pately, zejména v místě osteotendinózního přechodu. Obecně svalová poranění dělíme na poranění přímá, a to řezné nebo tržné rány a kontuze, nebo na poranění nepřímá. Nepřímá poranění vznikají nadměrnou distrakcí zatíženého svalu, zejména při náhlé změně směru pohybu, startu či výskoku. Ruptury z přetažení vznikají u svalů, které pohybuji dvěma klouby a jsou převážně složeny z rychlých vláken, jako například m. gracilis, m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. gastrocnemius, m. quadriceps femoris a m. biceps brachii. Na vzniku svalových ruptur se podílí mnoho faktorů, zejména špatná příprava svalu na výkon, působení chladu, přetřénovanost svalu a únava, oslabení svalu předchozím poraněním, chronické degenerativní změny a některá celková onemocnění.

Šlachové ruptury mohou být parciální, nebo totální. U parciální ruptury I. stupně je přerušeno maximálně 5 % šlachových vláken, bez výraznějšího oslabení síly či omezení pohybu. U parciální ruptury II. stupně není úplně přerušena šlacha, zranění je však provázeno výraznějším omezením pohybu a síly s rozvojem otoku a hematomu do 24 hodin. Totální ruptura se projevuje úplnou ztrátou funkce s klinicky patrným defektem a zduřením, které napodobuje nádor na podkladě smrštění svalu. Dalšími příznaky jsou otok, hematoma a mírná bolest.

Při diagnostice poranění vycházíme z anamnézy, klinického vyšetření, ultrazvukového vyšetření, eventuálně z magnetické rezonance u parciálních ruptur.

Hojivý proces šlachové tkáně probíhá ve třech fázích. V první zánětlivé fázi, která trvá cca 72 hodin, se rozvíjí humorální a nespecifická buněčná reakce organismu na hematoma a nekrotická šlachová a svalová vlákna. Druhá reparační fáze může trvat od 48 hodin do 6 týdnů a je charakterizována růstem granulační tkáně spolu se syntézou a ukládáním kolagenu. Třetí remodelační fáze může být od třetího týdne do 1 roku i déle. Tato fáze spočívá v dokončení tvorby a vyzrání živý a v možné regeneraci nových svalových vláken z myoblastů, která se spojují v mnohojaderné myotubuly s produkci specifických svalových proteinů. Pokud nebyly oba konce roztržené šlachy přiblíženy, výsledným stavem bude prodloužení úponu, což má nepříznivý vliv na činnost komplexu sval-šlacha-kloub. Výsledkem je nemožnost aktivního dotažení plné extenze, v případě srůstů s okolím naopak omezení flexe v kolenním kloubu. Z tohoto důvodu je při totální ruptuře šlachy čtyřhlavého stehenního svalu jednoznačně indikována operační léčba, jejíž metodu provedení spolu s výsledky prezentujeme v této publikaci.

Klinický soubor a metoda

V letech 2003–2005 jsme na ortopedické klinice v Hradci Králové použili k ošetření čerstvé ruptury šlachy musculus quadriceps femoris techniku transoseální suture pomocí kanálků vedených přes patelu. Jednalo se celkem o 6 pacientů – 5 mužů a 1 ženu s věkovým průměrem v době operace 48 let. Nejmladšímu pacientovi bylo 28 let a nejstaršímu 88 let. Při prvotním vyšetření u všech pacientů byl jednoznačný klinický nálezný defektu ve šlaše, podkožní hematom, pacienti nebyli schopni zvednout nataženou dolní končetinu od podložky.

V anamnéze jsme zjistili u 3 pacientů hyperlipoproteinémii, v jednom případě se jednalo o diabetika léčeného inzulinem. Nemladší pacient udával opakované aplikace kortikoidů do oblasti baze pately u svého spádového lékaře. Průměrný odstup operace od úrazu byl 12 dní (0–32 dní).

Operační výkon se prováděl v celkové anestezii a v bezkrevnosti. Z podélného řezu, 15 až 20 cm dlouhého ve střední čáře nad úponem šlachy a patelou, byl obnažen přechod šlachy m. rectus femoris na patelu. Evakovali jsme hematoma, revidovali místo ruptury, která většinou představovala příčnou trhlinu zasahující celý průměr šlachy s komunikací do suprapatelárního prostoru. Byla porušena i vlákna vedoucí k retinakulům pately nebo jsme našli kostní fragmenty vytržené z baze pately. Po revizi místa ruptury a výplachu jsme odstraňovali volné rozvlákněné části šlachy, extrahovali vytržené drobné fragmenty z baze pately, revidovali kolenní kloub a chrupavku pately. Následně jsme vyvrtali tři rovnoběžné kanálky v podélné ose patelou ve vzdálenosti 0,8–1 cm od sebe. Takto připravenými kanálky jsme provlékli retrogradně protahovací dráty. Následně jsme prošli horní pahýl šlachy proximálním směrem do vzdálenosti 2,5–3,5 cm dvěma dlouhodobě vstřebatelnými vlákny PDS II (M1, Ethicon), která jsme protáhli pomocí protahovacích drátů patelou (jedno vlákno v krajních kanálkách a dvě uprostřed). Následně jsme je uzlíli v oblasti apexu pately, krajní a střední vlákno k sobě za současného stažení proximální části šlachy distálně. Tím jsme mohli pevně dotáhnout transoseální suture. Následně jsme sešili poraněná retinakula pately a vyzkoušeli rozsah pohybu v kolenním kloubu. Při tom jsme kontrolovali postavení pately v žlábků trochley a ověřili si pevnost suture.

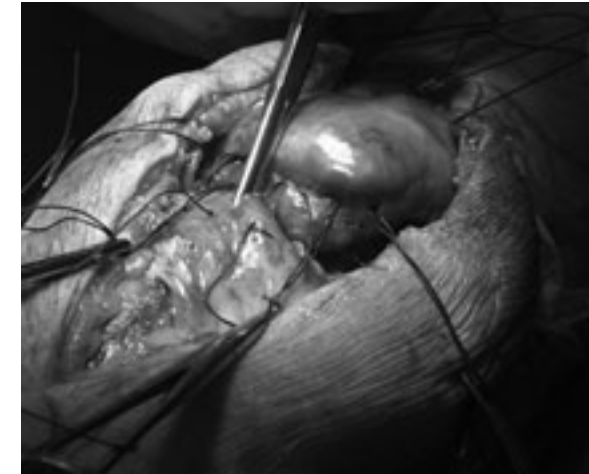
Následovala sutura fascie, podkoží a kůže. Přiložili jsme rigidní ortézu nebo sádrou dlahu na 6 týdnů. Od 1. pooperačního dne začali pacienti provádět izometrické posilování quadricepsu. Povolovali jsme chůzi o dvou francouzských holích bez zátěže operované dolní končetiny. Podávali jsme antiedématozní léčbu (Yellon cps 3x2) se současným ochlazováním místa poranění. Stehy jsme odstraňovali kolem 12. dne s ponecháním rigidní fixace. Po 6 týdnech jsme užívali kloubovou ortézu s nastaveným rozsahem pohybu 0–60 stupňů a dovolovali jsme postupně zatěžovat operovanou dolní končetinu plnou vahou. Každý týden jsme přidávali k původnímu nastavení ortézy dalších 10–15 stupňů až do plného rozsahu pohybu, kdy jsme ortézu odstranili. Intenzivní rehabilitace trvala po celou dobu léčby s pasivním i aktivním rozvíčováním kolenního kloubu, posilováním quadricepsu s cílem dosažení plného rozsahu pohybu a obnovení svalové síly s možností plné aktivní elevace končetiny.



Obr. 1: Ruptura šlachy m. rectus femoris zasahující do suprapatelárního prostoru, distálně elevovaná patela tažená dvouzubím háčkem, pod kterou jsou viditelné kondyly femuru.



Obr. 2: Transoseální kanálky v patele vyvedené protahovací dráty.



Obr. 3: Transoseální sutura šlachy – proximální část šlachy je tažena k bazi pately, PDS šicí materiál je protažen kanálky a připraven k uzlení.

Výsledky

Pro akutní rupturu šlachy čtyřhlavého svalu metodou transoseální suture bylo operováno 6 pacientů, přičemž délka pooperačního sledování byla od 4 do 36 měsíců. Při kontrolách byli všichni subjektivně bez obtíží, plně zatěžovali operovanou dolní končetinu.

Při posledním klinickém vyšetření bylo stehenní svalstvo suficientní, pacienti jsou schopni aktivně elevovat dolní končetiny od podložky. Při pohybu v kolenním kloubu je u všech plná extenze, u 4 pacientů je i plný rozsah flexe, u zbylých dvou je 95 stupňů a 120 stupňů. Největší omezení flexe je u 88leté pacientky, u které byla pooperační komplikace v podobě dehiscence rány, která si vyžádala prolongovanou fixaci v ortéze a lokální ošetření operační rány do úplného zhojení. Druhou komplikací byl vznik infikovaného pooperačního hematomu při užívání Warfarinu. Byla nutná operační revize s léčbou antibiotiky, opět se zhojením měkkých tkání. Průměrná doba rehabilitace potřebná k dosažení plného rozsahu pohybu s obnovením aktivní svalové síly čtyřhlavého svalu byla 3,5 měsíce od operace (2,5–5 měsíců).

Diskuse

Ruptura šlachy čtyřhlavého svalu je nepříliš časté poranění vznikající distrakčním mechanismem většinou v terénu degenerativně změněné šlachy u pacientů nad 40 let (11). Jedná se vždy o závažné poranění znemožňující aktivní hybnost dolní končetiny. V některých případech, jak uvádí literatura, se můžeme setkat i se spontánní, obou-

strannou rupturou šlachy. K tomu predisponují pacienti s chronickým metabolickým onemocněním (1,6), jako je diabetes mellitus, dna, obezita (9), chronická renální insuficience, hyperparathyroidismus, lupus erythematosus (10). Diagnóza klinická, eventuálně doplněná UZ není obtížná. Pouze u parciálních ruptur, nebo spontánních ruptur bylo provedeno vyšetření pomocí MRI (2). U totálních ruptur je vždy indikována operační léčba, protože svalová kontrakce oddálí fragmenty šlachy od sebe. Způsob ošetření závisí na časovém intervalu od proběhlého úrazu a na lokalizaci ruptury, která ve shodě s literaturou postihuje většinou místo osteotendinózní junkce baze pately. Způsobů ošetření a technik je v literatuře prezentována celá řada. Akutní rupturu šlachy ošetřujeme transoseální suturou PDS vlákny podélně vedenými kanálky v patele (3). Někteří autoři protahují PDS vlákno transversálně (7) v proximálním pólu pately. Dříve jsme na naší klinice užívali modifikovanou techniku dle McLaughlina (8), kdy je provedena příčná trepanace pately, kterou je protažena drátěná smyčka sloužící k odlehčujícímu přemostění suturovaného místa šlachy. Tato smyčka je vedena proximálně fibrózní částí šlachy m. rectus femoris a je ukončena asi 10 cm proximálně od místa ruptury. Výkon byl doplněn sádrovou fixací na 6 týdnů.

V naší praxi se setkáváme i se stavem, kdy nebyla ruptura ošetřena a defekt ve šlaše znemožňoval plnou aktivní extenzi kolena. U inveterované ruptury provádíme suturu šlachy a její posílení překlopeným trojúhelníkovým štěpem technikou dle Scuderí. Je možná i technika Codivillova s prodloužením šlachy ve tvaru obráceného písmene V.

Často je diskutována otázka pooperační fixace. Většina autorů, podobně jako my, preferuje pooperační rigidní sádrovou fixaci nebo rigidní ortézu na dobu 6 týdnů. Představuje to však určitá rizika v podobě hypotrofie quadricepsu, vzniku pooperačních adhezi s okolím a postfixační rigidity. Tyto komplikace si mohou vyžádat provedení redresu kolenního kloubu v celkové anestezii, nebo přímo otevřené rozrušení adhezi. Druhá skupina autorů (13) nepovažuje rigidní fixaci za nutnou, naopak vidí v doporučené fixaci riziko určité ztráty pohybu, zejména do rozsahu flexe. Rehabilitaci zahajují časně po operaci bez užití doporučené fixace s časným zatěžováním operované dolní končetiny.

Konečný funkční výsledek závisí na včasnosti ošetření ruptury, následně řízené rehabilitační péči a na výskytu eventuálních komplikací (11). Průměrná doba rehabilitační léčby, potřebná k dosažení plného rozsahu pohybu s obnovením aktivní svalové síly, činila v našem souboru 3,5 měsíce (2,5–5 měsíců), což odpovídá literárním údajům, kde se uvádí návrat do běžného pracovního života po 4 až 6 měsících (5,12). Co se týká výsledného rozsahu pohybu u různorodých souborů prezentovaných v zahraniční i domácí literatuře, činil podíl pacientů s určitým omezením pohybu v kolenním kloubu co do rozsahu flexe, či extenze kolem 10 až 20 % (12). Průměrný rozsah flexe činil 120 stupňů (4,5), extenze byla u většiny souborů bez omezení, v ojedinělých případech s omezením do 10 stupňů (4), což odpovídá i našim výsledkům.

Závěr

Totální ruptura šlachy čtyřhlavého stehenního svalu je indikována k operační léčbě. Námi zvolená metoda transoseální sutury se nám jeví jako výhodná, neboť je to výkon

definitivní, nevyžadující v druhé době extrakci cizího materiálu primárně sloužícího k odlehčení sutury. Nutná je však intenzivní rehabilitační léčba v podobě izometrického cvičení stehenního svalstva hned po operaci s následným pasivním i aktivním cvičením po sejmutí rigidní fixace. Jedná se o bezpečnou a efektivní techniku zaručující dobrý funkční pooperační výsledek s časným návratem do běžného života s možným plným pracovním i sportovním zatížením.

Literatura

1. Alpantaki K, Papadokostakis G, Katonis P, Hadjipavlou A. Spontaneous and simultaneous rupture of the quadriceps tendon. *Acta Orthop Belg.* 2004;70(1):76–9.
2. Bikkina RS, Chaljub G, Singh H, Allen SD. Magnetic resonance imaging of simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture in a weightlifter. *J Trauma* 2002;52(3):582–4.
3. Canale T. *Campbell's Operative Orthopedics.* St. Louis: C.V.Mosby Comp., 1998:1428–32.
4. De-Baere T, Geulette B, Manche E, Barras L. Functional results after surgical repair of quadriceps tendon rupture. *Acta Orthop Belg.* 2002;68(2):146–9.
5. Esenyel CZ, Ozturk K, Cetiner K, Yesiltepe R, Kara AN. Quadriceps tendon ruptures: evaluation and treatment. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2005;39(2):150–5.
6. Hansen L, Larsen S, Laulund T. Traumatic bilateral quadriceps tendon rupture. *J Orthop Sci.* 2001; 6(2):187–8.
7. Hosseini H, Agneskirchner JD, Lobenhoffer P. Eine vereinfachte Methode zur Therapie der Quadrizepssehnenruptur mittels transpatellarer PDS-Kordel. *Orthopade* 2005;34(6):550–5.
8. Charvát J, Urban K. Možnosti terapie akutní a inveterované ruptury šlachy čtyřhlavého stehenního svalu. *Acta Chir orthop Traum čech* 1992;59(4):238–41.
9. Kelly BM, Rao N, Louis SS, Kostas BT, Smith RM. Bilateral, simultaneous, spontaneous rupture of quadriceps tendons without trauma in an obese patient. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(3):415–8.
10. Modrego FJ, Molina J. Rotura bilateral del tendón cuadriceps. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2004;61(1):37–9.
11. Ochman S, Langer M, Petersen W, Meffert RH, Tillmann B, Raschke MJ. Quadrizepssehnenruptur. Diagnostik und Therapie einer seltenen Verletzung. *Unfallchirurg.* 2005;108(6):436–44.
12. Vidil A, Ouaknine M, Anract P, Tomeno B. Ruptures traumatiques du tendon quadriceps. A propos de 47 cas. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2004;90(1):40–8.
13. Yilmaz C, Binnet MS, Narman S. Tendon lengthening repair and early mobilization in treatment of neglected bilateral simultaneous traumatic rupture of the quadriceps tendon. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2001;9(3):163–6.

*MUDr. Libor Prokeš,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Ortopedická klinika,
Sokolská 581,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: prokeslibor@seznam.cz*

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

**SROVNÁNÍ HISTOLOGIE A ASPIRAČNÍ CYTOLOGIE
S VÝSLEDKY NEPŘÍMÉHO IMUNOFLUORESCENČNÍHO
VYŠETŘENÍ U AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ
ŠTÍTNÉ ŽLÁZY**

Dimitar Hadži Nikolov

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové:
Fingerlandův ústav patologie

Summary: Comparison of histology and aspiration cytology with indirect immunofluorescence in autoimmune thyroid disorders.

Autoimmune lymphocytic diseases of thyroid gland (Hashimoto's thyroiditis and focal lymphocytic thyroiditis) are usually related to the presence of autoantibodies against thyroglobulin (colloid of thyroid gland) and thyroperoxidase (epithelium of thyroid gland) in serum of involved individuals. In this study, results of indirect immunofluorescent examination are compared to morphologically diagnosed cases (cytology, histology) of Hashimoto's thyroiditis (HT) or focal lymphocytic thyroiditis (FLT). The number of HT and FLT cases was 145 and 101, respectively. All investigated patients met the criteria of performance of semiquantitative examination of serum by indirect immunofluorescence to detect autoantibodies against colloid and epithelium of thyroid gland. Compared to patients with focal lymphocytic thyroiditis (FLT) with a conclusively lower semiquantitative intensity of autoimmune response, distinct difference was found in case of patients with diffuse lymphocytic disease of the thyroid gland (which is HT). Further it was proved, that the comparison of morphological findings to serological data makes the immunofluorescent techniques the useful examination, which confirms the morphologically suspected disease immunologically as well. It is evident from results that in HT the percentage of patients with positivity of autoantibodies against colloid of thyroid gland (96 %) slightly dominates above cases with positive autoantibodies against epithelium of thyroid gland (93 %), i. e. only three percent difference. In case of FLT patients the percentage of both autoantibodies similarly equals (thyroglobulin 63 %, thyroperoxidase 62 %).

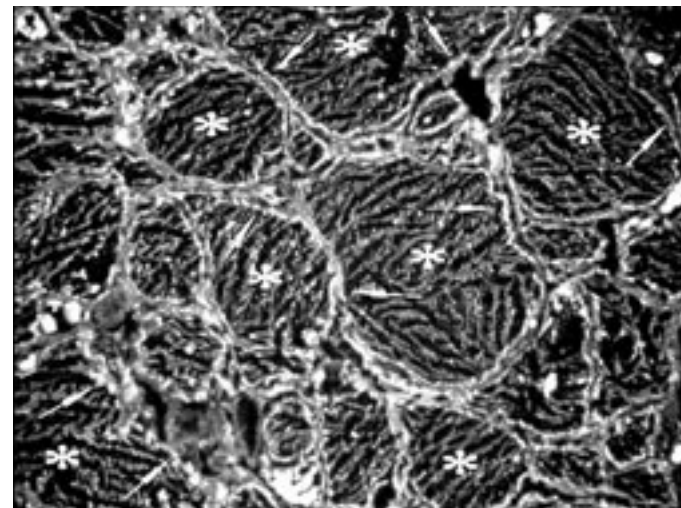
Key words: Hashimoto's thyroiditis, Focal lymphocytic thyroiditis, Needle aspiration cytology, Histology, Indirect immunofluorescence, Autoimmunity, Thyroid autoantibodies.

Souhrn: Autoimunitní lymfocytární choroby štítné žlázy (Hashimotova thyreoiditida a fokální lymfocytární thyreoiditida) jsou obvykle provázeny přítomností autoprotilátek proti thyreoglobulinu (koloidu štítné žlázy) a thyreoperoxidáze (epitelu štítné žlázy) v séru postižených jedinců. Tato studie porovnává výsledky nepřímého imunofluorescenčního vyšetření (NIF) u případů morfologicky diagnostikovaných (cytologie, histologie) jako Hashimotova thyreoiditida (HT), nebo fokální lymfocytární thyreoiditida (FLT). Případů HT bylo zaznamenáno 145 a FLT 101. Všichni vyšetření pacienti splňovali podmínku, že u nich bylo provedeno vyšetření séra nepřímou imunofluorescencí na průkaz autoprotilátek proti koloidu a epitelu štítné žlázy. Byl zjištěn zřetelný rozdíl v intenzitě autoimunitní odpovědi u pacientů s difúzním lymfocytárním onemocněním štítné žlázy (jakým je HT) oproti pacientům s fokální lymfocytární thyreoiditidou (FLT), u nichž je přesvědčivě semikvantitativně slabší. Dále se prokázalo, že porovnání morfologických nálezů se sérologickými údaji činí z imunofluorescenční techniky užitečné vyšetření, které morfologicky předpokládanou chorobu imunologicky potvrzuje. Z výsledků je patrné, že u HT procento pacientů s pozitivními autoprotilátkami proti koloidu štítné žlázy (96 %) lehce dominuje nad případy s pozitivními autoprotilátkami proti epitelu štítné žlázy (93 %), tj. jen o tři procenta. U pacientů s FLT je procentuální zastoupení obou autoprotilátek podobně vyrovnané (thyreoglobulin 63 %, thyreoperoxidáza 62 %).

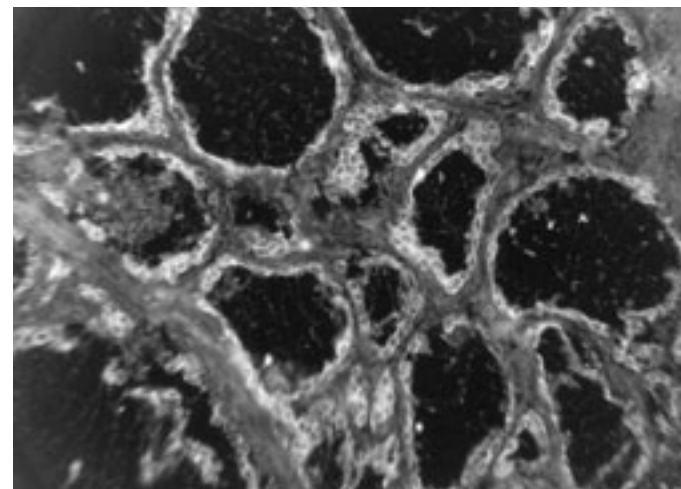
Úvod

Předsevzatý cíl, racionalizovat a zohodnotit výběr laboratorních postupů určených pro diagnostiku autoimunitní lymfocytární thyreoiditidy, si žádá prověření spolehlivosti použitých metod. Toto prověření se musí uskutečnit dříve, než bude provedena definitivní metodologická selekce. Přestože jde o rozhodující aspekt sledované problematiky, není v literatuře k dispozici mnoho prací, které by navzájem porovnávaly spolehlivost metod zahrnutých do studie věnované nalezení optimální metodologické kombinace.

Autoimunitní lymfocytární záněty štítné žlázy vstoupily na imunologickou scénu téměř se čtyřicetiletým zpožděním po morfologicky definovaném osamostatnění prvního člena této skupiny, Hashimotovy thyreoiditidy, ke kterému došlo již v roce 1912 (8). Toto svérázné postižení štítné žlázy je charakterizováno bohatou lymfocytární zánětlivou infiltrací s tvorbou četných lymfatických foliklů se zárodečnými centry. Thyreoidní folikly jsou zmenšené a obsahují rozptýlený koloid. Ačkoli jsou folikly malé, jednotlivé thyreoidní buňky jsou často zvětšené a obsahují cytoplazmu, která je zrnitá a růžová (oxyfilní změny); takové metaplastické buňky jsou známé jako Askanazy/Hürthleho (10, 16, 18).



Obr. 1: Průkaz protilátky proti koloidu štítné žlázy (TgAb) za pomoci konjugátu SwAHu/FITC. Řasnatě září obsah foliklů (hvězdičky), zároveň je přítomna slabá fluorescence epitelu (šipky) (NIF, zvětš. 100krát).



Obr. 2: Průkaz protilátky proti epitelu štítné žlázy nepřímou imunofluorescencí za pomoci konjugátu SwAHu/FITC. Září jen cytoplazma thyreocytů, v lumen foliklů není patrná žádná fluorescence (NIF, zvětš. 100krát).

V cytologických nátěrech HT dominují lymfoidní elementy ve všech stupních zrávání, které zahrnují centroblasty, imunoblasty a dendritické retikulární buňky ze zárodečných center s velmi malou přítomností normálních epiteliálních folikulárních buněk. Dále jsou přítomny oxyfilní buňky s objemnou eozinofilní cytoplazmou (4, 13, 14). Cytologický obraz fokální lymfocytární thyreoiditidy bývá někdy obtížně odlišitelný od HT. Většinou je v nátěrech přítomno kromě folikulárních buněk a koloidu pouze malé, či střední množství lymfoidních elementů s výraznou převahou zralých lymfocytů. Tento nálezný poměr pomáhá v odlišení od HT (4).

Prvním náznakem, že nejde jen o morfologickou zvláštnost, bylo zjištění, že hladina gama globulinu je u tohoto onemocnění skoro pravidelně zvýšena (5). Okolnost, že se podařilo forsirovanou imunizací extraktem ze štítné žlázy ve směsi s Freundovým adjuvans vyvolat u králíků ložiskovou lymfocytární thyreoiditidu (17) a zároveň navodit výskyt antithyreoidních protilátek (19), vedla k pátrání po podobných imunologických alteracích u lidí. Prvním úspěchem byl průkaz precipitujících protilátek proti thyreoglobulinu metodou dvojité difúze v agaru a prostou precipitací (3, 20) a později důmyslnou metodou precipitace taninovaných erytrocytů s navázaným thyreoglobulinem (6).

Se zavedením imunofluorescenční metody se podařilo prokázat také imunohistologicky, že se faktor v séru od nemocných s vysokým titrem protilátek proti thyreoglobulinu váže na obsah folikulů za vzniku nehomogenního skvrnitého fluorescenčního obrazce (obr. 1) (2).

Imunofluorescenční metodou bylo také zjištěno, že další protilátka, která se v komplexfixační reakci spojuje s mikrosomální frakcí tkáňového homogenátu štítné žlázy, dává pozitivní reakci s epitelem folikulů (thyreoperoxidáza) (obr. 2). Je to zřejmě tatáž protilátka, která je odpovědná za cytotoxické působení na tkáňové kultury embryonální štítné žlázy (15).

Zavedení imunologických metod zároveň dovolilo objasnit některé dříve neřešitelné problémy, jako byla klasifikace málo výrazných ložiskových změn štítné žlázy charakteru lymfocytárních infiltrátů, které nabyly na významu teprve poté, když se zjistilo, že jejich přítomnost je provázána autoimunitními fenomény, i když kvantitativně mnohem slabší intenzity než HT. Od té doby byly tyto projevy označovány jako fokální lymfocytární thyreoiditida a byly začleněny do všech klasifikací chorob štítné žlázy (21). I pozdější klasifikace se naznačeného dělení přidržely (1).

Materiál a metody

Za období od 1. 7. 1998 do 30. 6. 2005 byla na našem ústavu diagnóza autoimunitní lymfocytární choroby štítné žlázy stanovena cytologicky u 361 pacientů, u 216 případů byla diagnóza potvrzena biopticky a u 2 zemřelých po provedené pitvě (celkový počet pacientů postižených autoimunitní lymfocytární chorobou štítné žlázy je 398). Z celkového počtu diagnostikovaných pacientů bylo u 246 z nich provedeno též vyšetření séra semikvantitativní nepřímou imunofluorescenční metodou (NIF) s cílem odhalit přítomnost antithyreoidních protilátek namířených proti thyreoglobulinu a thyreoperoxidáze.

Z hlediska technologického zpracování byla jednotně použita k barvení cytologických preparátů po předchozím sušení na vzduchu metoda May-Giemsa-Grünwald (MGG). Cytologická diagnostická kritéria byla převzata z prací zabývajících se podobnou tematikou (4, 9, 10, 11, 13, 14).

Veškerý bioptický (eventuálně nekroptický) materiál určený k histologickému vyšetření byl fixován ve formalinu, zpracován standardní parafinovou technikou a obarven hematoxylinem-eozinem. Pro histologické hodnocení lézí štítné žlázy byla použita běžná kritéria (10, 16, 18).

Imunofluorescenční metoda použitá k detekci antithyreoidálních protilátek vycházela ze zavedeného dvoustupňového způsobu vyšetřování využívajícího jako antigenní substrát zdravou lidskou štítnou žlázu od zemřelých s krevní skupinou 0. Na čerstvé kryostatové řezy bylo nanášeno vyšetřované sérum, zpravidla ředěné v poměru 1:10. Po půlhodinové inkubaci ve vlhké komůrce při pokojové teplotě byl v druhé etapě aplikován konjugát SwAHu/FITC (prasečí protilidský imunoglobulin označený fluoresceinisothiokyanátem) (SEVAPHARMA a.s., Praha). Hotové preparáty byly prohlíženy ve fluorescenčním mikroskopu Olympus typu BH-2. Každá denní série preparátů byla opatřena kontrolními preparáty, jeden se známým pozitivním sérem a druhý s pouhým konjugátem na řezu, k vyloučení nespecifické reakce. Pozitivní fluorescenční efekty nápadně svoji světlezelenou barvou byly hodnoceny semikvantitativně dle intenzity na 1 (+) až 3 (+++) křížky (12).

Výsledky

Hashimotova thyreoiditida (cytohistologie versus NIF)

Ve skupině pacientů, kterým byla v období mezi 1. 7. 1998 a 30. 6. 2005 stanovena diagnóza Hashimotovy thyreoiditidy morfologickými prostředky (aspirační cytologií, nebo biopticky a ve dvou případech po provedené pitvě) se podařilo dohledat 145 případů (výběr z celkem 398 osob postižených autoimunitní lymfocytární chorobou štítné žlázy), které splňovaly podmínku, že u nich bylo, vedle již uvedených morfologických vyšetření, provedeno i vyšetření séra nepřímou imunofluorescencí (NIF) zaměřené na průkaz cirkulujících autoprotilátek proti koloidu (thyreoglobulinu) a epitelu (thyreoperoxidáze) štítné žlázy. Z uvedených 145 případů byla diagnóza Hashimotovy thyreoiditidy u 120 pacientů stanovena pouze cytologicky (C), u 14 pacientů pouze biopticky (B) a u 2 zemřelých po provedené pitvě.

U 9 pacientů byla diagnóza potvrzena jak cytologicky, tak biopticky (C/B), jak je patrné z tabulky č. 1.

V tabulce č. 2 jsou k případům HT, uvedeným v tabulce č. 1, znázorněny výsledky týkající se výskytu autoprotilátek jak proti koloidu, tak i proti epitelu štítné žlázy za pomoci aplikované semikvantitativně nepřímé imunofluorescence. Na první pohled je patrné, že z celkového počtu 145 případů se pouze u 6 pacientů nenašly autoprotilátky proti koloidu štítné žlázy a pokud jde o autoprotilátky proti epitelu štítné žlázy, u 10 vyšetřovaných chyběly. Největší podíl zaujímají pacienti se zjištěnou pozitivitou protilátek s vysokým stupněm intenzity (+++), a to 87 pacientů pro koloid štítné žlázy a 96 pa-

pacientů pro epitel štítné žlázy. Dále 20 případů vykazovalo slabou (+) a dalších 32 pacientů střední pozitivitu (++) protilátek proti koloidu štítné žlázy. Podobný výsledek byl zaznamenán i u protilátek proti epitelu štítné žlázy, kde 12 pacientů jevílo slabou a 27 pacientů střední stupeň intenzity positivity. Celkový podíl případů s pozitivními hodnotami protilátek proti koloidu štítné žlázy u Hashimotovy thyreoiditidy tedy dosahuje 95,9 % (139 případů tj. 145 minus 6 negativních), protilátky proti thyreoperoxidáze byly prokázány u 93,1 % (135 pacientů tj. 145 minus 10 negativních) (tab. 5).

Tab. 1: Případy morfologicky diagnostikované jako Hashimotova thyreoiditida porovnané s výsledky nepřímého imunofluorescenčního vyšetření (autoprotilátek proti Tg a TPO).

Typ vyšetření		TgAb	TPOAb	počet, %
Aspirační cytologie (C +)	-	6	10	120 (82,8)
	+	17	11	
	++	28	23	
	+++	69	76	
Bioptické vyšetření (B +)	-	0	0	14 (9,6)
	+	0	0	
	++	3	3	
	+++	11	11	
Pitva	-	0	0	2 (1,4)
	+	1	1	
	++	0	0	
	+++	1	1	
Aspirační cytologie (C +) Bioptické vyšetření (B +)	-	0	0	9 (6,2)
	+	2	0	
	++	1	1	
	+++	6	8	
celkem		145	145	

TgAb = autoprotilátka proti thyreoglobulinu, TPOAb = autoprotilátka proti thyreoperoxidáze

Tab. 2: Hashimotova thyreoiditida (morfologicky diagnostikovaná) - výskyt autoprotilátek proti Tg a TPO detegovaných metodou NIF.

TgAb NIF	počet	%	TPOAb NIF	počet	%
-	6	4,1	-	10	6,9
+	20	13,8	+	12	8,3
++	32	22,1	++	27	18,6
+++	87	60,0	+++	96	66,2
celkem	145		celkem	145	

NIF = nepřímá imunofluorescence, TgAb = autoprotilátka proti thyreoglobulinu, TPOAb = autoprotilátka proti thyreoperoxidáze

Tab. 3: Případy morfologicky diagnostikované jako FLT porovnané s výsledky nepřímého imunofluorescenčního vyšetření (TgAb a TPOAb).

Typ vyšetření		TgAb	TPOAb	počet, %
Aspirační cytologie (C +)	-	24	25	60 (59,4)
	+	11	9	
	++	12	13	
	+++	13	13	
Bioptické vyšetření (B +)	-	5	5	21 (20,8)
	+	4	2	
	++	5	7	
	+++	7	7	
Aspirační cytologie (C HT) Bioptické vyšetření (B FLT)	-	0	1	3 (3,0)
	+	1	0	
	++	0	0	
	+++	2	2	
Aspirační cytologie (C -) Bioptické vyšetření (B +)	-	1	1	5 (4,9)
	+	2	1	
	++	0	1	
	+++	2	2	
Aspirační cytologie (C +) Bioptické vyšetření (B -)	-	4	4	7 (6,9)
	+	3	3	
	++	0	0	
	+++	0	0	
Aspirační cytologie (C +) Bioptické vyšetření (B +)	-	3	2	5 (4,9)
	+	1	1	
	++	0	1	
	+++	1	1	
celkem		101	101	

HT = Hashimotova thyreoiditida, FLT = fokální lymfocytární thyreoiditida, TgAb = autoprotilátka proti thyreoglobulinu, TPOAb = autoprotilátka proti thyreoperoxidáze

Tab. 4: Fokální lymfocytární thyreoiditida (případy morfologicky diagnostikované) - výskyt TgAb a TPOAb detegovaných metodou NIF.

TgAb NIF	počet	%	TPOAb NIF	počet	%
-	37	36,6	-	38	37,6
+	22	21,8	+	16	15,8
++	17	16,8	++	22	21,8
+++	25	24,8	+++	25	24,8
celkem	101		celkem	101	

TgAb = autoprotilátka proti thyreoglobulinu, TPOAb = autoprotilátka proti thyreoperoxidáze, NIF = nepřímá imunofluorescence

Tab. 5: Souborný přehled sdružující tab. 2 a 4 – procentuální zastoupení u protilátkově negativních a protilátkově pozitivních případů HT a FLT v metodě NIF.

Tab. 2 a 4	NIF negativní HT (počet, %)	NIF negativní FLT (počet, %)	NIF pozitivní HT (počet, %)	NIF pozitivní FLT (počet, %)
TgAb	6 (4,1)	37 (36,6)	139 (95,9)	64 (63,4)
TPOAb	10 (6,9)	38 (37,6)	135 (93,1)	63 (62,4)

HT = Hashimotova tyreoiditida, FLT = fokální lymfocytární tyreoiditida, NIF = nepřímá imunofluorescence, TgAb = autoprotilátka proti tyreoglobulinu, TPOAb = autoprotilátka proti tyreoperoxidáze

Tab. 6: Cytodiagnostická přesnost FNAC u fokální lymfocytární tyreoiditidy a procentuální zastoupení ostatních výsledků.

	Počet	%
falešně pozitivní FLT (C +/B -)	5	35
falešně negativní FLT (C -/B +)	7	25
správně pozitivních FLT (C +/B +) - cytodiagnostická přesnost	5	25
C HT / B FLT	3	15
Celkem	20	

C = cytologie, B = biopsie, HT = Hashimotova tyreoiditida, FLT = fokální lymfocytární tyreoiditida

Fokální lymfocytární tyreoiditida (cytologie versus NIF)

Stejným způsobem jako v předchozím odstavci bylo za již uvedené období od 1. 7. 1998 do 30. 6. 2005 zaznamenáno 101 případů fokální lymfocytární tyreoiditidy. Tato diagnóza byla stanovena buď cytologicky (C) nebo biopticky (B). Všechny 101 pacientů splňovalo podmínku, že u nich bylo provedeno také vyšetření séra nepřímou imunofluorescencí zaměřené na průkaz autoprotilátek proti koloidu a epitelu štítné žlázy (tab. 3).

Z tabulky 3 je patrné, jak byla celá sestava 101 pacientů dále členěna. Většina (tj. 60 pacientů) měla provedenou pouze tenkojehlovou aspirační cytologii štítné žlázy a 21 pacientů podstoupilo pouze bioptické (histologické) vyšetření. U ostatních 20 vyšetřených pacientů byla provedena obě morfologická vyšetření s následujícím výsledkem: 3 pacientů měli cytologicky stanovenou diagnózu Hashimotovy tyreoiditidy a biopticky potvrzenou fokální lymfocytární tyreoiditidu (C HT/B FLT), dalších 5 pacientů mělo falešně negativní cytologii FLT (C -/B +), 7 pacientů mělo falešně pozitivní cytologii FLT (C +/B -) a pouze 5 pacientů mělo potvrzenou diagnózu fokální lymfocytární tyreoiditidy jak cytologicky, tak biopticky (C +/B +).

Tabulka 4 zpřehledňuje výsledky pátrání nepřímou imunofluorescencí po autoprotilátkách proti koloidu a epitelu štítné žlázy u cytologicky diagnostikovaných přípa-

dů FLT. Negativních případů, pokud jde o autoprotilátku proti koloidu štítné žlázy, bylo 37 a 38 ve vztahu k protilátce proti epitelu štítné žlázy. Rozložení pacientů s autoprotilátkami proti koloidu štítné žlázy podle stupňů intenzity bylo následující: 22 pacientů mělo slabou, 17 pacientů střední a 25 pacientů vysokou hodnotu. Výsledky týkající se intenzity protilátek proti epitelu štítné žlázy byly téměř identické, a to následující: 16 případů slabě, 22 středně a 25 silně pozitivních. Celkový počet pozitivních případů s autoprotilátkami proti koloidu štítné žlázy zahrnuje 64 pacientů (63,4 %) a 63 pacientů (62,4 %) ve vztahu k protilátce proti epitelu štítné žlázy (tab. 5).

Navíc u FLT byla vypočtena cytodiagnostická přesnost FNAC, která byla biopticky potvrzena u 25 % případů (5 případů C+ / B+ z 20 C / B) (tab. 6).

Diskuse

I v této studii, podobně jako v předchozím článku, byla zastižena cytodiagnostická nepřesnost (neshoda) FNAC v rámci diagnostiky FLT ve srovnání se stupněm shody mezi cytologií a bioptickou histologií u Hashimotovy tyreoiditidy, který může mít dvojí důvod. Jedním zdrojem neshody jsou problémy interpretační – malý shluk lymfocytů byl mylně pokládán za projev fokální lymfocytární tyreoiditidy a v některých případech i za projev Hashimotovy tyreoiditidy. Na druhé straně je zdrojem chyb a omylů špatné cílení, při kterém se mohou minout malá ložiska fokální lymfocytární tyreoiditidy, a tak imitovat cytologicky negativní nález. Při diagnostice autoimunitních lymfocytárních chorob štítné žlázy se u případů fokální lymfocytární tyreoiditidy jeví cytologické vyšetření jako postup s překvapivě nízkou schopností zachytu ve srovnání s efektivitou vyšetření histologického (7).

Ve výsledcích je upozorněno na zřetelný meziskupinový rozdíl v intenzitě autoimunitní humorální odpovědi zachycený v tabulkách 2 a 4. Tato intenzita je v našem případě měřena počtem probandů dosahujících na nejvyšší hodnoty semikvantitativního fluorescenčního ukazatele v síle na +++. Jde zřejmě o projev té skutečnosti, že intenzita imunopatologické reakce je mnohem vydatnější u procesu difúzního typu, jakým je Hashimotova tyreoiditida, než u děje sice podstatou podobného, ale kvantitativně mnohem méně vyjádřeného morfologicky, omezujícího se pouze na drobnoložiskové nespojitě postižení parenchymu štítné žlázy, jak tomu je u fokální lymfocytární tyreoiditidy. Není vyloučeno, že uvedený rozdíl by mohl být i projevem předurčené konstituční rozmanitosti v tom smyslu, že někteří jedinci mají brzdné imunologické mechanismy výkonnější, a ty pak i při podnětu standardní velikosti vedou jen ke vzniku mitigované reakce typu fokální lymfocytární tyreoiditidy, zatímco u druhých je náchylnost k přestřelujícím reakcím tak velká, že při nezměněné intenzitě podnětu reagují vždy mohutnou difúzní odpovědí typu Hashimotovy tyreoiditidy.

Z výsledků znázorněných v tabulce 2 (případy s diagnózou Hashimotovy tyreoiditidy) a 4 (případy s diagnózou fokální lymfocytární tyreoiditidy) byla vytvořena součtová tabulka 5, ve které je vypočteno procentuální zastoupení všech negativních a souborně všech pozitivních případů (+ až +++) samostatně pro tyreoglobulin a samostatně pro tyreoperoxidázu u pacientů s fokální a difúzní lymfocytární tyreoiditidou.

Z tabulky 5 vyplývá, že procentuální vyjádření případů s pozitivními autoprotilátkami tj. proti koloidu i epitelu štítné žlázy u pacientů s HT dosahuje přibližně 96 % a 93 %, zatímco u pacientů s FLT je nižší a pohybuje se kolem 63 % pro oba údaje. Z těchto výsledků je dále patrné, že u HT procento pacientů s pozitivními autoprotilátkami proti koloidu štítné žlázy (96 %) nevýrazně dominuje nad případy s pozitivními autoprotilátkami proti epitelu štítné žlázy (93 %), tj. jen o tři procenta. U pacientů s FLT je procentuální zastoupení obou autoprotilátek podobně vyrovnané (thyroglobulin 63 %, thyroperoxidáza 62 %) (tab. 5).

Do této tabulky byly zahrnuty i 3 falešně cytologicky pozitivní případy FLT (C +/B -) z tabulky č. 3 vykazující slabou pozitivitu pro thyreoglobulin (3krát) a thyroperoxidázu (3krát), které však nijak podstatně neovlivňují konečný výsledek. Může se jednat o případy v počáteční fázi autoimunitní choroby, kde přítomnost autoprotilátek v séru není doprovázena histopatologickými změnami štítné žlázy. Do této tabulky byly zahrnuty i 4 falešně cytologicky pozitivní případy FLT (C +/B -), které rovněž mají negativní autoprotilátky (u těchto případů jde o cytodiagnostickou chybu FNAC, která histologicky potvrzuje, že se nejedná o FLT).

Čtyři z pěti falešně cytologicky negativních případů FLT (C -/B +) mají prokázané autoprotilátky proti koloidu a epitelu štítné žlázy. Zdrojem této cytodiagnostické chyby je špatné cílení, při kterém byla minuta malá ložiska fokální lymfocytární thyreoiditidy, a tak vznikl klamný, cytologicky negativní nálezn.

Cyodiagnostická přesnost FNAC u FLT byla biopticky potvrzena u 25 % případů (5 případů C +/B + z 20 C/B). Jak vyplývá z tabulky č. 6, dá se předpokládat, že u případů FLT diagnostikovaných pouze aspirační cytologií (C +) může být přibližně 35 % falešně pozitivních (21 případů z 60 vyšetřených pouze aspirační cytologií). Z tabulky 3 vyplývá, že u 24 pacientů diagnostikovaných pouze aspirační cytologií chybějí autoprotilátky proti koloidu a u 25 proti epitelu štítné žlázy. Tito pacienti mohou být na základě nepřímé imunofluorescence zahrnuti do skupiny cytologicky falešně pozitivní FLT.

V našem pozorování se ukazuje, že porovnání morfologických nálezů a sérologických údajů činí z imunofluorescenční techniky užitečné vyšetření, které morfologicky předpokládanou imunologickou chorobu potvrzuje. Koriguje nespolehlivé cytologické nálezy štítné žlázy tam, kde cytologie sama selhává (zvláště v případě falešně negativních a falešně pozitivních výsledků) u pacientů s klinickou diagnózou autoimunitní lymfocytární thyreoiditidy.

Literatura

1. Bastenie PA, Bonnyns M, N, Vanhaelst L, Chailly M. Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis. A condition of latent hypothyroidism. *Lancet* 1967;1:915-8.
2. Beutner EH, Witebsky E, Rose NR, Gerbasí JR. Localization of thyroid and spinal cord autoantibodies by fluorescent antibody technic. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958;97:712-6.
3. Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, Roitt IM. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956;271:820-1.
4. Čáp J, Ryska A. Záněty štítné žlázy. In: *Aspirační cytologie štítné žlázy*. Nucleus HK, Hradec Králové 2003;52-64.
5. Fromm GA, Lascano EF, Bur GE, Escalenta D. Tiroiditis cronica inespecifica. *Rev Assoc Med Arg* 1953; 67:162-70.

6. Fulthorpe AJ, Roitt IM, Doniach D, Couchman K. A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin auto-antibodies and its clinical applications. *J Clin Pathol* 1961;14:654-60.
7. Hadži Nikolov D. Optimalizace metodického repertoáru pro laboratorní diagnostiku autoimunitních onemocnění štítné žlázy I. - Aspirační cytologie versus histologie (cytodiagnostická přesnost). *Acta Med (Hradec Králové) Suppl* 2005;48:91-4.
8. Hashimoto H. Zur Kenntnis der Lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch Klein Chir* 1912;97:219-48.
9. Kini SR. Guides to clinical aspiration biopsy. In: Kline S. (ed.), *Thyroid*, 2nd ed., Igaku-Shoin, New York 1996:176-88.
10. Lloyd RV, Douglas BR, Young WF Jr. Thyroid gland. In: *Atlas of nontumor pathology, first series, fascicle 1: Endocrine disease, American registry of pathology and AFIP, Washington* 2002:91-169.
11. Nguyen GK, Ginsberg J, Crockford PM. Fine-needle aspiration biopsy cytology of the thyroid. Its value and limitations in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules. *Pathol Annu* 1991;26:63-91.
12. Nožicka Z. Patologicko-anatomický příspěvek k protilátkové diagnostice imunopatologických onemocnění. *Sb Ved Pr Lek Fak (Hradec Králové)* 1991;33:1-169.
13. Orell SR, Sterrett GF, Walters MN-I, Whitaker D. The thyroid gland. In: *Manual and atlas of fine needle aspiration cytology*. 3rd ed., Churchill Livingstone, London. 1999:109-144.
14. Orell SR, Sterrett GF, Whitaker D. The thyroid gland. In: *Fine needle aspiration cytology*. 4th ed., Churchill Livingstone, London 2005:125-164.
15. Pulvertaft RJ, Doniach D, Roitt IM, Hudson RV. Cytotoxic effects of Hashimoto serum on human thyroid cells in tissue culture. *Lancet* 1959;2:214-6.
16. Rosai J. Thyroid gland. In: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Vol.1, 8th ed. Mosby, Edinburgh 2004:493-567.
17. Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbit following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol* 1956;76:417-27.
18. Wenig BM, Heffess CS, Adair CF. Autoimmune thyroiditis. In: *Atlas of endocrine pathology*, WB Saunders, Philadelphia 1997:62-72.
19. Witebsky E, Rose NR. Studies on organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit. *J Immunol* 1956;76:408-16.
20. Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine JR, Egan RW. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *J Am Med Assoc* 1957;164:1439-47.
21. Woolner LB, McConahey WM, Beahrs OH. Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) and related thyroidal disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:53-83.

MUDr. Dimitar Hadži Nikolov,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Fingerlandův ústav patologie,
Sokolská 581,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: hadzidim@fnhk.cz

KLINICKO-PATOLOGICKÁ KONFERENCE 14. PROSINCE 2005

MILIÁRNÍ TUBERKULÓZA A ASPERGILOVÁ PNEUMONIE U 81LETÉ ŽENY

Petra Hájková¹, Milan Fric², Jan Brožík³, Vladimír Koblížek⁴, Vratislav Sedlák⁴

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Fingerlandův ústav patologie¹, Klinika gerontologická a metabolická², Radiologická klinika³, Plicní klinika⁴

Souhrn klinického průběhu

81letá žena s nevýznamnou rodinnou anamnézou byla sledována internistou pro arteriální hypertenzi, chronickou fibrilaci síní, strumu s tyreotoxikózou a chronickou renální insuficiencí (poslední kontrola v ambulanci 9/2004–hodnota sérového kreatininu 276 $\mu\text{mol/l}$).

12. 5. 2005 byla pacientka přijata na spádové interní oddělení pro zhoršení CHRI s hyperkalémií, na UZ obraz bilaterální nefropatie, dle sdělení rodiny abusus analgetik pro bolesti kloubů. Pacientka vyšetřena v nefrologické poradně, připravována k zařazení do dialyzačního programu. RTG plic bez ložiskových změn, známky městnání v plicním řečišti, zesílení interlobia l. dx., srdce výrazně rozšířeno oběma směry, ateroskleróza aorty.

Vzhledem k pancytopenii byla provedena sternální punkce, gastrokopie s nálezem lehké gastritidy, plánovaná koloskopie neprovedena pro nárůst dusíkatých látek při zahájení přípravy k vyšetření.

Dále proveden UZ štítné žlázy a UZ srdce, kde byla popsána dilatace obou síní a pravé komory, EF levé komory srdce cca 60 %, středně významná mitrální insuficience, málo významná aortální insuficience, významná sekundární trikuspidální insuficience s plicní hypertenzí.

Laboratorně pozitivní D-dimery, plicní scintigrafií neprokázána plicní embolizace.

Pro respirační infekci (kultivačně *Klebsiella oxytoca* a *Candida spec.*) přeléčena Cotrimoxazolem a následně Augmentinem iv. Pro průjem nasazena Smecta.

Gynekologické vyšetření s nálezem mukometry, jinak věku přiměřený nález, elevace Ca-125 (96 U/ml).

27. 5. kontrola v nefrologické poradně s následným překladem pacientky na nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické. Důvodem překladu progresivní renální insuficience, nejspíše při podílu dehydratace, nemocná rehydratována.

30. 5. našita AV fistule.

Následně teploty, oligurie, na RTG plic suspektní pneumonie s městnáním v plicním řečišti, bez elevace zánětlivých markerů.

3. 6. nasazena ATB léčba (Ciprofloxacin + Flukonazol i.v.) a podána diuretika s dobrým efektem. Přetrvávala pancytopenie, v kostní dřeni nález v mezích normy.

4. 6. zahájena pravidelná dialyzační léčba (s ultrafiltrací).

14. 6. postupná progresie respirační insuficience I. typu bez regrese RTG plicního nálezu. Provedeno HRCT plic nevylučující kardiální dekompenzaci, změny při urémii, vysloveno podezření na sarkoidózu (signifikantní uzlinový syndrom v perikarinním mediastinu). Plicní konziliář jako nejpravděpodobnější příčinu zhoršení udává kardiální dekompenzaci, nelze vyloučit plicní infekci v terénu imunosuprese, doporučeno provedení bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL).

15. 6. další progresie stavu ve smyslu rozvoje respirační nedostatečnosti, laboratorně rozvinutá komplexní koagulopatie charakteru DIC, stav hodnocen jako počínající sepse, pacientka přeložena na JIP KGM.

Diagnosticko-terapeutický postup po přijetí na JIP:

Pracovní diagnóza: septický šok při suspektní bronchopneumonii s respirační insuficíencí (febrilní špička 39 st. C předchozí den, hnisavá expektorace, RTG plic nevylučující bronchopneumonii, centralizace oběhu, laktát 14, leukocytóza, elevace CRP) - pacientka zajištěna centrálním žilním vstupem, arteriálním katetrem, orotracheálně intubována, zahájena arteficiální plicní ventilace.

Etiologie sepse dle dg. bakteriální, atypická, mykotická, TBC, event. jiný zdroj sepse se sekundárním ARDS? Provedeno RTG plic, UZ břicha, odebrán materiál na kulturační vyšetření včetně hemokultur, provedena bronchoskopie a BAL (materiál na K+C, BK + atypická mykobakteria, atypičtí původci - Chlamydie, Legionella, Pneumocysta, respirační viry, CMV, cytologie vč. barvení na BK).

V rámci léčby septického šoku podána širokospektrá ATB léčba, (cefotaxim+klarytromycin+flukonazol), tekutinová resuscitace, vazopresory - noradrenalin v úvodu 1 mg/h (0,4 mcg/kg/min), léčba DIC, manifestace ARDS (PC ventilace s PEEP 16), parenterální nutrice.

17. 6. indikováno CT břicha pro nejasné hematomy na břiše a stehnech (UZ vyšetření negativní - hydrops žlučníku, střední množství ascitu - laboratorně transsudát, kulturačně negativní). V bronchoalveolární tekutině rostou G+koky - do ATB kombinace přidán vankomycin. V dalších dnech stabilizace a zlepšování klinického stavu pacientky bez nutnosti farmakologické podpory oběhu, prováděny denní hemodialýzy s ultrafiltrací (nemocná tolerovala negativní tekutinovou bilanci), deeskalována ATB léčba. Zvažovaná extubace však pro narůstající svalovou slabost nerealizována.

23. 6. provedena chirurgická tracheostomie (struma).

Pokračováno v nenáročném tlakově podpůrné ventilační podpoře, rehabilitaci. Klinický stav pacientky se však dále zhoršuje ve smyslu narůstajícího negativismu. Na kontrolním RTG plic progresie zastínění v.s. městnavého charakteru + pleurální výpotky.

28. 6. náhle hluboké bezvědomí, nevybavné kmenové reflexy - suspektní kmenová CMP. Dále hlášena pozitivita hemokultur z 27. 6. (G + koky). Pacientka převedena na bazální terapii, v 17:45 exitus letalis, žádána patologicko-anatomická pitva.

Z provedených laboratorních vyšetření:

Leu: 3,6...13,7...1,9...2 Hb:103...70...97...72

Tromb.: 74...40...13...69...54

Diferenciál: tyč 11...28...0...51, seg.neu 60...91...41, baso 1...2, mono 15...1...2

Lymf. 12...4...1 %

INR: 1,2...1,3, APTT: 1,8...3,3...1,7 AT III 25...65

CRP: 16...162...13...240

Albumin: 36...24 celková bílkovina: 65...50

Mikrobiologie:

Moč: 6.6 Enterokok, 16. a 20.6. Pseudomonas aeruginosa

Výtěr krk (mykolog.): 5.6. Candida albicans++

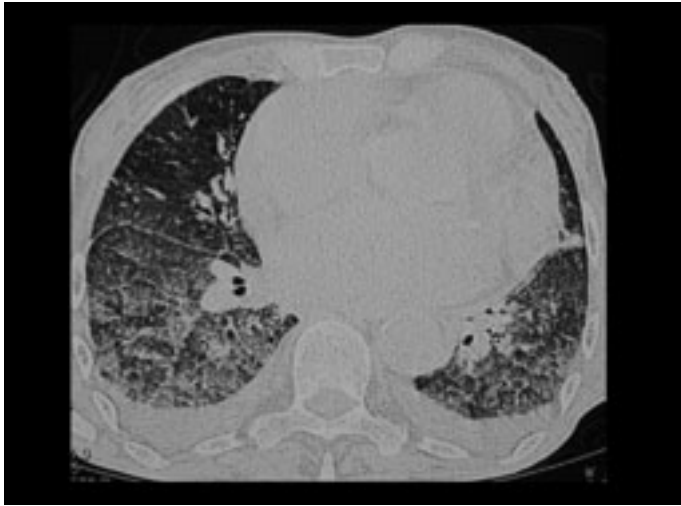
BALF: 15.6.

Přímá kultivace negativní, pomnožení Corynebacterium pseudodiphtheriae, mykolog. negativní, PCR (Legionella, CMV, Chlamydie, Pneumocysta, chřipka A,B, adenovirus, RSV, TBC+ atypy) vše negativní.

Trach. aspirát 20.6.: Enterokok



Obr. 1: RTG hrudníku v zadopřední projekci - snímek je zrotován doprava, kardiomegalie, zhrubělá kresba plicního intersticia. Retikulonodulární obraz s četnými drobnými ložisky 2-3 mm, s relativním uštrněním periferie plic, redistribuce plicních žil do horních plicních polí - obraz chronického městnání v malém oběhu. V dolním plicním poli vpravo bazálně drobný sytý granulo do 4 mm - granulo po proběhlém specifickém zánětu.



Obr. 2 a 3: Nativní CT hrudníku v plicním okně s úzkou kolimací (HRCT) – vícečetné density mléčného skla, bez rozpadů – obraz plicního edému, zřejmě s podílem šokové plíce (ARDS), v diferenciální diagnóze atypická pneumonie (viry, bakterie), nejsou známky charakteristické pro plísňovou či mykobakteriální infekci.



Obr. 4 a 5: RTG snímky hrudníku vleže – oboustranné rozsáhlé plicní infiltráty, postižení celých plicních křídel.

Savka, mykologie 22. 6.: *Aspergillus fumigatus* (2 kolonie)
Hemokultury 27. 6.: *Staphylococcus aureus*, ostat. negativní
TBC: sputa 6., 13., 14. (2krát) a BALF 15. 6. – vše mikroskopicky a BALF i PCR negativní

RTG vyšetření:

RTG hrudníku PA (27. 5.): Srdeční stín rozšířen, mitrálního tvaru, aorta sklerotická. Plíce rozepjaty, bez zřejmé čerstvé infiltrace či ložiskových změn, bez výraznějšího městnání. Drobné ložisko vel. cca 4 mm v dolním plicním poli vpravo – v.s.drobný granulom. Rozšířené intersticiium – v.s. přiměřené věku. Stav po kanylaci v. subclavia dx. MDHRCT plic (13. 6.): Plicní hypertenze se známkami plicního edému s kardiomegalií v oblasti síní, nejspíše při převodnění. Uzlinový syndrom typu incipientní sarkoidózy.

Diagnostický souhrn dle zprávy o exitu

Septický šok při bronchopneumonii (etiologie?), multiorgánové selhání (ARDS, DIC)
Suspektní kmenová CMP
Chronická renální insuficience v.s. na podkladě chronické tubulointersticiální nefritidy, abusus analgetik anamnesticky – pravidelná dialyzační léčba od 4. 6. 2005
Periferní pancytopenie nejasné etiologie (normální kostní dřevě)
Mediastinální lymfadenopatie, suspektní sarkoidóza? Dle HRCT plic
ICHS, chronická FiS
Plicní hypertenze dle UZ, význ. sekundární trikuspidální insuficience, středně významná mitrální insuficience, málo významná aortální insuficience
Tyreotoxikóza
Arteriální hypertenze
Kachexie
Ateroskleróza generalizovaná
Mukometra
Lehká totální gastritis

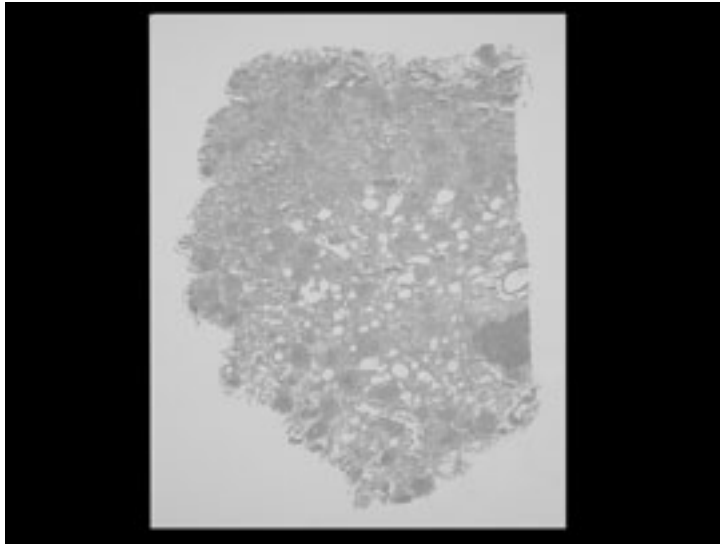
Patologická data

Pitva (jen pozitivní nálezy):
Tělo 81leté ženy (151 cm, 60 kg). Na kůži dolních končetin četné petechiální hemoragie.
Mozek (1115 g), tepny na bazi mozku s aterosklerotickými změnami I. stupně. V bílé hmotě parietálních laloků oboustranně a v mozečku oboustranně kulovité hemoragie do průměru 1 cm. Pons má na řezu pastózní konzistenci, v pontu rozsáhlá hemoragie a malacie do průměru 1,5 cm.
Hrudník a břicho:
V pravé pleurální dutině 1000 ml čirého výpotku, v levé pleurální dutině 800 ml čirého výpotku.

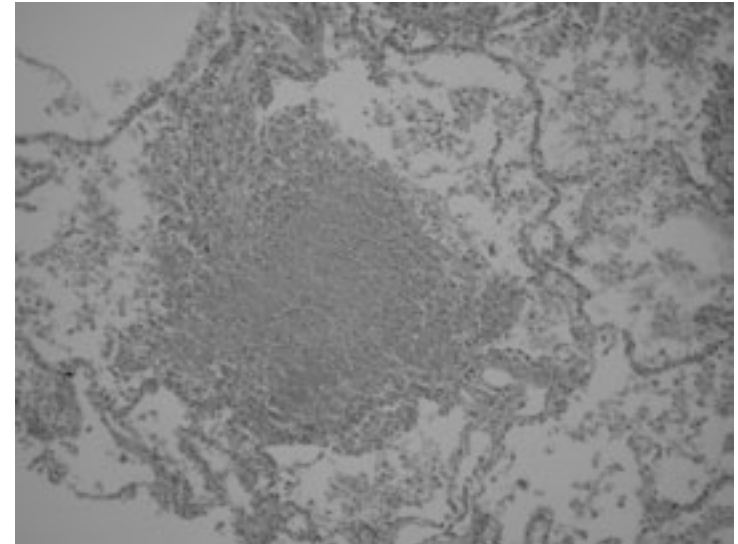
V dutině břišní 1000 ml čirého výpotku.
Srdce (350 g): výrazná dilatace pravé komory srdeční. Myokard levé komory mírně hypertrofický, tloušťky 15 mm.
Věnitě tepny srdce typického průběhu s aterosklerotickými změnami I. stupně, aorta přiměřeně široká s aterosklerózou II. stupně.
Plíce pravá (490 g): pleura jemná, lesklá, na povrchu plic jsou na pleure patrné četné bělavé uzlíčky bílé barvy do průměru 1mm, prosvítá výrazná antrakotická pigmentace.
Na řezu je plicní parenchym difúzně prostoupen drobnými bělavými uzlíčky do 1 mm, stejného charakteru jako na pleure.
Plicní tkáň je mírně překrvená a edematózní. Intima plicnice je jemná, sliznice bronchů překrvená, pokrytá hlenem. Hilové uzliny jsou výrazně zvětšené až na 2 cm.
Plíce levá (470 g): nález stejný jako vpravo.
Trachea má sliznici mírně překrvenou, v horní části průdušnice je otvor po tracheostomii. Bifurkační uzliny jsou masivně zvětšeny, tvoří paket velikosti až 7 cm.
Štítná žláza je nesouměrná, pravý lalok menší, výrazně prokrvácený, na řezu s uzlovitými strukturami. Levý lalok má v podélném průměru velikost až 10 cm, dolní část výrazně vyklenutá objemným prokrváceným koloidním uzlem.
Tlusté střevo s četnými divertikly.
Játra (1200 g): chronická venostáza, v parenchymu drobné bělavé uzlíčky do průměru 1 mm.
Pankreas přiměřené velikosti, na řezu četné Balserovy nekrózy.
Slezina (340 g), mírně zvětšená, tuhé konzistence.
Ledviny (190 g dohromady): vzhled svrštělých ledvin, povrch hrubě granulovaný.
Nadledviny oboustranně listkovité (atrofie kůry).
Dřeň obratlů má nápadně červenou barvu, měkkou konzistenci.

Mikroskopicky:

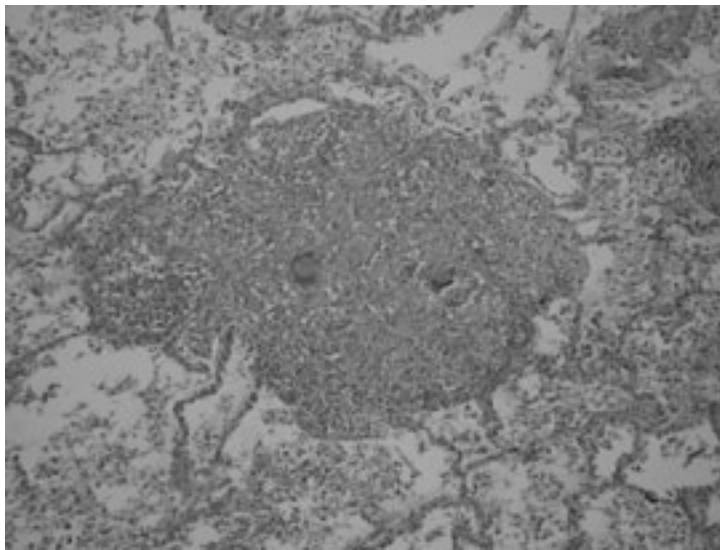
Plíce: miliární TBC
– mnohočetné specifické granulomy, většinou s centrální kaseózní nekrózou,
– větší ložiska nekrózy s mykotickými vlákny, v.s. *Aspergillus*
– v drobných cévách endovaskulární specifické granulomy
– barvení na BK zcela ojedinele pozitivní
LU bifurkační: masivní kaseózní nekróza
Mozeček, mozek: malacie, perivaskulárně četné drobné hemoragie, barvení na BK negativní
Játra: četné specifické granulomy
Ledviny: arteriolosklerotická nefroskleróza, obraz svrštělých ledvin, zastiženy ojedinele specifické granulomy v kůře
Slezina: četné specifické granulomy
Pankreas: steatonekrózy
Štítná žláza: regresivní změny v uzlovité strumě (krvácení, siderofágy, jizvení)
Kostní dřevě: četné specifické granulomy
Myokard: ojedinele specifické granulomy



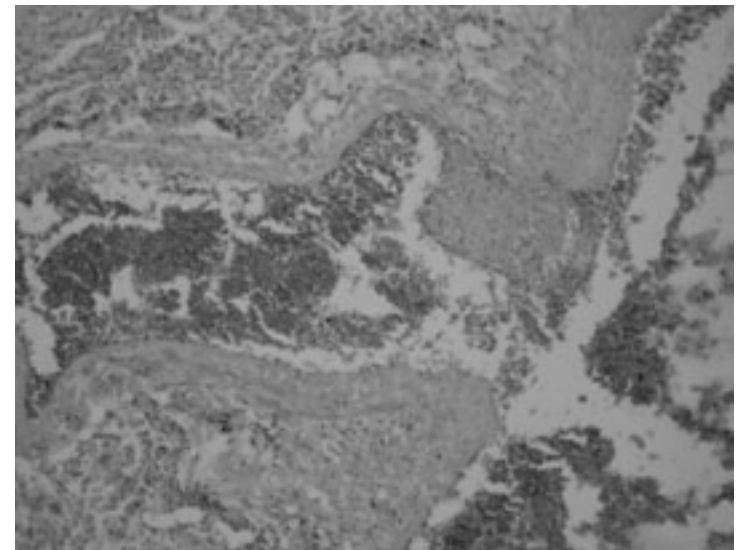
Obr. 6: Histotopogram: plicní parenchym s tuberkulózními uzlíky.



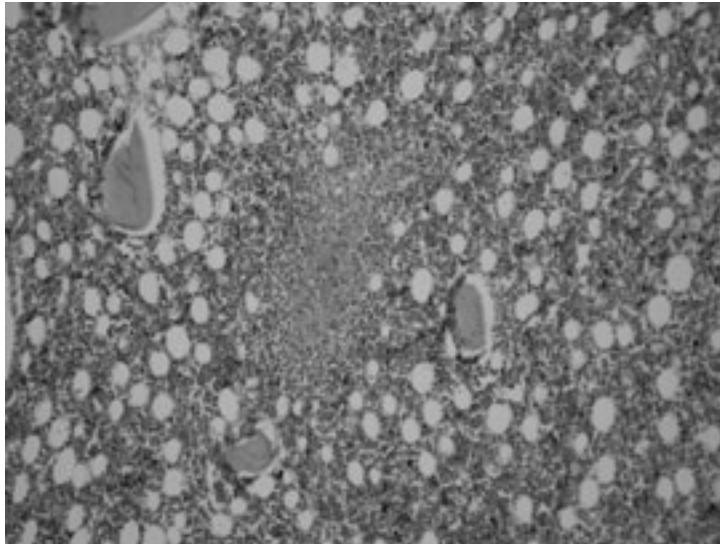
Obr. 8: Tuberkulózní uzlík s kaseózní nekrózou (plíce).



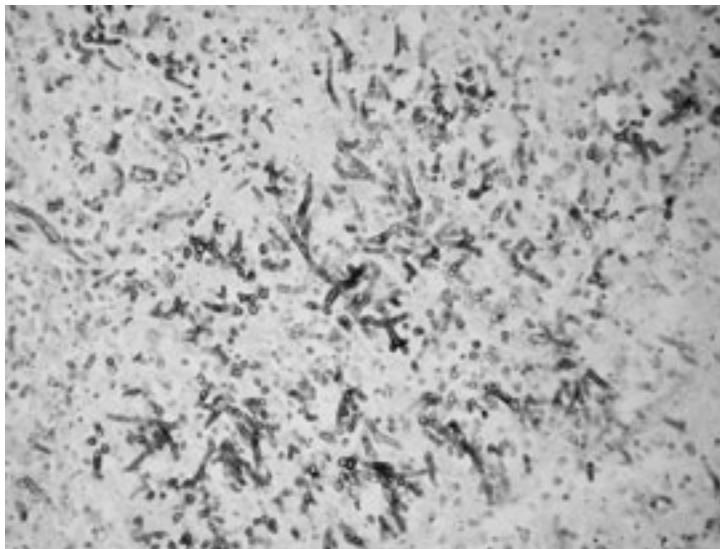
Obr. 7: Tuberkulózní uzlík bez nekrózy (plíce).



Obr. 9: Specifický endovaskulární granulom (důkaz hematogenní diseminace).



Obr. 10: Tuberkulózní uzlík (kostní dřeň).



Obr. 11: Aspergillus (plíce, barvení Grocott).

Bakteriologie (provedená posmrtně):

Kultivace:

výtěr – opálená plíce > pomnožení *Pseudomonas aeruginosa*

vzorek plicního parenchymu – acidorezistentní tyčky +++

- odečet TBC 3. týden pozitivní +++

- PCR MGIT-DNA *Mycobacterium tuberculosis* pozitivní

Závěr: PCR – prokázána DNA *Mycobacterium tuberculosis*

Patologické diagnózy

I. (Hlavní nemoci)

Pokročilý věk (82 let)

Svráštělé ledviny oboustranně

- chronická renální insuficience

- nutnost hemodialýzy (klinický údaj)

Arteriální hypertenze – klinický údaj

Miliární tuberkulóza (plíce, játra, slezina, kostní dřeň, myokard)

- kaseózní tuberkulóza a nekróza hilových plicních i bifurkačních tracheálních lymfatických uzlin

Mykotická pneumonie (susp. aspergilová)

II. (komplikace)

Dilatace pravé komory srdeční

Dilatace obou srdečních síní

Chronická fibrilace síní – klinický údaj

Hydrotorax oboustranně (P-1000 ml, L-800 ml)

Katarální bronchitida

Malacie pontu s ložiskem krváčení

Ložiska krváčení v mozečku oboustranně (oblast nucleus denatus) a v obou okcipitálních lalocích mozku

Pancytopenie – klinický údaj

Venostáza v játrech – 1200 g

Ascites 1000 ml

Akutní pankreatitida (četné Balserovy nekrózy)

DIC – klinický údaj

III. (příčina smrti)

Miliární tuberkulóza

IV. (ostatní nálezy)

Koloidní struma

Diskuse

Na kontrolu TB jsou celosvětově vynakládány nemalé prostředky, přesto se stále nedaří dostat tuto chorobu pod kontrolu. Jen v Evropě stoupl za posledních sedm let počet hlášených tuberkulózních onemocnění o jednu třetinu. Tento vzestup mají na svědomí především země bývalého SSSR a Rumunsko, zatímco v zemích EU byl až na výjimky zaznamenán pokles počtu hlášených TB onemocnění.

Česká republika se může řadit po bok vyspělých zemí s příznivou situací v TB a její účinnou kontrolou. V posledním roce byla v České republice relativní notifikace onemocnění nižší o 20 % než byl průměr v zemích EU a v letech 1998 a 2002 byl v ČR zaznamenán druhý nejvyšší pokles nemocnosti na TB ze zemí nynější EU.

V roce 2005 byl celkový počet nemocných (dle dat UZIS Praha) 967, což představuje prevalenci 9,4/100 000. Počet plicních TB byl 806, z toho bakteriologicky ověřená TB (mikroskopicky, event. kultivačně a genově) byla u 559 nemocných. Mikroskopicky pozitivních bylo 293. Podíl bakteriologicky pozitivních případů tedy dosáhl 69,4 %.

Podobně jako v předchozích letech byla TB zjišťována především u starých osob, počet nových onemocnění u osob mladších 20 let byl zanedbatelný. U 56 nemocných byla tuberkulóza zjištěna až při pitvě, většinou však jako vedlejší nález při jiném základním onemocnění, na které dotyční zemřeli. Rezistence na antituberkulotika je nízká, což svědčí o dobře prováděné léčbě TB nemocných (1).

Etiologie i patogenese tuberkulózy jsou všeobecně známy. *Mycobacterium tuberculosis*, které popsal Robert Koch již v roce 1882, je také nejčastějším původcem tuberkulózní infekce (95 %). Buněčná stěna mykobaktérii je tvořena fosfolipidy a vosky, které inaktivují proteázy histiocyty. Mykobakterie neprodukuje toxiny a jsou příznačně acidorezistentní. Pronikají do organismu převážně plicemi – inhalační cestou.

Primární plicní tuberkulóza vzniká u osob, které s tuberkulózními mykobakteriemi přicházejí do kontaktu poprvé. Přibližně za tři týdny vzniká u postižených osob kdekoli na periférii plic ložisko specifického zánětu, o něco později se vyvíjí kaseózní lymfadenitida, jako druhá složka tzv. primárního komplexu. Se stoupající rezistencí postižené osoby se primární komplex vazivově opouzdří, zjizví a často následně kalcifikuje. Ve vyhojeném primárním komplexu mohou vitální mykobakterie perzistovat po léta a při snížené imunitě pacienta reinfikovat. Možnou komplikací primární plicní tuberkulózy je její porogenní šíření či hematogenní diseminace s rozvojem fatální generalizované miliární tuberkulózy.

Postprimární plicní tuberkulóza se vyvíjí u pacientů (převážně dospělí) s určitou získanou rezistencí, nikoliv však úplnou imunitou. Nejčastěji se jedná o tzv. vnitřní reinfekci, respektive reaktivaci, která je běžná ve stáří.

Plicní tuberkulóza dospělých má charakter tuberkulózy orgánové. Šíření se děje nejčastěji cestou porogenní, generalizace cestou lymfatickou či hematogenní je méně častá.

Tuberkulózní zánět řadíme mezi specifické granulomatózní záněty, základním projevem jsou jeho dvě formy: **exsudativní** a **proliferativní**. Každá z těchto forem tuberkulózního zánětu se může vyskytovat samostatně, nejčastěji se však obě formy kombinují.

Pro tuberkulózní zánět je charakteristická **kaseózní nekróza** – zesýrovatění.

Proliferativní formu tuberkulózy představuje tuberkulózní uzlík, jedná se o spíše ohraničené drobné kulovité ložisko 1–2 mm v průměru, velké přibližně jako jáhla (milium). Histologicky je specifický uzlík tvořen epiteloidními buňkami – tvarově modifikovanými histiocyty. Histiocyty často splývají a tvoří obrovské mnohojaderné Langhansovy buňky, s charakteristickým podkovovitým uspořádáním jader.

Exsudativní forma tuberkulózy postihuje především serózní blány, měkké pleny mozkové – bazilární leptomeningitis, plíce (2).

Aspergilóza je velmi časté onemocnění, incidence této mykózy vzrůstá. Diagnostikovat tuto nemoc je poměrně těžké, výsledky terapie jsou suboptimální. Mortalita zůstává vysoká.

Původcem aspergilózy je v 90 % *Aspergillus fumigatus*, tvoří septované hyfy 7–10 um široké, větvičky se většinou dichotomicky v ostrém úhlu (3, 4). Často tvoří pravidelně uspořádané mycelium, které má vzhled drúzovitých útvarů. Místem vniku infekce je nejčastěji respirační trakt.

Ke vzniku infekce predisponují především osoby se sníženou imunitou, ale také lokální plicní léze, například tuberkulózní kaverny, bronchiektazie či bronchiální cysty.

Aspergilóza dýchacího ústrojí komplikuje často jiné plicní onemocnění, projevuje se nejčastěji jako akutní nekrotizující pneumonie s plicními infarkty. Vzácněji, při snížené imunitě, může dojít k diseminované orgánové aspergilóze z primárního ložiska v plicích.

Výběrem této kazuistiky na klinicko-patologickou konferenci upozorňujeme na stálý výskyt tuberkulózy, zvláště u starších osob a osob imunosuprimovaných, která může být navíc komplikována další infekcí. Tuberkulóza je často zjištěna až při pitvě, většinou však jako vedlejší nález při jiném základním onemocnění. K diagnostice TBC jsou využívány moderní diagnostické metody, přesto však nemusí mykobakteriální infekci prokázat vždy, stejně jako v našem případě, kdy BK, kultivace i BAL byly opakovaně negativní, při hematogenním šíření tuberkulózy (důkazem hematogenního šíření jsou například endovaskulární granulomy).

Tuberkulóza je onemocnění stále aktuální a je potřeba o ní u predisponovaných pacientů diferenciatně diagnosticky uvažovat.

Literatura

1. Homolka J, Krejbič F, Mazánková V. Tuberkulóza v České republice v roce 2004. *Časopis lékařů českých*, 2005;9:587–91.
2. Mířejovský P, Bednář B. *Obecná patologie*. Praha: Karolinum, 1997:49–50.
3. Bednář B. et al.: *Patologie*. Praha: Avicenum, 1983:252–66.

*MUDr. Petra Hájková,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Fingerlandův ústav patologie,
Sokolská 581,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: hajkova@lfhk.cuni.cz*

ZE ŽIVOTA FAKULTY

**Prof. MUDr. VLADIMÍR PALIČKA, CSc.
(K JEHO 60. NAROZENINÁM)**



V červenci tohoto roku oslavil životní jubileum profesor Vladimír Palička. Je obtížné představit našim čtenářům všechna fakta při jeho bohatém profesním životě a obsáhlém odborném zaměření. Jeho profesní život není spojen jen s oborem klinické biochemie, ale také s oborem vnitřního lékařství, zejména osteologie.

Vladimír Palička se narodil v roce 1946 v Prostějově, rodina se později přestěhovala do Bruntálu, kde jeho otec pracoval jako vedoucí oddělení mikrobiologie. Vystudoval Lékařskou fakultu v Olomouci, obor všeobecné lékařství, promoval v roce 1970. Již v průběhu studia pracoval jako pomocná vědecká síla na histologii, patologii a později na interně u prof. Lukla. Po převzetí kliniky profesorem Wiedermannem se začal zajímat o oblast hematologie a měl zájem i o laboratorní medicínu. Po promoci nevyužil nabídky pokračovat v práci na fakultě, ale začal pracovat v nemocnici v Bruntále s praxí na interním a chirurgickém oddělení. Po zřízení oddělení klinické biochemie mu bylo nabídnuto vedení tohoto oddělení, což přijal, a znamenalo to pro něj definitivní rozhodnutí věnovat se klinické biochemii a laboratorní medicíně. Již v tomto období se přednáškami v IPVZ podílel na vzdělávání dalších odborníků v oboru a publikoval první vědecké práce (například tehdy v ČR prioritní sdělení o možnosti stanovení rozsahu poškození myokardu dle aktivit CK). Od roku 1979 působil jako ředitel nemocnice v Bruntále. Z tohoto období je nutné zmínit zejména odborné vedení stavby nové polikliniky včetně, na tehdejší dobu, špičkově vybaveného oddělení klinické biochemie.

Od roku 1984 dosud působí Vladimír Palička na Lékařské fakultě UK a ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, zpočátku jako primář Oddělení klinické biochemie a později jako přednosta Ústavu klinické biochemie a diagnostiky. Pod jeho vedením zaznamenal obor klinické biochemie ve Fakultní nemocnici nepřehlédnutelný rozvoj, a to jak

v oblasti rutinní, tak i vědeckovýzkumné. Nelze také opomenout vybudování prstovového zázemí v nové budově (1995), které tento rozvoj oboru umocnilo. V letech 1990–1998 působil prof. Palička jako předseda a dále pak jako čestný předseda České společnosti klinické biochemie ČLS JEP, kde s pílí jemu vlastní pracoval pro celý obor klinické biochemie.

V kariéře lékaře a vysokoškolského učitele „obvyklý“ sled událostí – atestace z klinické biochemie, kandidatura lékařských věd, po roce 1990 docentura v oboru biochemie a vnitřního lékařství a profesura v oboru vnitřního lékařství, atestace z endokrinologie – představuje obrovské množství práce, starostí a úsilí, ale je také zdrojem oprávněného potěšení a uspokojení z práce. Vždyť prof. Palička vždy dbal nejen na rozvoj vědy a výzkumu na pracovišti, sám byl a je řešitelem výzkumných úkolů a grantů tuzemských i zahraničních, ale také podporoval mladší kolegy ve vědeckovýzkumné činnosti a byl jim vždy učitelem, který je nápomocen radou i činy.

Za povšimnutí stojí zvláště velká šíře jeho medicínských zájmů – je jistě uznávaným klinickým biochemikem, ale i špičkovým odborníkem v osteologii, výživě, přednáší na revmatologických či endokrinologických kongresech jako vyzvaný řečník.

Jeho obrovská lidská a odborná reputace a uznání v České republice i v zahraničí jsou vyjádřeny jeho členstvím nebo čestným členstvím v domácích a zahraničních odborných společnostech, které však nikdy nevnímal jako formální, vždy si jich vážil, a v odborných společnostech také aktivně pracoval a pracuje (čestný předseda České společnosti klinické biochemie ČLS JEP, předseda Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP, místopředseda Společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS JEP, Past-President of the Forum of European Societies of Clinical Chemistry, European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, American Association for Clinical Chemistry, Association of Clinical Biochemists of UK, Slovenská spoločnosť klinické biochemie – čestný člen, Hungarian Society for Clinical Pathology – Honorary Member, Polish Society for Laboratory Diagnostics – Honorary Member). Nelze opomenout jeho členství ve vědeckých radách a redakčních radách tuzemských i zahraničních časopisů. Sám je autorem více než 400 publikací, odborných článků, kapitol a několika monografií. Přednesl stovky přednášek, z toho desítky vyzvaných přednášek na mezinárodních fórech.

Prof. Palička je vzdělán v celé šíři biochemie, klinické biochemie a vnitřního lékařství, svůj zájem v oblasti klinické medicíny nasměroval na výživu a metabolismus, zejména metabolismus minerálních látek a metabolismus kostí. Byl zakládajícím členem Společnosti pro parenterální a enterální výživu, v níž byl vědeckým sekretářem a nyní tam působí jako místopředseda, a je také spoluzakladatelem Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu, ve které je po tři volební období předsedou. Předsedá Radě klinických laboratoří ČLS JEP, řadu let vedl Metabolické kolegium sdružující endokrinology, diabetology, osteology, odborníky ve výživě a další klinické speciality.

V roce 1995 zřídil ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové Osteocentrum, ve kterém byli postupně soustředováni pacienti se závažnými metabolickými chorobami kostí z královéhradeckého regionu i celé republiky. K osteologii neodmyslitelně patří osvěta mezi pacienty, které se vždy věnoval, ať již publikačně, přednáškami, osvětou v rádiu

a také spoluprací s organizacemi, jejichž zájmem je zlepšení osudu obzvláště těžce postižených pacientů, např. paraplegiků (Paraple).

Významné postavení, kterému se Vladimír Palička těší v odborných kruzích, nesporně potvrzuje skutečnost, že se stal v roce 2005 místopředsedou Světového výboru společnosti klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC). Vklad, který Vladimír Palička tímto způsobem vložil do budoucnosti české klinické biochemie a jejího postavení ve světě, zřejmě oceníme teprve v budoucnosti.

Prof. Palička má kromě svých odborných medicínských aktivit mimořádný dar umění jednat s lidmi, je skvělým přednášejícím, učitelem a kolegou. Jeho osobnostní vlastnosti a odborné schopnosti byly důvodem toho, že byl v roce 2003 zvolen děkanem Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a před několika dny byl Akademickým senátem fakulty suverénně zvolen do druhého funkčního děkanského období. Jeho činnost v čele Lékařské fakulty je spojena s řadou ambiciózních projektů na výstavbu nových prostor: univerzitního kampusu a Vědecko-výzkumného centra Lékařské a Farmaceutické fakulty či výstavbou a otevřením Výukového centra Lékařské fakulty, ale také nebývalým rozvojem vědeckých aktivit a inovací výukového kurikula.

Profesor Vladimír Palička se dožívá 60 let v plné svěžesti, ale současně pod tíhou povinností lékaře, učitele, přednosty, děkana... Nezbývá než mu přát, aby stále nacházel potěšení z práce a ze života, aby pro nás zůstal učitelem, vedoucím, ale současně i kolegou připraveným pomoci. To vše do mnoha dalších let!

Doc. MUDr. Pavel Živný, CSc.

ZE ŽIVOTA FAKULTY

**Doc. MUDr. ANTONÍN HLAVA, CSc.
OSLAVIL 75. NAROZENINY**



Začátkem tohoto roku pokřtil doc. MUDr. Antonín Hlava, CSc. nově vzniklou monografií o intervenční radiologii editorů prof. Krajiny a doc. Peregrina a zároveň v kruhu svých spolupracovníků oslavil významné životní jubileum.

Narodil se 8. 1. 1931 v Benešově u Semil, v roce 1950 složil maturitu na gymnáziu v Pardubicích a pak studoval na lékařských fakultách v Hradci Králové a v Brně. V letech 1956 až 1962 pracoval na místě sekundáře interního oddělení v Ústí nad Orlicí a potom nastoupil na rentgenové oddělení v Pardubicích. Od roku 1967 až dosud pracuje na radiologické klinice naší fakultní nemocnice.

Podrobně zhodnotit obsáhlou vědeckou a lékařskou činnost doc. Hlavy je nelehkým úkolem. Je průkopníkem vaskulární intervenční radiologie. Dosud zveřejnil okolo 250 publikací o katetrizaci srdce, vrozených a získaných vadách srdce, předoperačních embolizacích tumorů ledvin a o léčebných uzávěrech pánevních tepen při krvácení z urogenitálního traktu. V roce 1972 začal vyšetřovat věnčité tepny a v roce 1988 provedl první koronární angioplastiku v Hradci Králové. Jako autor, spoluautor či editor se podílel na čtyřech monografiích. Za monografii „Intervenční radiologie“ mu byla udělena cena rektora Univerzity Karlovy za rok 1996. Dále byl oceněn cenou rektora Univerzity Palackého za nejlepší výukový videofilm na festivalu Akademia film Olomouc 1982. Nebyvalý je jeho zájem o historii české medicíny zúročovaný monografickou činností.

V očích kolegů je osobnost Antonína Hlavy vzorem v akademickém pojetí přístupu k lékařskému oboru. Je lékař, na jehož lidský způsob jednání vděčně vzpomíná řada pacientů a spolupracovníků, vědec a v neposlední řadě vynikající a zapálený učitel. Zároveň je výborný řečník a mistr psaného slova, iniciátor vzniku série monografií, které

spatřily na klinice světlo světa v posledních deseti letech. Přístup ke studentům mu byl po léta odpírán. O to více se vrhl do výuky v letech devadesátých, kdy se stal vedoucím Katedry radiologie a nukleární medicíny LF. Je právě jeho významnou zásluhou, že zvýšený zájem o obor diagnostické a intervenční radiologie přivedl na kliniku mnoho mladých a schopných lékařů.

Mezi Tondovy koničky patří zahradničení, zvláště skleníků s kaktusy. Nyní pracuje na druhé monografii o českém lékařství a s velkou láskou se věnuje třem vnoučatům. Oporou mu je jeho žena Sylva, taktéž lékařka. Milý Toniku, nechť Ti síla Tvého ducha nadále pomáhá překonávat ony strasti, kterým Tě čas od času vystavuje Tvá tělesná schránka. To Ti přejí a na pravidelná setkání s Tebou se těší vděční žáci a spolupracovníci.

*prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.
prof. MUDr. Antonín Krajina, CSc.*

ZE ŽIVOTA FAKULTY

11. HRADECKÝ DEN S KARDIOLOGICKOU TEMATIKOU

pořádaný Lékařskou fakultou Univerzity Karlovy v Hradci Králové, Fakultní nemocnicí Hradec Králové a I. interní klinikou LF UK a FN v Hradci Králové u příležitosti 60. výročí založení Lékařské fakulty v Hradci Králové

Místo konání: přednáškový sál společnosti Arrow International, Pražská 209, Hradec Králové;

Datum konání: středa 16. listopadu 2005

Abstrakty uspořádal: doc. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

Farmakoterapie hypertenze: děláme pro své pacienty dost?

Ceral J.

I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Arteriální hypertenze je dnes především závažným rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerózy a jako taková je pouze jedním z řady ovlivnitelných rizikových faktorů. Ačkoliv je zisk z léčby hypertenze nesporně vysoký, zvýšené kardiovaskulární riziko nelze úpravou TK zcela odstranit. Pečlivě provedená studie, ve které byli hypertonicí sledováni více než dvacet let, ukazuje, že riziko úmrtí na ICHS je o 95 % vyšší a riziko úmrtí na CMP o 150 % vyšší u léčených hypertoniců než u stejně starých normotoniců. Proto je třeba aktivně léčit všechny přítomné rizikové faktory. Až studie ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm) provedená u hypertoniců potvrdila, že zisk z léčby statiny je aditivní k farmakologické kontrole krevního tlaku.

Kyselina acetylosalicylová patří mezi standardní léky v sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob. V primární prevenci má smysl u pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem. Antiagregační léčba by však měla být nasazena vždy až po korekci krevního tlaku, aby nedocházelo ke zvýšení rizika vzniku hemoragické CMP.

K získání alespoň orientačního přehledu o léčbě rizikových faktorů u těžkých hypertoniců v našem regionu jsem z nových pacientů, vyšetřených v mé poradně za 8 měsíců (do února 2005 včetně), vybral nemocné, kteří byli v péči specialistů (kardiolog, internista, diabetolog). Zařazení byli pacienti, jejichž hlavním problémem byla těžká hypertenze a kteří splňovali kritéria pro agresivní léčbu rizikových faktorů.

Zatímco v sekundární prevenci mělo antiagregační léčbu 87 % pacientů, v primární prevenci mělo aspirin pouze 20 % pacientů. Z pacientů užívajících antiagregační léčbu mělo pouze 15 % nemocných dobře korigovanou hypertenzi. V sekundární prevenci nemělo statin 40 % nemocných, v primární prevenci nemělo statin dokonce 78 % pacientů. Při hodnocení úspěšnosti v dosahování cílových hodnot lipidů byly nejprve použity

cílové hodnoty doporučené v České republice v roce 2000 (18). Dle těchto doporučení byl za cílovou hodnotu považován celkový cholesterol <5 mmol/l a LDL cholesterol <3 mmol/l. Těchto cílových hodnot nedosahovalo v našem souboru 52 % pacientů. Pokud bychom akceptovali pro rizikové pacienty cílovou hodnotu celkového cholesterolu <4,5 mmol/l a LDL <2,5 mmol/l (viz společné evropské doporučení z roku 2003), dosahovalo ji v našem souboru pouhých 16 % pacientů.

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

Aortální stenóza. Nové poznatky

Čerbák R.

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

Kalcifikovaná degenerativní aortální stenóza je nejčastěji operovanou chlopní vadou. Její frekvence je dána mimo jiné stárnutím populace a podobností s koronární tepennou nemocí. Blízký vztah s ischemickou chorobou srdeční je doložen opakovanými zprávami o dyslipidemiích, depozitech lipidů a kalcia (1) i zvýšenými hladinami adhezivních molekul (ICAM-1, VCAM-1 a E-selektinu), hladiny C-reaktivního proteinu (2) a přítomnosti bakterie *Chlamydia pneumoniae* (3,4). Z toho P. Faggiano vyvozuje (1), že aortální kalcifikovaná stenóza je aktivním procesem, který vyžaduje aktivní léčebný přístup. Již v roce 2002 dokazuje Bellamy (5), že podávání statinů zpomaluje progresi nemoci, upozorňuje však, že prospěšnost této léčby musí být potvrzena na velkých prospektivních studiích. V letošním roce se jedna prospektivní randomizovaná studie uskutečnila: skotská studie „SALTIRE“, provedená na 155 nemocných, však neprokázala žádný benefit statinů v léčení aortální stenózy (6). Nezbývá, než vyčkat na výsledky dalších dvou studií, které v současnosti probíhají: kanadská studie ASTRONOMER N=264 (7) a především multicentrická evropská studie SEAS N=1400 (8). Obě však budou ukončeny teprve v roce 2007, resp. 2008. Doposud tedy neexistuje evidence based medicína, která by podávání statinů u aortální stenózy doporučovala.

Dalším novým poznatkem, který přinesl letošní rok, je časnější indikace vady k operaci. Americká guidelines společnosti AHA/ACC z roku 1998 (9) i česká doporučení ČKS z roku 2000 (10) shodně doporučují chirurgickou intervenci u kritické aortální stenózy ($AVA_i < 0,05 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) pouze tehdy, jsou-li přítomny symptomy (dušnost, stenokardie) a/nebo známky dysfunkce levé komory. Symptomy musí být samozřejmě vyloučeny, nebo potvrzeny zátěžovým testem na specializovaném pracovišti. P. Pellikka uveřejnila v letošním roce výsledky dlouhodobého sledování 622 nemocných se závažnou aortální stenózou. Zjistila, že u těchto asymptomatických nemocných se symptomy brzy objeví, avšak operační riziko je menší a doporučuje preventivní kardiologický výkon, zvláště, je-li zřetelná progresie nemoci, hypertrofie levé komory a výrazné kalcifikace chlopně (11). Ke stejným závěrům přichází i J. Endrys (12).

V letošním roce publikoval také J. Dominik (13) přehled současných znalostí o „Patient-prosthesis mismatch“ (PPM). Jedná se o nepoměr mezi velikostí implantované chlopně a velikostí povrchu těla nemocného. Je-li index efektivní plochy implantova-

né aortální chlopně menší než $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, pak vzniká PPM, je-li menší než $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, pak se jedná o nepoměr významný. PPM, který je charakterizován tlakovým gradientem na umělé chlopni, znamená nepříznivý výsledek operace (častější mortalita, horší pooperační průběh a pomalejší regresi hypertrofie levé komory). Proto je nutné se této peroperační komplikaci vyhnout a pamatovat na ni u nemocných s úzkým aortálním anulem. U těchto nemocných není možné vždy implantovat bioprotézu, i když podle svého stáří by měli být pro tuto umělou chlopeň indikováni (lung. 14). Dominik uvádí, že nové mechanické protézy mají širší vnitřní lumen, který zabrání vzniku PPM. Tyto protézy vyžadují málo agresivní antikoagulační terapii (INR=2,2), která bude bezesporu v blízké budoucnosti kontrolována samotným nemocným doma: „self-management“ (15).

Tato práce byla podpořena grantem IGA NR/8306-5.

Chirurgie mitrální insuficience

Dominik J., Žáček P., Harer J., Mědřek K.

Kardiochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Mitrální insuficienci lze ve většině případů chirurgicky řešit nejrůznějšími typy plastik. K plastikám jsou vhodné nejen mitrální insuficience degenerativní etiologie, ale i insuficience sekundární z dilatace anulu a také regurgitace ischemické etiologie. Porevmatické mitrální insuficience (kombinované vady s převahou insuficience) stejně jako insuficience způsobené akutní endokarditidou jsou k plastikám vhodné jen vzácně.

Indikace k operaci vyplývá z porovnání rizika výkonu a přínosu operace. Ke správnému rozhodnutí potřebujeme znát přesnou diagnózu (echo), přirozený průběh onemocnění a operační výsledky nejen časně, ale i dlouhodobě. K operaci pro mitrální insuficienci jsou indikováni všichni symptomatictí nemocní a to, i když mají normální funkci LK, nebo ji již mají sníženou. Asymptomatictí nemocní jsou indikováni pouze tehdy, pokud již mají sníženou funkci LK. Asymptomatictí nemocní s normálními parametry funkce LK jsou dispenzarizováni a echokardiograficky sledováni a pokud se stanou symptomatictí, nebo se jim začne snižovat funkce LK, pak se dostávají mezi indikované. Za již sníženou funkci LK u mitrální regurgitace, která indikuje operaci, považujeme $EF < 60 \%$, $ESD \text{ LK} > 45 \text{ mm}$, $ESV \text{ LK} > 60 \text{ ml}/\text{m}^2$.

Pro zvolení správného chirurgického postupu je důležité dělení mitrální insuficience dle Carpentiera na tři typy. I. typ - normální pohyb cípů (dilatace anulu, dysfunkce komory, perforace cípu), II. typ - prolaps cípu, nebo cípů (elongace nebo ruptura šlašínek event. papilárních svalů), III. typ - restrikce hybnosti cípů (srůsty komisur i chord, živění papilárních svalů, ztluštění a retrakce cípů). První dva typy jsou vhodné k plastikám, třetí typ vzácně - je představitelem porevmatické mitrální stenoinsuficience.

Plastika dle Woolera, Burra, Alfieriho, čtvercová plastika, skluzná plastika, implantace anuloplastických prstenců, zkracování šlašínek i náhrady šlašínek budou představeny a dokumentovány peroperačními záběry.

U nemocných s fibrilací síní provádíme současně s mitrální plastikou i radiofrekvenční ablací, jejíž úspěšnost je 75 %. Velkou výhodou pro operované po mitrální plas-

tice a úspěšné ablaci je skutečnost, že antikoagulační léčba je u nich podávána pouze 3–6 měsíců po operaci na rozdíl od trvalé antikoagulační léčby, kterou vyžadují všichni operovaní nejen s náhradou chlopně, ale i s plastikou a přítomnou fibrilací síní.

Může nám ischemií modifikovaný albumin pomoci u nemocných s bolestí na hrudi?

Dušek J.¹, Tichý M.², Štásek J.¹, Bis J.¹, Gregor J.³, Pudil R.¹, Vojáček J.¹

¹I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN, Hradec Králové

³Plicní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Vyšetření vazby albuminu – kobaltu (The Albumin-Cobalt Binding Test, ACB) je kvantitativní in vitro test k detekci albuminu modifikovaného ischemií (Ischemia Modified Albumin, IMA) v lidském séru, založený na měření vazebné kapacity albuminu pro kobalt. Jedná se o ukazatel, který je vedle EKG a stanovení srdečních troponinů určený k rychlé stratifikaci nemocných vyšetřovaných pro akutní bolest na hrudi suspektní z koronární etiologie. Jeho význam je spatřován zvláště u skupiny nemocných v nízkém riziku ICHS s bolestí na hrudi suspektní z myokardiální ischemie při nediodnostickém EKG a negativním výsledkem stanovení srdečních troponinů. Právě u této skupiny nemocných by tento marker mohl posloužit jako velmi výhodný pomocný ukazatel k rozhodnutí, zda nemocného propustit domů, či ho pozorovat za hospitalizace a dále podrobně vyšetřovat.

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

Změny plicní cirkulace u nemocných s jaterní cirhózou

Fejfar T., Šafka V., Hůlek P., Jirkovský V.

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Nejzávažnější komplikací jaterní cirhózy, jako konečného stadia mnoha jaterních onemocnění, spolu s vlastní poruchou jaterní funkce, je symptomatická portální hypertenze. Portální hypertenze má složku pasivní, způsobenou přestavbou jaterního parenchymu, a složku aktivní, za níž jsou odpovědné zejména aktivované hvězdčkovité (stelátové) buňky. V odpovědi na zvýšenou rezistenci dochází sekundárně ke splachnické arteriální vasodilataci a aktivaci celé řady neurohumorálních působců (RAAS, ADH, ANF).

Nejzávažnější, život ohrožující, a také nejčastější (30 % nemocných s jaterní cirhózou) komplikací stále zůstává krvácení z portosystémových kolaterál (jícnové či žaludeční varixy, varixy tenkého střeva, rekta či portální gastropatie a kolopatie). I při dostupné endoskopické terapii a moderní farmakoterapii zůstává mortalita první ataky krvácení 30–50 %⁽¹⁾. Refrakterní ascites, s nebezpečím rozvoje hepatorenálního selhání, či spontánní bakteriální peritonitidy (20–30 % nemocných s ascitem), je druhou vážnou komplikací a signalizuje špatnou prognózu nemocného (50% mortalita do 6 měsíců)⁽²⁾.

Jistě méně časté, ale nikoliv méně závažné, komplikace plynou ze změn, ke kterým dochází v systémové a zejména plicní cirkulaci.

Plicní řečiště je vystaveno mnoha vasoaktivním působkům ze splachnického řečiště, jater a vlastního retikuloendotelového systému. Největší význam v patologických dějích je připisován nerovnováze v produkci oxidu dusnatého a prostacyklinu na jedné straně a endotelinu I na straně druhé. Význam má však i nepoměr mezi edotelálními receptory typu A a B. Postižení plicního řečiště (Pulmonary-hepatic vascular disorders – PVD) se v současnosti dělí na dvě zásadně odlišné jednotky: hepatopulmonální syndrom a portopulmonální hypertenzi.

Hepatopulmonální syndrom (HPS) je charakterizován výraznou prekapilární a kapilární vasodilatací, při které dochází k rozšíření plicních kapilár na 5–10násobné hodnoty proti normě (Typ I), v některých případech i tvorbě významných AV zkratů (Typ II). Klinicky se projevuje jako perfúzně-difúzní defekt s arteriální hypoxemií, cyanózou a dušností. HPS je charakterizován poklesem pO₂ pod 80 mmHg a vzestupem alveolo-arteriálního kyslíkového gradientu nad 15 mmHg. K průkazu zkratové cirkulace se užívá kontrastní UZ vyšetření srdce či scintigrafie Tc značeným makroagregovaným albuminem. Prognóza nemocných s HPS je horší než u nemocných bez plicního postižení, ale jaterní transplantace, provedená u nemocných s lehkým a středním stupněm postižení, má uspokojivé výsledky a ve vysokém procentu (nad 80 %) vede k normalizaci plicních funkcí.⁽³⁾

Naopak portopulmonální hypertenze (PPH) je jednotka svými projevy blízká primární plicní hypertenzi. Je charakterizována vzestupem tlaku v plicní tepně na 25 mmHg a více, bez současných známek levokomorové dysfunkce (zaklíněný tlak v plicní tepně pod 15 mmHg). V prvopočátku se uplatňuje zejména složka aktivní (působení ET1), posléze i pasivní (tvorba mikrotrombů, endotelální proliferace). Vedle projevů jaterní insuficience je tedy nemocný ohrožen i pravostranným srdečním selháním. Prognóza těchto nemocných je dlouhodobě špatná (2 roky přežívá 50 % nemocných), výskyt této komplikace je naštěstí nepříliš častý (4 % nemocných s jaterní cirhózou). V této skupině nemocných bohužel ani výsledky transplantační léčby nejsou dobré a těžká plicní hypertenze je považována za kontraindikaci výkonu. V omezených indikacích je však možné pokusit se výhled nemocného zlepšit farmakologicky (blokátory ET receptorů či fosfodiesterázy, protacyklin).

Závěr: U nemocných s jaterní cirhózou různé etiologie, zejména pokud mají další klinické příznaky, musíme pomýšlet i na změny cirkulační a nemocné s HPS či PPH vyhledávat. Nemocné s HPS pak včasné indikovat k jaterní transplantaci.

Podpořeno grantem IGA MZČR NR 8419-4 a výzkumným záměrem VZ-MZO-00179906.

Literatura:

1. Hůlek P, Krajina A et al. Current Practice of TIPS. Olga Štambergová 2001.
2. Moore KP et al. The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the Consensus conference of the International Ascites Club Hepatology 2003; 38: 258–266.
3. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ et al. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). Journal of Hematology 2005; 42: 924–927.

Katetrizační ablace fibrilace síní – naše zkušenosti

Haman L., Pařízek P., Duda J.

I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Úvod: Katetrizační ablace fibrilace síní (FS) je klinicky akceptovanou metodou k udržení sinusového rytmu. V současné době se používá několik ablačních strategií – selektivní izolace plicních žil (PV), cirkumferenční a lineární léze za navigace 3D systémem, ablace vagových ganglií a frakcionovaných potenciálů v levé síní či kombinace těchto metod.

Metody: Na našem pracovišti používáme kombinované metody (elektroanatomická navigace CARTO systémem s ověřením úplnosti lézí Lasso katetrem). U paroxysmálních forem FS provádíme cirkumferenční léze okolo ostií PV se snahou o dosažení elektrické izolace PV, u perzistentních a permanentních forem doplňujeme cirkumferenční léze o lineární léze. Katetrizační ablaci provádíme radiofrekvenčním proudem a katetrem s chlazeným tipem. U všech nemocných před zákrokem provádíme MR srdce k zobrazení individuální anatomie levé síně a PV.

Výsledky: Od května 2004 jsme provedli katetrizační ablaci fibrilace síní u 44 nemocných (29 pacientů s paroxysmální FS, 15 pacientů s perzistentní/permanentní FS).

U pacientů s paroxysmální formou FS je délka než 3 měsíce po zákroku sledováno 25 pacientů (prům. FU 9 měsíců), 8 pacientů prodělalo reablaci pro trvající paroxysmy FiS. Trvale sinusového rytmu bylo dosaženo u 60 % pacientů, 25 % pacientů je asymptomatických (ale v Holteru zachyceny paroxysmy FS), u zbylých 15 % došlo k omezení četnosti paroxysmů FS.

U pacientů s perzistentní/permanentní FS je délka než 3 měsíce po zákroku sledováno 13 pacientů (prům. FU 8 měsíců), 2 pacienti prodělali reablaci pro trvající FiS. Trvale sinusového rytmu bylo dosaženo u 50 % pacientů, 30 % pacientů má méně symptomatrické paroxysmy FS, u zbylých 20 % trvá méně symptomatrická FS.

Výkon byl komplikován v jednom případě perikardiální efuzí a ve třech případech lokálními cévními komplikacemi.

Závěr: I přes učební křivku se kurativní katetrizační ablace FS stala dostupnou a efektivní terapií pro symptomatrické nemocné, u kterých selhala farmakologická léčba.

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

Chirurgická terapie ICHS: současnost a budoucnost

Harrer J.

Kardiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Současná koronární chirurgie je značně ovlivňována bouřlivým rozvojem intervenčních katetrizačních metod. V souvislosti s tím musí chirurg častěji provádět revaskularizace u závažnějšího (difúzního) postižení koronárních tepen a to u starších a polymorbidních nemocných.

V posledních letech došlo k rozvoji miniinvazivních revaskularizačních výkonů. Jsou to výkony, které v důsledku nepoužití mimotělního oběhu, případně v důsledku méně invazivních přístupových cest, znamenají menší zátěž pro nemocného. Lze je tudíž provádět s menším rizikem právě u vysoce rizikových pacientů. U této skupiny nemocných někdy volíme i (nekompletní) paliativní revaskularizaci. Zvláště výhodný je výkon MID-CAB, kdy napojujeme z přístupu krátké přední torakotomie levou mamární tepnu na RIA. Tuto operaci je možno někdy výhodně doplnit angioplastikou s umístěním stentu (hybridní výkon). V současné době se rovněž častěji provádí revaskularizace u akutního koronárního syndromu. Technika operování na bijícím srdci s užitím vnitřních shuntů, případně s podporou mimotělního oběhu, je u takových stavů zvláště šetrná. Na některých pracovištích je při operacích akutního infarktu myokardu voleno užití techniky kontrované reperfuze.

Na Kardiologické klinice v Hradci Králové bylo provedeno za 8 let (1997–2004) celkem 4571 výkonů pro izolovanou ICHS. Z toho bylo 2615 operací s použitím mimotělního oběhu, 1258 operací bez užití mimotělního oběhu z přístupu střední sternotomie (OPCAB), 667 výkonů z přístupu krátké přední torakotomie (MIDCAB), 31 reoperací z miniinvazivního torakotomického přístupu. V budoucnosti lze očekávat další rozvoj miniinvazivních a hybridních výkonů. Operace s pomocí robotů budou výsadou jen několika superspecializovaných center a budou používány jen u jednodušších revaskularizací při optimálním kalibru revaskularizovaných tepen. Určitý potenciál skýtají bio-revaskularizace a užití kmenových buněk.

Synkopy – co nového v roce 2005?

Hodač M.

I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Synkopa – krátkodobá porucha vědomí – představuje nejen častý diagnostický problém, ale i problém stratifikace rizikových nemocných. Nejčastější a prognosticky nejméně závažnou skupinu představují poruchy vědomí na podkladě neurálně zprostředkovaného mechanismu – dle posledních prací se tato příčina prokazuje až v 66 % (Brignole 2005), respektive v 60 % (Kouakam 2005). Dle Doporučení Evropské kardiologické společnosti (Syncope-Guidelines on Management – Diagnosis and Treatment – of Syncope – Update 2005) můžeme podle příčiny krátkodobé poruchy vědomí odlišit 4 základní skupiny – neurálně zprostředkovaný mechanismus (vazovagální synkopa, dráždivá karotida, situační synkopa), ortostatická hypotenze, poruchy srdečního rytmu a strukturální srdeční onemocnění (ischemie, aortální disekce, plicní embolie, aortální stenóza).

Základem vyšetřovacího algoritmu zůstává anamnéza, vedle základního fyzikálního vyšetření je doporučována masáž karotických sinu, ortostatický pokus a test na nakloněné rovině. Důležité je vyčlenění potencionálně rizikových nemocných, kteří by měli být hospitalizováni (vysoká pravděpodobnost strukturálního postižení srdce, synkopa se závažnějším poraněním, opakované epizody poruchy vědomí). V diagnostice neurálně

zprostředkovaného mechanismu má velmi významnou roli test na nakloněné rovině, kdy by měli být k vyšetření indikováni pacienti s neobjasněnou synkopou s vysokým rizikem opakování bez prokázání strukturálního poškození srdce, nemocní s anamnézou suspektní s neurálně zprostředkované etiologie, v případě nutnosti odlišení synkopy s křečmi od epilepsie a také opakované, obtěžující presynkopální stavy.

V případě průkazu neurokardiogenního mechanismu se nabízí otázka, kdy pacienty s touto příčinou poruchy léčit – jistě v případě častých epizod, které snižují kvalitu života, dále jsou indikováni jedinci s poruchou vědomí bez prodromů a v neposlední řadě i pacienti s poruchou vědomí při rizikových situacích (řízení automobilu, sport...).

Základem léčby prokázání neurokardiogenního mechanismu jsou opatření „režimová“ – tekutiny, úprava hypotenzivní terapie, zvýšení hlavy postele o 10°, elastická bandáže dolních končetin, přísolování. Z farmakoterapeutických možností se nabízejí beta-blokátory. Vedle těchto, řekněme standardních léčebných opatření, bylo v posledním období prezentováno několik prací, které popisují dobrý efekt domácího tilt trainingu na ovlivnění neurokardiogenního mechanismu (Öztürk 2005). Implantace pacemakera není doporučována jako metoda první volby v terapii neurokardiogenního mechanismu, a to i při dokumentované kardioinhibiční odpovědi. Ta je většinou druhotná na prvotní vade-depresorickou reakci.

Ve shodě s některými pracemi z nedávné doby (Cadman 2001) můžeme konstatovat: „...existují různé možnosti terapie, není ale jasný ideální farmakoterapeutický prostředek...“ Je tedy nutný individuální přístup ke každému jedinci a často velmi úzká spolupráce kardiologa, neurologa a dalších odborností.

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

Možnosti užití MR angiografie v klinické praxi

Klzo L.,¹ Žižka J.,¹ Solar M.,² Āintěra J.³

¹Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

³ZRIR IKEM Praha

V souvislosti s překotným technologickým rozvojem na poli magnetické rezonance (MR) zaznamenáváme v posledních letech významný nárůst využití této metody v diagnostice onemocnění srdce. Hlavními výhodami této techniky jsou minimální invazivita, absence ionizujícího záření, velmi dobré geometrické i časové rozlišení, možnost multiplanárního zobrazení a vysoká míra reprodukovatelnosti výsledků.

Na přelomu tisíciletí však rozvoj MR hardwaru výrazně akceleroval, což vedlo ke zkrácení vyšetřovacího času, zlepšení prostorového a časového rozlišení, menší náchylnosti k artefaktům způsobeným nepravidelnou srdeční akcí nebo nespoupráci vyšetřovaného. Výrazně vzrostla kvalita morfologického zobrazení u technik nulujících signál tekoucí krve (tzv. „dark blood“). Navíc použití sekvencí vyváženého (refokusaného) gradientního echa (True FISP, balanced FFE, FIESTA) ve spojení s EKG synchronizací umožnilo pronikavé zlepšení kvality kinematického („bright blood“) zobrazení srdce.

Hlavní přínos moderních MR přístrojů, vybavených silnějším a rychlejším gradientním systémem, nejnovějšími vyšetřovacími sekvencemi a paralelními akvizíčními technikami, spočívá v možnosti dosáhnout lepšího prostorového rozlišení, zkrácení vyšetřovacích časů nebo implementace nejnovějších vyšetřovacích metod (perfuzní vyšetření srdce včetně zátěžové nebo angiografické studie).

V současné době má magnetická rezonance dominantní postavení mezi ostatními zobrazovacími metodami v diagnostice strukturálních změn myokardu a perikardu včetně srdečních nádorů, při určování viability myokardu a při přesné kvantifikaci funkčních parametrů srdce. Kontrastní MR angiografie je velmi vhodnou metodou pro zobrazování hrudní aorty a cév malého oběhu, např. plicních žil před termoablačními výkony. Mezi nejnovější aplikace MR zobrazování srdce patří hodnocení chlopenních vad. Do klinické praxe se začíná zařazovat i perfuzní vyšetření myokardu, včetně zátěžového.

Možnosti léčby pokročilého srdečního selhání

Málek I.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Pokročilé srdeční selhání je stav charakterizovaný výraznou symptomatologií, obvykle i těžkou poruchou systolické funkce LK a špatnou prognózou. Časté jsou epizody dekompenzace, při kterých dochází k projevům kongesce a/nebo nízkého srdečního výdeje.

I v tomto stadiu onemocnění máme řadu léčebných možností. Je nutné pečlivé vedení farmakoterapie, zvláště důležité je najít optimální dávkování diuretika, v případě snížení odpovědi se osvědčuje podávání nízkých dávek dopaminu. Známky nízkého srdečního výdeje, zvláště jsou-li spojeny se změnami svědčícími pro orgánovou hypoperfuzi, jsou indikací k zahájení léčby pozitivně inotropními látkami. Kromě katecholaminů (dopamin, dobutamin) máme k dispozici inhibitory fosfodiesterázy III a nověji levosimendan. Posledně jmenovaná látka patří do skupiny kalciových senzitizerů, její unikátní způsob inotropního účinku bez nutnosti zvýšení intracelulárního kalcia je výhodný. Na rozdíl od katecholaminů nedochází ke zvýšení spotřeby kyslíku, vzniku arytmií ani zhoršení diastolické funkce komory.

Z chirurgických metod přichází do úvahy revaskularizace, v indikovaných případech i resekce aneuryzmatu levé komory, event. výkon na mitrální chlopní. Při vyčerpání všech možností léčby zvažujeme provedení transplantace srdce. U kriticky nemocných se šance na úspěšné provedení srdeční transplantace významněji zvyšuje po zavedení mechanické podpory levé, nebo obou srdečních komor. Důležitou složkou péče je správná indikace stimulačních technik a implantabilního defibrilátoru.

Péče o nemocné s chronickým srdečním selháním je v rukou ambulantního kardiologa a praktického lékaře. V období dekompenzace je nutné nemocného hospitalizovat, v indikovaných případech je nutná konzultace s kardiocentrem, které má možnosti diagnostiky a komplexní péče o tyto nemocné.

Prevence tromboembolické nemoci u interních nemocných

Malý J., Dulíček P., Pecka M., Blažek M.

II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Mnoho nemocných hospitalizovaných na interních odděleních pro akutní stavy má zvýšené riziko žilní tromboembolie. Souvisí to s agresivitou léčby například nádorových onemocnění či s polymorbiditou u starších nemocných. U těchto nemocných se stává nezbytností prevence žilní tromboembolie (VTE). Do nedávna se zvažovalo, zda je efektivní farmakoprophylaxe VTE u akutních stavů na interních odděleních. V posledních letech byly zveřejněny výsledky velmi dobře vedených studií, které jednoznačně, na principu medicíny založené na důkazech, dokládají prospěšnost prevence VTE u dobře definovaných skupin interních nemocných. Farmakologická profylaxe nízkomolekulárním heparinem (LMWH), či pentasacharidem vedla, ve třech rozsáhlých kontrolovaných studiích (MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS), k 50 % redukci rizika VTE u nemocných hospitalizovaných na interních odděleních. Na základě metaanalýz výsledků u více než 5000 nemocných léčených na interních odděleních se ukázalo, že prevence pomocí LMWH (ale i pomocí malých dávek nefrakcionovaného heparinu) jednoznačně snižuje riziko VTE a u interních nemocných má být tato prevence podávána alespoň 2 týdny. Pítevní studie dokazují, že vysoké procento úmrtí je způsobeno VTE. Interní nemocní mají zvýšené riziko VTE především pro kombinaci chronických rizikových faktorů, ke

Tab. 1: Četnost žilních tromboembolismů u chirurgických a nechirurgických nemocných bez farmakologické profylaxe zjišťované flebograficky, klinicky a scitigrafii se znárodným fibrinogenem.

Druh onemocnění	Četnost žilních tromboembolismů %	95 % interval spolehlivosti
Interní onemocnění		
Náhlé cévní příhody mozkové	56	51–61 %
Srdeční infarkt	22	16–28 %
Jiná interní onemocnění	17	10–24 %
Geriatric	9	5–15 %
Traumatologie		
Mnohočetná traumata	50	46–55 %
Zlomeniny femuru	45	41–48 %
Poranění páteře	35	31–39 %
Chirurgie		
Náhrady kyčelního kloubu	51	48–54 %
Náhrady kolenního kloubu	47	42–51 %
Prostatektomie	32	27–37 %
Transuretrální prostatektomie	9	5–15 %
Obecná chirurgie	25	24–26 %
Gynekologické operace u malignit	22	17–26 %

kterým patří především vysoký věk a srdeční selhávání. Akutní onemocnění, které vedlo k hospitalizaci (srdeční infarkt, mozková cévní příhoda, akutní exacerbace chronického plicního onemocnění nebo akutní infekce) představuje závažný nezávislý rizikový faktor pro vznik VTE. K tomu je nutné přičíst i prolouvanou hospitalizaci, která je samostatným rizikovým faktorem. Při pitvě u hospitalizovaných interních nemocných bylo prokázáno přibližně 75 % fatálních plicních embolií.

Prevence žilní tromboembolie: Profylaxe tromboembolické nemoci se doporučuje u akutních exacerbací chronických stavů, závažných respiračních onemocnění nebo u nemocných upoutaných na lůžko s dalším rizikovým faktorem (aktivní malignita, anamnesa VTE, sepse, akutní neurologické onemocnění).

Podle doporučení ACCP pro tromboprophylaxi u interních ležících nemocných s klinickými rizikovými faktory pro žilní tromboembolii (nádory, srdeční selhání, sepse, anamnéza VTE a závažné plicní onemocnění) se má podávat nízkomolekulární heparin nebo mini dávky nefrakcionovaného heparinu.

Mnoho hospitalizovaných nemocných má zvýšené riziko žilního tromboembolismu. Tito nemocní by měli mít adekvátní farmakologickou profylaxi. Klinické studie, včetně metaanalýz, dokládají, že profylaxe žilních tromboembolismů nízkomolekulárním heparinem je stejně účinná jako nefrakcionovaným heparinem a má méně krvácivých komplikací. Účinnost farmakologické profylaxe nízkomolekulárním heparinem u hospitalizovaných nemocných na interních odděleních prokázaly studie MEDENOX, kde byl podáván enoxaparin v dávce 40 mg s.c. a PREVENT, kde byl aplikován dalteparin 5000 j s.c. denně. Ve studii MEDENOX se podání enoxaparinu projevilo snížením relativního rizika žilních tromboembolismů o 63 %, bez zvýšení vedlejších účinků při profylaxi, a ve studii PREVENT bylo podání dalteparinu sledováno vysoce statisticky významným snížením asymptomatických žilních trombóz u hospitalizovaných nemocných.

Podle posledních doporučení nelze farmakologickou profylaxi kyselinou acetylosalicilovou v monoterapii nahradit za lege artis postup při prevenci žilních tromboembolismů.

Tab. 2. Rizikové faktory pro profylaxi tromboembolické nemoci u interních nemocných.

- a) rizikové faktory podložené důkazy
- Srdeční choroby
 - Infekční choroby
 - Aktivní a léčené nádorové onemocnění
 - Plicní choroby
 - Revmatické choroby
 - Neurologická onemocnění
- b) rizikové faktory na podkladě dohody
- Zánětlivé choroby s imobilizací
 - Nespecifické střevní záněty
 - dlouhá mobilita
 - věk >70 let

- Varixy
 - Dehydratace
 - Obezita
 - Těhotenství/šestinedělí
 - Hormální léčba
 - Nefrotický syndrom
 - Trombofilie nebo trombocytóza
- c) faktory, které při indikaci prevenci musíme zvážit
- Délka profylaxe
 - Renální insuficience
 - Chirurgické krvácení
 - Pokročilé přidružené choroby
 - Vysoké riziko smrti a komplikací
 - Přidružené podávání protidestičkových léků
 - Přidružené choroby s rizikem krvácení

Závěr: Četné studie z posledních let dokládají, že prevence VTE u nemocných na interních a neurologických odděleních je prospěšná a že její použití je na podkladě medicíny založené na důkazech. Přesto zůstává řada otázek, které zatím nejsou spolehlivě zodpovězeny.

- 1) Skončí trombotická profylaxe pobytem v nemocnici?
- 2) Jak má být léčen pacient s chronickým onemocněním při exacerbaci onemocnění doma?
- 3) Jak se má postupovat při prevenci VTE při akutní infekci v interní ambulanci?
- 4) Nevyřešenou otázkou je i ambulantní trombotická profylaxe u gerontologických nemocných.

Podle doporučení ACCP pro trombotickou profylaxi u interních ležících nemocných s klinickými rizikovými faktory pro žilní tromboembolii (nádory, srdeční selhání, sepse, anamnéza VTE a závažné plicní onemocnění) se má podávat nízkomolekulární heparin nebo mini dávky nefrakcionovaného heparinu.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol.* 2000; 86(12B):48M-52M.
2. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, et al.: Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003; (4):341-6.
3. Gerotziafas GT, Samama MM. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2004; 5:356-65.
4. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005; 93(1): 76-9.
5. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004; 110(7): 874-9.
6. Cohen AT, Alikhan R., Arcelus JI. At al.: Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemostas* 2005; 94, 750-9.

7. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation.* 2004; 110(24 Suppl 1):IV13-9.
8. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, Kalodiki E, Myers K, Samama M, Sasahara A; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiology. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol.* 2001; 20(1):1-37.
9. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003; 163(14):1711-7.
10. Turpie AGG, Norris TM.: Thromboprophylaxis in medical patients, the role of LMWH. *Thromb. Haemostas* 2004; 92: 3-12.
11. Hudson M, Hutton RA, Wakefield AJ, et al. Evidence for activation of coagulation in Crohn's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 733-8.
12. Weber P, Husemann S., Vielhaber H. et al. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 28: 418-22.
13. Bernstein CN., Blanchard JF., Houston DS. Et al.: The incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease. *Tromb haemostas.* 2001; 85: 430-4.
14. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW; THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J.* 2003; 145(4): 614.
15. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997; 349: 1569-1581.
16. Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke.* 2001; 32: 262-267.
17. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemostas* 1999; 81: 14-7.
18. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7.
19. Andre E, Siguret V, Alhens-Gelas M, et al. Venous thrombosis in older people. Prevalence of the factor V gene mutation Q506. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1545-9.
20. Geerts W.H., Pineo G.F. John A. Heit J.A. et al: Prevention of Venous Thromboembolism The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest.* 2004;126: 338S-400S.
21. Kearon, C.: Treatment of Venous Thromboembolism *Circulation.* 2004; 110:10-18.
22. Fraisse F, Holzapfel I, Coulaud JM, et al.: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14.
24. Widimský J., Malý J. a kolektiv: Akutní plicní embolie a žilní trombóza, Nakl. Triton 2005, 381.

Antikoagulační terapie u onemocnění periferních tepen

Malý R., Vodičková L.

I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Celková roční incidence symptomatické ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) s typickými intermitentními klaudikacemi je 1,5-2,6/1000 mužů a 1,2-3,6/1000 žen. Přibližně u 15 % těchto nemocných se objeví kritická končetinová ischemie s ulceracemi, klidovými bolestmi a vysokým rizikem amputace. 20-45 % pacientů s kritickou končetinovou ischemií podstupí amputaci končetiny. Ze všech nemocných s kritickou končetinovou ischemií po jednom roce 20 % zemře. Jednou z příčin chronické kritické končetinové ischemie je selhání endovaskulární nebo chirurgické revaskularizace. Celková jednorocní incidence uzávěru femoropopliteálního bypassu je při použití autologního žilního štěpu 15 %, pokud je použit arteficiální cévní protéza, tak 20 %. Je-li bypass v podkolenní oblasti, pak se riziko tohoto uzávěru zvyšuje na 45-75 %. V 5-25 %

případů dojde k okluzi časně do 1 měsíce po operaci (technická chyba, trombus), 80 % selhání průchodnosti bypassů se vyvine v prvních 2 pooperačních letech. Antikoagulační terapie, jedna z možností antitrombotické terapie, u jednotlivých forem ICHDK usnadňuje průběh revaskularizačních výkonů a zlepšuje prognózu nemocných.

Následující stručný přehled doporučení pro praxi přináší údaje o antikoagulační léčbě periferních končetinových tepen za základě recentních poznatků zejména 7. ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence Based Guidelines 2004 a Cochrane Review group on Peripheral Vascular Diseases.

Doporučení pro praxi:

- nepodávat antikoagulační terapii pacientům s intermitentními klaudikacemi (Grade 1A dle ACCP)
- pooperačně podávat nefrakcionovaný heparin (UFH) 100 až 150 U/kg i.v. před naložením cévní svorky a podávat každých 45–50 minut 50 U/kg dokud bude svorka přítomna (Grade 1A)
- u pacientů s cévní protézou pod tříselným vazem je indikována ASA (Grade 1A, Cochrane 2003)
- předpokládá se, že antagonisté vitamínu K (VKA) nebudou rutinně podávány u pacientů po femoropopliteálním bypassu nebo distálním žilním bypassu (Grade 2A)
- pacienti s žilním bypassem pod tříselným vazem léčení terapií VKA mají lepší dlouhodobou průchodnost bypassů za cenu vyššího rizika závažného krvácení (Cochrane 2003)
- nekombinovat VKA a ASA standardně u nemocných po bypassu pod tříselným vazem bez specifických rizikových faktorů uzávěru (Grade 1A), ale v případech vysokého rizika uzávěru bypassu a ztráty končetiny se tato kombinace navrhuje (Grade 2B)
- v časném pooperačním období byl nízkomolekulární heparin (LMWH) účinnější v prevenci časně průchodnosti bypassu nežli UFH (Cochrane 2003)
- LMWH je účinnější než UFH peri a postprocedurálně při sledování střednědobé průchodnosti (3–6 měsíců) po femoropopliteální angioplastice (Cochrane 2005)
- po PTA na končetinových tepnách (s/bez stentu) je všem nemocným indikována dlouhodobá terapie ASA 75–162 mg/den (Grade 1C+)
- terapie musí být komplexní a má zahrnovat důslednou kompenzaci a redukci rizikových faktorů aterosklerózy, striktní edukaci nemocných se znalostí nežádoucích účinků léčby a pravidelné dopplerovské ultrasonografické kontroly bypassů zejména v prvních 2 letech po cévní rekonstrukci

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

Literatura:

- Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3 Suppl):609S-626S.
- Dorffler-Melly J, Koopman MM, Prins MH, Buller HR. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 25(1):CD002071.
- Dorffler-Melly J, Buller HR, Koopman MM, Prins MH. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD000536.
- Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Medical management of peripheral arterial disease. J Thromb Haemost 2005; 3(8):1628–37.

Je záchyt arytmie nezbytný před indikací RF ablace?

Pařízek P., Haman L.

I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Katetrizační ablace (KA), které s vysokou úspěšností vedou k definitivnímu odstranění tachyarytmií, se v posledních letech staly standardní nefarmakologickou terapeutickou metodou. Nemocní jsou k tomuto výkonu indikováni na základě anamnestických a klinických údajů, včetně nálezu na klidovém elektrokardiogramu (EKG) nebo dokumentované arytmie. K záchytu arytmie používáme kromě standardního 12svodového EKG či monitorace na lůžku ambulantní Holterovo monitorování, přístroje k dlouhodobému monitorování EKG (např. Recollect či implantabilní Reveal), zátěžový test a invazivní elektrofyziologické vyšetření srdce (EFV). U řady pacientů je záznam EKG v okamžiku symptomů klíčovým nálezem. Na druhé straně může snaha o jeho pořízení vést ke zbytečnému oddalování léčby.

Autoři analyzovali soubor 402 nemocných, kteří byli v průběhu dvou let (2004–2005) na jejich pracovišti indikováni pro palpitace k EFV. U 37 (9,2 %) z nich nebylo EKG v okamžiku palpitací dokumentováno. Z těchto nemocných mělo 9 (24,3 %) negativní nálezy při EFV, u zbývajících 28 nemocných (75,7 %) byla při EFV příčina palpitací prokázána. Celkem 26 nemocných bylo v návaznosti na EFV úspěšně řešeno KA pro prokázané paroxysmy atrioventrikulární nodální reentry tachykardie (n = 22), či ortodromní atrioventrikulární reentry tachykardie (n = 4). U dvou nemocných byly příčinou palpitací paroxysmy fibrilace síní a sínové tachykardie.

Autoři poukazují na situace, kdy je záznam EKG před indikací k KA přínosný: 1) atypické/různorodé palpitace, 2) přítomnost strukturálního srdečního onemocnění nebo podezření na komorové arytmie, 3) symptomatictí nemocní po KA, 4) kombinace více typů arytmií (nejčastěji v kombinaci s fibrilací síní).

Snaha o záchyt arytmie není nutná u anamnézy, která je typická pro paroxysmální supraventrikulární tachykardie (pravidelné rychlé bušení srdce s náhlým začátkem a koncem, případný efekt vagových manévrů), a v případě přítomnosti preexcitace na klidovém EKG.

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

Mechanická srdeční podpora jako most k transplantaci srdce

Pirk J., Netuka I., Malý J., Říha H., Kettner J., Mašín J.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Úvod: Cílem práce je prezentovat a zhodnotit zkušenosti s využitím mechanické srdeční podpory Thoratec VAD při léčbě terminálního stadia srdečního selhání v rámci transplantčního programu srdce v IKEM.

Soubor a metodika: V průběhu 30 měsíců, od 3. 4. 2003 byl systém srdeční podpory Thoratec VAD implantován u 16 pacientů (15 mužů, věk 18–63 let) v indikaci „most k transplantaci“, u nichž byly vyčerpány možnosti maximální konzervativní terapie.

U všech pacientů dominovalo incipientní, nebo již plně rozvinuté multiorganové selhání. 4 pacienti prodělali bezprostředně před výkonem kardiopulmonální resuscitaci, 2 pacienti vyžadovali předoperačně hemodialýzu a u 5 nemocných byla aplikována IABK. Nejčtenější základní diagnózou byla dilatační kardiomyopatie u 9 pacientů, dále pak ischemická kardiomyopatie ve 4 případech a valvární patologie u 3 pacientů. U všech nemocných byla implantována mechanická srdeční podpora v biventrikulární konfiguraci s kanylaci hrotu levé komory a pravé síně.

Výsledky: Navzdory vysokému riziku pacientů byla implantace úspěšně provedena u všech pacientů s nulovou perioperační mortalitou. Průměrná doba napojení byla 43 dnů (14–82 dnů), kumulativní doba mechanické srdeční podpory dosáhla 658 dnů. Celkem 13 pacientů ze souboru bylo úspěšně dovedeno k ortotopické transplantaci srdce (81,3 %), z nichž jeden zemřel během 30 dnů po Tx pro akutní selhání srdečního štěpu. Zbývající 3 pacienti zemřeli v průběhu mechanické podpory na krvácivou nebo septickou komplikaci. Přes pokročilou organovou alteraci došlo u všech pacientů během 10 dnů k normalizaci jaterních i ledvinových markerů (např. kreatinin z 203 na 101 umol/l). V popředí morbidit byly nefatální krvácivé komplikace, které si vyžádali časnou, či opožděnou revizi pro tamponádu u 7 pacientů. Změna metodiky s příklonem k elektivnímu sekundárnímu uzavěru rány však tyto komplikace u dalších pacientů prakticky eliminovala. Jeden nemocný prodělal během napojení recidivu předoperační CMP ve shodné lokalizaci, u 1 pacienta byla diagnostikována po transplantaci ischemická cévní mozková příhoda s trvalým částečným reziduem.

Závěr: Vzhledem k trvalému trendu prohlubujícího se nedostatku vhodných dárcovských orgánů pro transplantaci srdce se neustále prodlužuje průměrná čekací doba na výkon, která si vyžaduje ve stále větší míře použití podpůrných srdečních systémů. Naše výsledky prokazují efektivitu biventrikulární mechanické srdeční podpory pro zotavení hemodynamických a organových parametrů u těžce alterovaných pacientů a jejich úspěšné přemostění k transplantaci.

Novinky v oblasti kardiomarkerů – co je nového v roce 2005?

Pudil R.¹, Tichý M.²

¹I. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN, Hradec Králové

Biochemická diagnostika strukturálních a funkčních změn myokardu zaznamenává v poslední době prudký rozvoj a stává se součástí diagnostiky onemocnění kardiovaskulárního systému.

Byly upřesněny některé poznatky o již běžně užívaných markerech myokardiální nekrózy. Pro srdeční troponin T je běžné užívání dg.setů třetí generace vysoce specifického pro průkaz nekrózy myokardu, vyvíjí se čtvrtá generace schopná detekce velmi malých hladin. Zpřesnily se poznatky o roli troponinu u nemocných s renálním selháním, kde lze jeho dynamického vzestupu a následného poklesu hladiny využít pro průkaz myokardiální nekrózy, i u pacientů, kde je jeho hladina trvale zvýšena vlivem

apoptotických procesů, či chronického postižení myokardu. I v této skupině pacientů trvale zvýšená hladina TnT určuje rizikovou populaci pacientů se selháním ledvin. Příčinou vzestupu hladiny troponinů mohou být i neischemická postižení myokardu (např. myokarditidy, poranění hrudi s kontuzí myokardu, plicní embolizace, kardioverze, rejeckce při TX srdce, sepse, hypovolemický šok, popáleniny, perinatální asfyxie, subarachnoidální krvácení, terminální selhání ledvin či vysokodávková chemoterapie).

Příbývá poznatků o některých nových markerech ischemického postižení myokardu. Patří mezi ně ischemií modifikovaný albumin, volně mastné kyseliny, cholin, glykogenfosforyláza BB, pregnancy – associated plasma protein A, placentární růstový faktor, solubilní CD40 ligand a další.

Příčinou vzestupu ischemií modifikovaného albuminu (IMA) jsou změny vazebného místa pro kovy na N-aminoterminálním konci albuminu, ke kterým dochází v průběhu ischemie. Přechodně zvýšen IMA provází ischemii i nekrózu myokardu, mezi další příčiny vzestupu patří PCI, elektrická kardioverze, maratónský běh, tumory, infekce, ESRD, onemocnění jater, ischemie mozku. Další perspektivní marker ischemicky postiženého myokardu představuje stanovení volných mastných kyselin (FFA). Je znám jejich časný vzestup (30min) v průběhu ischemie myokardu s/bez nekrózy. Cholin patří mezi nové molekuly, které lze detekovat při ischemii myokardu, avšak jeho stanovení je pro běžnou praxi velmi obtížné. Perspektivnější molekulou je glykogenfosforyláza BB (GP BB) a pregnancy associated plasma protein A.(PAPP A). GP BB je v průběhu ischemie konvertován ze strukturálně vázané (sarkoplasmatické retikulum) GP na volnou (cytoplasmatickou) frakci, která může po vzestupu permeability bb membrány přejít do cirkulace. Ke vzestupu GP BB dochází 2–4 h po vzniku bolesti, vrcholu dosahuje za 6–20 h a normalizuje se za 1–2 dny. PAPP-A je za normálních podmínek syntetizován syncytiotrofoblastem v průběhu těhotenství, screening Downova syndromu, v klinické praxi gynekologové stanovují jeho heterotetramerický komplex. Avšak v průběhu nestabilní anginy pectoris je jako homodimer uvolňován do cirkulace (fibroblasty při ruptuře atherosklerotického plátu), proto se předpokládá jeho využití při stratifikaci rizika pacientů s NSTEMI. Placentární růstový faktor (PIGF) je chemoatraktant, který mj. reguluje endoteliální funkce, dokáže přímo destabilizovat koronární pláty. Proto je velmi perspektivní nejenom jako marker rizikosti pacientů ale současně potenciální místo terapeutického zásahu. Stanovení solubilního CD40 ligandu (sCD40L) bylo využito ke stratifikaci rizika pacientů s akutními koronárními syndromy.

Natriuretické peptidy (BNP, NT-proBNP) jsou hlavní biochemické markery funkce myokardu, které by mohly pomoci v nejasných klinických případech. V roce 2005 se stalo jejich stanovení součástí diagnostického algoritmu pro akutní srdeční selhání Evropské kardiologické společnosti (negativní prediktivní hodnota). Současně byly zpřesněny hranice pro průkaz srdečního selhání v jednotlivých věkových skupinách. Stanovení NP má svůj význam i u selhání pravé komory srdeční (např. u plicní embolie), kde je vyšší hladina schopna určit pacienty s nejvyšším rizikem. Současně i předpokládané užití stanovení hladin NP v klinické praxi se předpokládá v diferenciální diagnostice dušnosti (kardiální etiologie je nepravděpodobná v případě normálních hodnot), stratifikaci rizika u pacientů se srdečním selháním, akutními i chronickými formami is-

chemické choroby srdeční, plicní embolizaci, včasné diagnostice kardiotoxického efektu některých typů terapie (např. antracykliny), monitoraci efektu terapie léčby (především srdečního selhání), dlouhodobém sledování pacientů s onemocněními kardiovaskulárního systému (pacienti se srdečními vadami, před transplantací plic apod.).

Současnost nabízí řadu biochemických markerů poškození struktury či funkce myokardu, kdy stanovení některých z nich již pevně našlo svoje místo v běžné klinické praxi, u řady dalších si zatím budeme muset počkat na další výsledky.

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

Současné možnosti MR v kardiologii

Solař M.

I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Magnetická rezonance je moderní zobrazovací metoda založená na chování atomových jader vodíku v prostředí velmi silného statického a proměnného magnetického pole. Pomocí MR je možné vyšetřovaný objekt zobrazit v libovolných tomografických vrstvách, s vysokou rozlišovací schopností a bez zátěže ionizujícího záření. Jedinými absolutními kontraindikacemi MR vyšetření jsou feromagnetické cévní svorky použité při operacích tepenných aneurysmat a přítomnost kardiostimulátoru nebo implantabilního defibrilátoru.

MR zobrazení myokardu se provádí s pomocí EKG rozhraní, které synchronizuje činnost přístroje se srdeční akcí vyšetřovaného. Tak jsou eliminovány artefakty dané pohybem myokardu během srdečního cyklu. S rozvojem MR technologie se v posledních letech výrazně zkrátila doba potřebná k provedení vyšetření. Akvizici dat potřebných k zobrazení jedné vrstvy je nyní možné provést během jednoho zadržení dechu (10–20 sekund), čímž se efektivně eliminují zobrazovací artefakty způsobené respiračními pohyby.

K zobrazení myokardu se používá jak statického, tak dynamického záznamu. Kvalita zobrazení koronárních artérií pomocí MR angiografie dosud není srovnatelná s klasickou koronarografií a je zatím používána hlavně v experimentu.

Dynamické – kinematické MR zobrazení je obrazovou obdobou echokardiografie a slouží k hodnocení kinetiky srdečního svalu. Pomocí „tagging“ techniky, která implementuje do kinematického záznamu srdce geometrickou síť, lze eliminovat chyby v hodnocení způsobené pohybem srdce v hrudníku, což je úskalí všech ostatních tomografických metod používaných k hodnocení srdeční funkce. Ejekční frakce i objemy levé komory, vypočítané pomocí MR zobrazení, jsou charakterizovány vysokou reprodukovatelností.

Klinické indikace MR vyšetření myokardu jsou poměrně přesně vymezeny. Ke klinickému hodnocení kinetiky myokardu v naprosté většině případů postačuje echokardiografie. Dynamický MR záznam může být alternativou jicnové echokardiografie u nemocných, u nichž není možné klasické ultrazvukové vyšetření z různých důvodů provést, nebo tam, kde echokardiografie neposkytuje dostatečnou anatomickou infor-

maci pro klinické rozhodování (komplexní vrozené srdeční vady, patologické nálezy v oblasti srdečního hrotu...).

Statické zobrazení slouží k hodnocení struktury myokardu. Srdce lze zobrazit v libovolné fázi srdečního cyklu, ale s ohledem na minimalizaci pohybových artefaktů je nejčastěji využíváno zobrazení cílené na konec diastoly.

Statické MR zobrazení slouží k hodnocení struktury myokardu, k zobrazení patologických struktur a perfuze myokardu se často podává paramagnetická kontrastní látka. Postkontrastní vyšetření lze využít ke zhodnocení viability myokardu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Lze ho využít u nemocných s podezřením na arytmiogenní kardiomyopatii, myokarditidu, srdeční amyloidózu, akutní ischemii i myokardiální fibrózu. Změny ve struktuře myokardu při MR zobrazení byly pozorovány i u nemocných s hyperthyreózou a hemochromatózou.

U nemocných se srdečními tumory může MR vyšetření srdce poskytnout přesnou anatomickou informaci o rozsahu onemocnění před chirurgickým výkonem. Zvláštní indikací MR zobrazení je trojrozměrná rekonstrukce síní před radiofrekvenční ablací plicních žil u nemocných s fibrilací síní.

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

Tělesná aktivita u srdečního selhávání

Špinarová L.

I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice U svaté Anny, Brno

Chronické srdeční selhání je klinický syndrom, u kterého dochází k porušení centrální hemodynamiky, změnám na periférii a k aktivaci humorálních působků. Je přítomna svalová atrofie, dochází ke snížení poměru vláken I/II, snížení objemu mitochondrií, snížení kapacity oxidativních enzymů, glykogenu, zrychlení poklesu pH a vzestupu laktátu po zátěži.

Tělesný trénink je indikován u pacientů s chronickým srdečním selháním NYHA I,II,III, kteří jsou stabilizováni na konvenční farmakologické terapii. Jejich klidová frekvence je pod 110/min, dechová frekvence pod 30/min a index srdečního výdeje nad 2l/min/m². Vhodní jsou pacienti, kteří jsou limitováni dušností.

Kontraindikací je zátěžová angina pectoris, arytmie vyvolané zátěží, obstrukční chlopenní vady, regurgitační vady vyžadující chirurgickou korekci a myokarditida. Trénink může být ergometrický, izometrický či kombinační. Nejvíce zkušenosti je s dynamickým ergometrickým tréninkem. V provádění tréninku není jednota: četnost 3–5krát do týdne, doba trvání 20–60 min na úrovni 60–80 % pVO₂, celková doba trvání rehabilitace nejméně 2–3 měsíce, je doporučováno i dlouhodobé trénování až 12 měsíců. Trénink může být prováděn buď ve zdravotnickém zařízení či formou home tréninku, kdy je třeba úvodního zaškolení ve zdravotnickém zařízení a následně pravidelné kontroly. Ve studii EXERT však bylo prokázáno, že pokud je trénink prováděn doma, pozitivní změny se neudrží, protože pacienti netrénují dostatečně jako ve zdravotnickém zařízení.

Ergometrický aerobní trénink neovlivňuje centrální hemodynamiku a remodelaci LK, vede naopak ke zvýšení vrcholové spotřeby kyslíku (pVO₂), délky trvání zátěže, zlepšení poměru svalových vláken a ke zlepšení kvality života. U pacientů, kteří netrénovali, se zvýšila hladina big endotelinu, zatímco u trénujících zůstala stejná: 88,0±76,7 vs 52,2±49,1 pg/ml, p < 0,04.

Kombinovaný trénink zahrnuje aerobní dynamický trénink na ergometru a fázi posilovací na posilovacím trenážeru. Dochází ke zlepšení pVO₂ a zvýšení maximálního výkonu.

Myostimulace svalů dolních končetin je alternativou tréninku u pacientů s těžkým srdečním selháním. Dochází zde ke zvýšení svalové síly.

Jaké je ovlivnění mortality? Ve studii ExTraMATCH ovlivnil trénink pozitivně kombinovaný cíl – morbiditu a mortalitu, ne však samotnou mortalitu. Naproti tomu ve studii EXIST byl výsledek neutrální.

Závěrem lze trénink u pacientů s CHSS doporučit, je však třeba dořešit jeho význam pro prognózu a pečlivě vybírat jedince, kterým přinese největší prospěch.

Podpořeno výzkumným záměrem MŠM 0021622402.

Systém péče o nemocné se STEMI Hradecký kraj – současný stav a perspektivy

Štásek J.¹, Bis J.¹, Brtko M.², Černožorský D.³, Polanský P.², Dušek J.¹, Vojáček J.¹

¹I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Kardiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

³Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN, Hradec Králové

Direktní perkutánní transluminální koronární intervence (PCI) je uznávanou metodou léčby akutního infarktu myokardu (IM). Studie provedené v minulých letech prokazují významně vyšší efekt této léčby IM v porovnání s podáním trombolýzy. Další studie dokazují, že direktní PCI je úspěšnější v léčbě IM i v případě, že nemocný s akutním IM je transportován k direktní PCI z míst, které nemají přímý spád na nemocnici s katetizační laboratorí. Počet direktních PCI je České republice, v přepočtu na množství obyvatel, jedním z nejvyšších na světě a přímá PCI je běžně dostupná prakticky na celém území republiky.

Ve sdělení je analyzována situace v léčbě akutního IM ve spádovém území FN Hradec Králové v roce 2004. V katetizační laboratoři I. interní kliniky v Hradci Králové bylo v tomto období provedeno 521 koronarografií u nemocných s akutním IM s ST elevacemi (STEMI). Direktní PCI byla provedena u 460 z těchto nemocných. Jako úspěšná byla PCI hodnocena u 441 (95,8 %). Z nich zemřelo 26 nemocných (5,6 %). Z 26 zemřelých mělo šok, nebo bylo resuscitováno při příjezdu na katetizační laboratoř 23 nemocných (77 %). Mortalita nemocných bez předchozího šoku byla 1,6 % (7 nemocných). Z těchto sedmi nemocných čtyři zemřeli na mechanickou srdeční komplikaci IM (ruptura volné stěny levé komory) a 3 nemocní byli ve věku 83, 84 a 90 let. Tyto výsledky jsou podmíněny dobrými dojezdovými časy v našem kraji. Medián doby od vzniku bolesti do příchodu do nemocnice (ambulance) v kraji je 120 min, medián doby transportu z nemocnice na katetizač-

ní sál byl 60 min a medián doby od přijetí na katetizační sál do první dilatace infarktové tepny byl 25 minut. 44 % nemocných, z regionů mimo přímý spád FNHK, bylo transportováno vozy RZP z ambulance (bez přijetí na spádovém interním oddělení) a 16 % pak bylo transportováno přímo z místa prvního zásahu RZP do katetizační laboratoře.

Závěr: Péče o nemocné s akutním STEMI v regionu Hradec Králové je systematická. Výsledky jsou velmi dobré, srovnatelné s ostatními pracovišti ve světě. V budoucnu bude optimální snaha dále zvýšit procento nemocných, kteří jsou transportováni vozy RZP z místa diagnózy STEMI přímo do katetizační laboratoře.

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

Co je nového v problematice kardiomyopatií?

Šteiner I.

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

Během posledních dvaceti let došlo k významnému nárůstu znalostí o dosud poněkud kontroverzní skupině srdečních onemocnění – kardiomyopatiích (KMP). Je to dáno zejména rozvojem srdeční transplantologie a novými metodami molekulární biologie.

Byly popsány nové kardiomyopatie, např. arytmogenní KMP pravé komory, primární restriktivní KMP a tzv. spongiózní myokard („noncompacted myocardium“). Z nich je relativně nejčastější arytmogenní KMP pravé komory – většinou mladí nemocní s polymorfními komorovými arytmiiemi typicky náhle umírají a při pitvě se prokáže ložiskové chybění myokardu pravé komory (někdy ale i levé komory) s jeho náhradou tukovou tkání, či vazivem. Dosud není známo, zda jde o vrozenou, či získanou chorobu; až v 50 % případů je však rodinný výskyt.

V roce 1995 vydala WHO novou terminologii a klasifikaci kardiomyopatií, která nahradila dřívější klasifikaci z roku 1980. KMP je nyní definována jako onemocnění myokardu spojené s dysfunkcí srdce. Kromě nových chorob uvedených výše, jsou jako KMP označovány i choroby známé etiologie, u nichž však závažnost myokardiální dysfunkce významně přesahuje charakter základní choroby, např. zánětlivá KMP při myokarditidě či analogicky ischemická, chlopenní nebo hypertenzní KMP.

Největší pokrok byl učiněn v problematice etiologie kardiomyopatií. U hypertrofické KMP (HKM) prokázaly metody molekulární genetiky mutace genů kódujících bílkoviny sarkomer, např. těžký řetězec β -myozinu, α -tropomyozin či troponiny T, C a I. HKM je tedy dnes považována za vrozenou nemoc sarkomer s poruchou stažlivosti myokardu. Většina případů dilatované KMP (DKM) je sporadických, po prodělané virové myokarditidě (entero-, adeno-, parvo-virové), s následným, pravděpodobně autoimunitním, poškozením. Jen 10–20 % případů DKM má rodinný výskyt s průkazem mutací genů kódujících cytoskeletální bílkoviny, např. dystrofin, aktin či desmin. U arytmogenní KMP pravé komory byly prokázány poruchy genů pro bílkoviny buněčných spojů (junkcí).

Lze tedy shrnout, že zatímco v klasifikaci z roku 1980 byla základním rysem charakterizujícím kardiomyopatie jejich neznámá příčina (idiopatické), dnes je u většiny jejich jednotek etiologie objasněna – genetická, nebo virová.

Nové indikace k implantaci ICD a biventrikulární stimulace

Tauchman M.

I. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Stratifikace rizikových faktorů náhlé srdeční smrti (NSS) umožnila definovat vysoce ohrožené pacienty. Mezi základní rizikové faktory patří:

- přítomnost strukturálního onemocnění (ICHS, stav po IM, dilatační kardiomyopatie)
- porucha kontraktility levé komory (LK)
- dokumentované ataky komorových tachyarytmí (setrvalé a nesetrvalé KT) nebo fibrilace komor (FiK)

Současné indikace k ICD:

Indikace I (sekundárně preventivní)

- oběhová zástava + dokumentovaná KT, nebo FiK s vyloučením reverzibilní příčiny (ischemie)
- spontánní setrvalá KT + strukturální onemocnění
- synkopa + pozitivní PSK (programovaná stimulace komor), event. komorové tachykardie dokumentované při Holterově monitorování nebo ergometrii

Indikace II (primárně preventivní)

- ICHS, stav po IM, EF pod 35 % + ataky nesetrvalé KT + pozitivní PSK při terapii betablokátořem
- ICHS, stav po IM nad 6 měsíců, EF \leq 35 % + šíře QRS komplexu > 120 ms + NYHA II + standardní medikace (betablokátoř)

Indikace III (vrozené stavy s vysokým rizikem NSS)

- hypertrofická kardiomyopatie, syndrom prodlouženého QT, Brugada syndrom, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory

Indikace k biventrikulární kardiostimulaci (resynchronizační terapie):

Významná porucha systolické funkce LK (EF \leq 35 %) + NYHA II-III + vyčerpaná farmakologická léčba srdečního selhávání + šíře QRS komplexu > 120ms + průkaz dysynchronie srdečního stahu LK.

Závěr: Výsledky mortalitních studií, ukončených v letech 2004–5, potvrdily přínos biventrikulární stimulace per se, nebo v kombinaci s ICD u nemocných s významným srdečním selháváním. Upřesnily a rozšířily možnosti jeho nefarmakologické léčby.

Nová indikační kritéria pro implantace ICD se týkají především primární prevence NSS. V oblasti sekundární prevence NSS je ústup od testování antiarytmik.

Práce byla uveřejněna s podporou výzkumného záměru MZO 00179906

Praktická doporučení pro použití betablokátořů a ACE inhibitorů v terapii onemocnění kardiovaskulárního systému

Vítovec J., Špinar J.

I. interní kardiologická klinika FN U svaté Anny, Brno MU Brno

Betablokátoř: Mechanismus účinku betablokátořů zahrnuje více biologických efektů: snížení minutového srdečního výdeje, inhibice tvorby reninu, snížení aktivity centrálního

sympatického tonu, snížení periferní sympatické aktivity, snížení žilního návratu a plazmatického objemu, změna citlivosti baroreceptorů, snížení uvolňování noradrenalinu, zvýšení uvolňování prostaglandinů, snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze a stresu.

Betablokátoři dělíme na selektivní (beta 1), neselektivní (beta 1 i 2) a s/bez vnitřní sympatické aktivity (ISA).

Indikace betablokátořů: Hypertenze, ICHS – angina pectoris a stavy po IM, chronické srdeční selhání (bisoprolol, metoprolol ZOK, carvedilol, nebivolol), arytmie

Nežádoucí účinky: únavnost, chladné končetiny, poruchy spánku, deprese, poruchy potence, poruchy SA a AV vedení, bradykardie, závratě, klaudikace, parestézie.

Kontraindikace: astma bronchiale, u CHOPN můžeme výjimečně podávat kardioselektivní BB po předchozím spirometrickém vyšetření, bradykardie pod 50 tepů za minutu, hypotenze a akutní srdeční selhání.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I): Inhibitory ACE zabraňují přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II a zabraňují rozpadu vazodilatačního a endotel projektivního bradykininu. Snižuje stimulaci výdeje aldosteronu korou nadledvin. V léčbě kardiovaskulárních onemocnění příznivě ACE-I působí tím, že kromě snížení cirkulujícího A II snižuje také vliv tkáňového A II, hlavně v cévní stěně a myokardu, snižuje uvolnění noradrenalinu z terminálních neuronů. Snížení A II dále vede k poklesu tvorby vazokonstrikčního endotelinu z poškozeného endotelu a působí změnu utváření kolagenu v cévní stěně a v myokardu.

Indikace inhibitorů ACE: hypertenze, srdeční selhání, ICHS v sekundární i primární prevenci.

Nežádoucí účinky: suchý dráždivý kašel s výskytem v 10–15 %, v případě dráždivého kašle, který je v příčinné souvislosti s nasazením ACE inhibitorů, dnes řešíme záměnou za blokátoři receptorů pro A II hypotenze po první dávce, zvláště u nemocných, kteří užívají vysoké dávky diuretik, mají hyponatremii, dostávají nesteroidní antiflogistika či mají diabetickou nefropatii, zhoršení renálních funkcí.

Kontraindikace: stenózy obou renálních tepen nebo jedné u solitární ledviny, těhotenství a laktace, známá přecitlivělost na ACE-I, hyperkalemie, porfyrie.

Kontrola hypertenze v ordinacích praktických lékařů v ČR a ve světě

Widimský J. sen., Sachová M., Lánská V.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Naše studie analyzovala výskyt hypertenze a kontrolu hypertenze v ambulancích 150 praktických lékařů (1). Jednalo se o dotazníkovou akci. Každý ze 150 praktických lékařů zařadil do studie 15 za sebou vyšetřených pacientů. Do studie byli zařazeni pouze pacienti ve věku 45 let a více bez omezení event. starších věkových skupinách. Celý soubor tak tvořilo 2211 osob, z toho 1012 (45,8 %) mužů a 1195 (54,0 %) žen. Hypertenze byla definována tlakem \geq 140 a/nebo \geq 90 mm Hg nebo přítomností antihypertenzní léčby.

Studie ukázala vysokou prevalenci hypertenze v ambulancích praktických lékařů. Plných 78,4 % celého souboru navštívilo praktické lékaře pro hypertenzi. Kontrola hypertenze však nebyla účinná.

Pouze 18,4 % hypertoniků bylo účinně kontrolováno s hodnotami TK < 140 a < 90 mm Hg (1).

Kontrola hypertenze u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebyla podstatně lepší, účinně léčeno bylo jen 21,0 % nemocných. Kontrola hypertenze u nemocných s anamnézou cévní mozkové příhody nebo TIA byla obdobná. Účinně léčeno bylo jen 21,4 % nemocných (1).

Izolovaná systolická hypertenze se vyskytovala u jedné třetiny hypertoniků. Plných 83,1 % pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí mělo systolický tlak v rozmezí mírně izolované systolické hypertenze (140–159 mm Hg). Předkládáme rovněž tabulku úspěšnosti léčby hypertenze (TKd < 140 a TKs < 90 mmHg) u pacientů léčených medikamentózně. Tato analýza má za cíl eliminovat možné nadhodnocení výskytu hypertenze v jednotlivých podskupinách, které by mohlo být způsobeno tím, že kazuální hodnota TK se opírala o měření při jedné ambulantní návštěvě.

Tab. 1: Úspěšnost léčby hypertenze (TKd < 140 a TKs < 90 mm Hg) u pacientů léčených medikamentózně.

Podskupiny	Počet pacientů s hypertenzí	Počet farmakologicky léčených	Počet pacientů s TK < 140/90 mm Hg léčených pacientů	% kontrolovaných farmakologicky léčených pacientů farmakologicky
Hypertonici (n= 1734)	1734	1466	319	21,8
CMP/TIA (n=287)	267	253	61	24,1
ICHs (n=629)	599	569	132	23,2

I tato analýza ukazuje podobnou situaci. Účinně kontrolováno bylo z farmakologicky léčených nemocných jen 21,8 % pacientů.

Diuretika bylo léčeno 42,3 %, beta-blokátory 41,2 %, blokátory kalciových kanálů 25,1 %, inhibitory ACE 46,3 % a AT₁ blokátory 2,1 % hypertoniků.

Monoterapií bylo léčeno 33,2 % hypertoniků, dvojkombinací 32,2 % nemocných a jen 19,1 % bylo léčeno 3 nebo více antihypertenzivy. 15,5 % hypertoniků pak nebylo farmakologicky léčeno navzdory zvýšeným hodnotám krevního tlaku.

Naše data závěrem dokazují vysokou prevalenci a špatnou kontrolu hypertenze v ordinacích praktických lékařů.

Ve druhé naší studii jsme analyzovali kontrolu hypertenze při diabetes mellitus v téže populaci pacientů (2). Cílových hodnot krevního tlaku doporučených Evropskou

kardiologickou společností a Evropskou společností pro hypertenzi: - <130/<80 mm Hg bylo dosaženo jen u 4,0 % nemocných s hypertenzí a diabetem.

Kontrola systolického tlaku se významně zhoršovala s věkem, ve věkové skupině 65–74 let a věkové skupině > 74 let jsme zjistili hodnoty systolického TK \geq 140 mmHg u 75,9–93,1 % nemocným oproti 57,1–76,8 % v nejmladší věkové skupině.

Závěrem lze shrnout, že kontrola hypertenze v ordinacích praktických lékařů není dobrá a kontrola hypertenze u diabetiků je přímo alarmující.

Získaná data však odpovídají plně datům získaným v německé studii HYDRA a v italské studii. Problém špatné kontroly hypertenze v ordinacích praktických lékařů není jen českým, ale i evropským problémem.

Literatura

1. Widimský J, Sachová M, Souček M, Lánská V. Vysoká prevalence a špatná kontrola hypertenze v ordinacích praktických lékařů. Vnitřní Lék. 2005;51:1087–95.
2. Widimský J, Souček M, Sachová M, Lánská V. Hypertenze a diabetes mellitus v ordinacích praktických lékařů. Výskyt hypertenze a její kontrola. Cor Vasa 2005;47:127–34.

ZE ŽIVOTA FAKULTY

REGIONÁLNÍ HEMATOLOGICKÝ SEMINÁŘ

V pátek 21. 4. 2006 se v Horních Albeřicích konal pravidelný regionální hematologický seminář. Tato akce je vítanou příležitostí k setkání všech hematologů z východočeského regionu. Novinkou bylo letos i pozvání odborníků z jiných center a zařazení bloku s kazuistikami, který obstarali mladí lékaři z naší kliniky. Seminář je vždy zaměřen k určité problematice a ne jinak tomu bylo i nyní, kdy byla podrobně probírána myeloproliferativní onemocnění. Toto téma nebylo vybráno náhodně, protože ve všech 4 onemocněních, která patří do tohoto syndromu, je mnoho nových poznatků, a to jak v etiopatogenezi, diagnostice, tak i v terapii.

Doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

Novinky v diagnostice a léčbě idiopatické myelofibrózy

Petra Bělohávková

II. interní klinika, OKH FN a LF UK Hradec Králové

Chronická idiopatická myelofibróza (CIMF) patří mezi chronická myeloproliferativní onemocnění. Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1879 a v roce 1951 bylo zařazeno mezi myeloproliferativní onemocnění. V anglosaské literatuře je častěji používán termín agnogenní myeloidní metaplazie (AMM). Toto onemocnění může vznikat primárně, ale asi v 10 % případů vzniká sekundárně po předchorobí myeloproliferativních chorob typu polycytemia vera či esenciální trombocytémie. Incidence onemocnění je 0,5-1,5/100000, medián věku v době diagnózy je 65-67 let. Kolem 22 % pacientů je v době diagnózy mladších 55 let a velmi vzácně je onemocnění diagnostikováno i u dětí. Lehce vyšší incidence je popisována u mužů. V rozvoji onemocnění stojí na prvním místě klonální proliferace pluripotentní kmenové buňky s následnou hyperplazií abnormálních megakaryocytů a maturační poruchou v diferenciaci jednotlivých řad. U 50-65 % pacientů nacházíme cytogenetické abnormality, které však zatím neposkytují dostatečná vysvětlení o patogenezi onemocnění. Nejčastěji jsou nalézány tyto cytogenetické abnormality: delece 20q-, delece 13q-, delece 12p-, trisomie 8 a 9, abnormality chromozomů 1, 5 a 7. Nedávno nově popsanou a vysoce specifickou je rovněž translokace mezi 1. a 6. chromozomem. Dle studií je negativním prognostickým znakem přítomnost delece 12p- a trisomie 8 (1). Vysoká pozornost je rovněž zaměřena na přítomnost mutace JAK2, která se nalézá na krátkém raménku 9. chromozomu. Vyskytuje se u 43-57 % pacientů s idiopatickou myelofibrózou, ale zatím nebyl prokázán její prognostický význam

u CIMF (2). Klonální změny jsou sekundárně provázány fibrózou kostní dřene, která vzniká v důsledku ukládání kolagenu typu I, III, IV. Tyto proteiny jsou produkovány polyklonálními fibroblasty a proces je stimulován růstovými faktory, které sekretují megakaryocyty a monocytomakrofágový systém. Dominantní roli v tomto procesu hraje TGFβ (transforming growth factor) a PDGF (platelet derived growth factor). Dle posledních poznatků je v kostní dřeni prokázána neoangiogeneze způsobená zvýšeným uvolňováním celé řady cytokinů: VEGF (vascular endothelial growth factor), βFGF (basic fibroblast growth factor), TNFα (tumor necrosis factor), calmodulinu a již zmíněného PDGF a TGFβ. Poznatků o procesu neoangiogeneze je již využíváno v nových možnostech léčby. Patogenetické mechanismy stromálních změn zůstávají však v mnohém nadále neznámy. V experimentech na zvířecích modelech byl zkoumán vliv trombopoetinu na megakaryocytární proliferaci, neboť i u nemocných s CIMF je často prokázána vyšší hladina trombopoetinu v séru. Dle některých studií hladiny dokonce korelovaly se stupněm fibrózy dřene, ale jisté se nejedná o jediný patogenetický mechanismus. Druhým na zvířecích modelech zkoumaným etiologickým faktorem je snížená exprese transkripčního faktoru GATA-1. Tento nedávno objevený transkripční faktor hraje důležitou roli v terminální diferenciaci megakaryocytů. V experimentu u myši bez GATA-1 exprese opět došlo k rozvoji syndromu se shodnými rysy, které nalézáme u CIMF. Role GATA-1 exprese však zůstává nadále kontroverzní (3).

První diagnostická kritéria byla publikována PVSG (Polycythemia vera study group) v roce 1975, v roce 1999 byla vypracována kritéria „Italská“ (tabulka 1) (4) a současně kritéria „Kolinská“ (tabulka 2) (5) - klinickopatologická, která zahrnují i staging onemocnění a jsou akceptována WHO. Podmínkou k užití výše zmíněných kritérií je provedení cytogenetického a histologického vyšetření kostní dřene. Prognóza pacientů s idiopatickou myelofibrózou je velmi různorodá, medián přežití se uvádí kolem 5 let. Proto je snaha určit prognostické rizikové faktory s možností přesnější stratifikace pacientů. První prognostické skóre podle Dupriezové (6) zahrnuje dva rizikové faktory: 1. hodnota Hb je nižší než 100 g/l, 2. hodnota leukocytů je nižší než 4. 10/9 či větší než 30. 10/9. V nepřítomnosti rizikových faktorů je udávané přežití 8 let, při výskytu jednoho rizikového faktoru 2 roky a při výskytu obou rizikových faktorů pouze 1 rok. Tento skórovací systém byl vytvořen na základě souboru pacientů s CIMF bez ohledu na věk. Druhý skórovací systém, který byl publikován Cervantesem (7), vychází z analýzy souboru pacientů s CIMF mladších 55 let, kteří jsou potenciálními kandidáty alogenní transplantace. Zde jsou vymezeny tři rizikové faktory: 1. hodnota Hb nižší než 100 g/l, 2. přítomnost blastů v periferní krvi vyšší než 1 % a 3. přítomnost celkových příznaků (únava, hubnutí, noční pocení.). U nízkého rizika, kdy se vyskytuje maximálně jeden rizikový faktor, je udávané přežití 15 let a u vysokého rizika s přítomností dvou či tří rizikových faktorů je přežití 3 roky. Jedinou kurativní možností u pacientů s CIMF je alogenní transplantace, která by měla být vždy zvažována u pacientů mladších 60 let. Konvenční léčba neprodlouží přežití nemocných, ale zlepšuje kvalitu života. U hyperproliferativních forem (leukocytosa, trombocytosa) je indikována cytolytická léčba. Zde je především užívána hydroxyurea, méně interferon či melfalan. Velmi často nejzávažnější klinický problém představuje anémie. Již v 60. letech bylo testováno užití andro-

Tab. 1: „Italská“ kritéria (Barosi G., J C Oncology 1999).

Nutná:	1) difúzní fibróza kostní dřene 2) nepřítomnost Ph+ či bcr/abl
Přídavná:	1) splenomegalie 2) anizopoikilocytóza s „teardrop“ erytrocyty 3) přítomnost cirkulujících nezralých leukocytů 4) přítomnost cirkulujících erytroblastů 5) přítomnost clusterů megakaryoblastů a abnormální megakaryocyty v kostní dřeni 6) myeloidní metaplazie
Diagnóza MMM:	nutná kritéria + 2 přídavná (je-li splenomegalie) X nutná kritéria + 4 přídavná (není splenomegalie)

Tab. 2: „Cologne criteria“ (Thiele J., Leukemia 1999).

Klinická:	A. nepředchází jiné MPO či MDS B. splenomegalie (palpačně či >11cm na UZ) C. trombocytémie (> 500 tis.10 ⁹ /l) D. anémie (Hb < 120 g/l) E. leukoerytroblastoidní obraz
Histopatologická:	F histologický nález ve dřeni MF0 není retikulinová fibróza MF1 lehká retikulinová fibróza MF2 výrazná retikulinová fibróza MF3 pokročilá fibróza, osteoskleróza
Diagnóza:	Stadium 0: A+B+/-C+F0 - hypercelulární Stadium 1: A+B+/-D+F1 - časné Stadium 2: A+C+D+/-E +F2 - manifestní Stadium 3: A+B+D+E+F2/F3 - pokročilé s osteosklerózou

genů, které mají efekt asi v 30-60 %, avšak pro jejich nežádoucí účinky byly nahrazeny syntetickým androgenem danazolom. Dle nedávno publikované studie bývá léčebného efektu dosahováno u 37 % pacientů s mediánem odpovědi pět měsíců (8). V ojedinělých případech pacientů s velmi nízkými hladinami erytropoetinu byla jeho aplikace úspěšně využita v léčbě. Do konvenční léčby zahrnujeme i možnosti ovlivnění splenomegalie. U symptomatické splenomegalie či refrakterní anémie závislé na transfuzích může být indikována splenektomie. Vzhledem k vysoké rizikosti výkonu (udávaná 3 měsíční mortalita po výkonu je 26 %) a skutečnosti, že neprodlouží přežití, musí být indikována velmi uvážlivě. Druhou možností ovlivnění splenomegalie je irradiace. Z nových léčebných přístupů, které mohou pozitivně ovlivnit symptomy CIMF, bych na prvním místě uvedla užití thalidomidu. Je využíváno jeho známého antiangiogenního efektu. Dosud bylo publikováno 10 pilotních studií s tímto preparátem (9). Počáteční užití dávky byly

100 až 200 mg s navyšováním dle efektu až na 800mg denně. Pro závažné vedlejší účinky thalidomidu (např. neurotoxicita, somnolence, obstipace apod.) bylo nuceno přerušit léčbu 25–80 % pacientů. Publikované výsledky léčby byly následující: ve 29 % zlepšení anémie, ve 33 % zlepšení trombocytopenie a v 26 % redukce velikosti sleziny. Ke snížení nežádoucích účinků thalidomidu se proto jeví jako nejvhodnější užití nízkých dávek thalidomidu v kombinaci s kortikoidy. Obvyklé dávkování v této kombinaci je 50 mg thalidomidu a 30 mg prednisonu (10). Tímto byly výrazně redukovány vedlejší účinky. Pouze 5 % nemocných muselo léčbu přerušit a současně byl zaznamenán vyšší efekt v ovlivnění anémie 70 % a trombocytopenie 75 %. Ve 20 % došlo k redukci velikosti sleziny. V současné době také probíhá první studie s thalidomidovým analogem (lenalidomid).

V léčbě idiopatické myelofibrózy byl ve dvou studiích zkoušen také inhibitor farnesyltransferázy, který inhibuje Ras protein. V těchto studiích bylo dosaženo minimálního efektu v ovlivnění anémie, ale u 50 % nemocných byla pozorována redukce velikosti sleziny. Dalším testovaným lékem v léčbě byl imatinib. V této indikaci byla předpokládáným mechanismem účinku inhibice PDGF receptoru a c-Kit receptoru. Dosud proběhlo pět studií, byla však zjištěna vysoká toxicita s minimálními léčebnými výsledky. Otázkou budoucnosti je možné užití imatinibu v kombinacích s ostatními preparáty. Posledním ve studii testovaným preparátem je etanercept. Mechanismem jeho účinku je inhibice TNF α . Ve studii byly v 60 % zlepšeny celkové příznaky, pozitivního ovlivnění anémie bylo dosaženo ve 40 %. Chronická idiopatická myelofibróza je onemocnění se stále neuspokojivými terapeutickými výsledky. Alogenní transplantace je dosud jedinou možností kurativní léčby, je však obvykle limitována věkem pacientů. Z nových terapeutických přístupů k ovlivnění symptomů onemocnění a zlepšení kvality života nemocných se jako nadějná léčba jeví použití kombinace thalidomidu s kortikoidy.

Literatura:

1. Tefferi A, Mesa RA, Schroeder G, et al. Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 2001;113:763–771.
2. Tefferi A, Lasho TL, Steensma DP, et al. The JAK2V617F tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol* 2005;131:320–328.
3. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342:1255–1265.
4. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J C Oncology* 1999;17:2954–2970.
5. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V, et al. Clinicopathological diagnosis and differential criteria in thrombocythemias in various myeloproliferative disorders by histopathology, histochemistry and immunostaining from the bone marrow. *Leuk. Lymphoma* 1999;33:207–218.
6. Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996;88:1013–1018.
7. Cervantes F, Pereira A, Esteve J, et al. Identification of short-lived and long-lived patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol* 1997;97:635–640.
8. Cervantes F, Alvarez - Larran A, Domingo A, et al. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol* 2005;129:771–775.
9. Hennessy BT, Thomas DA, Giles FJ, et al. New approaches in the treatment of myelofibrosis. *Cancer* 2005;103:32–43.
10. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A Phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534–2541.

Krvácivé a trombotické komplikace u chronických myeloproliferativních chorob

Petr Dulíček

II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice
a Lékařská fakulta v Hradci Králové

Souhrn: Přes mnohaletý výzkum patogeneze krvácivých a trombotických stavů a přes snahu identifikovat rizikové faktory pro tyto komplikace u myeloproliferativních chorob, nebylo zatím dosaženo uspokojivých výsledků. U polycytemie vera je vyšší hematokrit rizikovým faktorem pro trombózu. Vyšší věk a osobní anamnéza trombózy jsou též jasným rizikovým faktorem pro trombotické komplikace jak u pravé polycytemie, tak u esenciální trombocytémie. Přibývá však i důkazů, že leukocytóza je přidatným rizikovým faktorem pro trombotické komplikace. Proto terapie, která vede ke snížení počtu leukocytů, vede též ke snížení rizika trombózy. Při vysokém počtu trombocytů, zejména u esenciální trombocytémie, dochází k snížení vysokomolekulárních multimerů von Willebrandova faktoru a ke zvýšenému riziku krvácení.

V článku se zabýváme incidencí, patogenezi, klinickými projevy, rizikovými faktory a též prevencí a terapií trombotických i krvácivých komplikací u myeloproliferativních chorob.

Incidence: Přesnou incidenci krvácivých a trombotických komplikací je jak u pravé polycytemie (PV), tak u esenciální trombocytémie (ET) obtížné určit (1,2). Po zhodnocení publikovaných prací, které se věnují této problematice, lze však říci, že výskyt trombotických komplikací (arteriálních, venózních a v oblasti mikroциркуlace) převládá nad krvácivými komplikacemi, a to jak při manifestaci choroby, tak i v jejím průběhu. Výskyt trombotických komplikací se v době stanovení diagnózy udává u ET v 11–25 % a 12–39 % u PV. Výskyt krvácivých komplikací se udává v době diagnózy u ET 3,6–37 % a 1,7–20 % u PV. Podle některých recentních prací je však výskyt komplikací v době stanovení diagnózy nižší, což je vysvětlováno lepší (časnější) diagnostikou (3), nicméně výskyt komplikací během sledování zůstává stejný, což je naopak odrazem faktu, že přes určité pokroky v léčbě nedošlo k zásadnímu ovlivnění výskytu těchto příhod. Výskyt trombózy se u ET udává 6,6 %/pacienta/rok, u PV 1,2 %/pacienta/rok. Výskyt krvácivých komplikací se udává u ET 0,33 %/pacienta/rok a 0 % u PV/pacienta/rok.

Patogeneze: V patogenezi krvácivých a trombotických komplikací se mohou uplatňovat změny ve všech krevních elementech.

1. zvýšení hematokritu, počtu erytrocytů: Vyšší hematokrit a počet erytrocytů vede k zvýšení viskozity krve a k zhoršení tkáňové perfúze, což spolu se zvýšením saturace kyslíkem vede ke zpomalení průtoku, zejména v mozkových cévách.
2. trombocytémie: Zvýšení trombocytů je považováno za rizikový faktor pro trombotické komplikace, zejména v počtech od 400–700. Proto také redukce počtu trombocytů pod 400 vede ke snížení výskytu trombotických komplikací (4). Je otázkou, do jaké míry se však na snížení výskytu trombotických komplikací podílí i současná myelosuprese. Jak již bylo uvedeno výše, trombocytémie, zejména nad 1500, vede k získanému von Willebrandovu syndromu a k zvýšenému riziku krácení (5).

3. trombocytopenie: porucha funkce trombocytů je častým nálezem u nemocných s myeloproliferativními chorobami. U těchto chorob byly popsány následující změny – získaný „storage pool deficiency“, změny v metabolismu kyseliny arachnoidové, které vedou k patologické tvorbě tromboxanu A. Dochází též ke změnám destičkových receptorů. U ET i PV může dojít ke snížení Gp Ib a Gp IIb/IIIa. Průkaz těchto změn (průtokovou cytometrií) nevede však k přesnější identifikaci sklonu ke krvácení či trombóze, pouze byla popsána korelace mezi zvýšenou expresí Gp IV a rizikem arteriální trombózy. Je však nutné zmínit, že funkční vyšetření trombocytů – měření agregace nám blíže neidentifikuje jedince s vyšším rizikem krvácení či trombózy (při průkazu snížené, nebo naopak zvýšené agregace)(6).

4. aktivace leukocytů: U myeloproliferativních onemocnění můžeme prokázat známky aktivace leukocytů (CD11b, zvýšení AF, buněčné elastázy a myeloperoxidázy). Též můžeme prokázat (průtokovou cytometrií) zvýšení agregátů destiček s leukocyty, a dokonce byla popsána korelace mezi zvýšeným počtem těchto agregátů a trombózami v oblasti mikrocirkulace (7). Proto snížení počtu leukocytů vede ke snížení trombotických komplikací.

Klinické projevy: Trombotické komplikace se vyskytují v oblasti venózní, arteriální a v oblasti mikrocirkulace. Celkově převládá výskyt trombotických komplikací v oblasti arteriální nad venózními trombózami. Cerebrovaskulární trombózy, trombózy věnčitých tepen a trombózy ve venózní oblasti jsou častější u PV než ET, u ET jsou naopak častější poruchy mikrocirkulace. U trombóz v. portae či Budd-Chiariho syndromu je nález myeloproliferativních onemocnění velký (až 50 % případů). Záchyt je velmi vysoký zejména u mladých jedinců s touto trombózou. Poruchy mikrocirkulace – bolesti hlavy, parestezie či erytromelagie jsou častější u ET než u PV. Někteří nemocní trpí tranzitními neurologickými komplikacemi a přechodnými poruchami vizu.

Krvácení u ET a PV se projevuje zejména slizničním a kožním krvácením, ekchymózami, epistaxi, krvácením do dásní, u žen dochází k meno- a metroragiím. Krvácivé projevy se často manifestují při vyšších hodnotách trombocytů a požití Aspirinu. Takto dochází např. k těžkým krvácením do gastrointestinálního traktu.

Rizikové faktory: Mezi rizikové faktory pro trombózu patří věk, osobní anamnéza trombózy, rizikové faktory kardiovaskulárních chorob, vrozené a získané trombofilní stavy.

Věk je obecně rizikovým faktorem pro venózní tromboembolismus (VTE) a také u PV dochází k trombotickým komplikacím v závislosti na věku (1,8 případů na 100 pacientů/rok u jedinců mladších 40 let věku, zatímco u jedinců nad 70 let věku je výskyt 5,1 na 100 pacientů/rok)(8).

Poslední a největší epidemiologická studie z roku 2003 (9) prokázala, že riziko cerebrovaskulárních komplikací je u nemocných starších 60 let 8,6krát větší než u mladších nemocných.

Osobní anamnéza trombotických komplikací je jasným nezávislým rizikovým faktorem pro trombotické komplikace. Tato anamnéza je společně s věkem základem pro stratifikaci nemocných dle míry rizika a k zvážení zahájení cytoreduktivní terapie. Osobní

anamnéza trombózy zvyšuje téměř 5krát riziko recidivy trombózy a spolu s věkem (nad 60 let) dokonce 17,3krát.

Rizikové faktory pro kardiovaskulární choroby: kouření, arteriální hypertenze, vyšší cholesterol a cukrovka přispívají k riziku arteriálního tromboembolismu, nutno však zdůraznit, že jednotlivé práce a studie nepřikládají jednotlivým faktorům stejný význam. Riziko arteriální trombózy stoupá zejména při kumulaci těchto faktorů.

V posledních letech byla věnována velká pozornost vrozeným trombofilním stavům – zejména mutaci F V Leiden a mutaci protrombinu F II20210A. V retrospektivní studii z roku 2002 Ruggeri a spol. (10) prokázal vyšší výskyt F V Leden u jedinců s venózní trombózou u PV a ET (16 %), než u jedinců u těchto chorob bez výskytu VTE (3 %).

Vyšší riziko trombotických a krvácivých komplikací komplikuje průběh chirurgických zákroků u nemocných s myeloproliferativními chorobami, a proto jsou tyto zákroky spojeny s vyšším rizikem morbidity a mortality. Toto riziko je zejména u jedinců, u kterých není choroba optimálně léčená, tzn. u PV mají vyšší hematokrit (vyšší počet Ery) a trombocytémii – jak PV tak ET. Každá operace je také asociována s vyšším rizikem krvácení, zejména u jedinců s vysokým počtem trombocytů. Jedinci s myeloproliferativními chorobami jsou také více „náchylní“ k dalšímu zvýšení trombocytů po operaci (k sekundární trombocytémii, zejména po splenektomii), což může přispívat k riziku krvácení. Proto je nutno před každou operací pečlivě zvážit typ choroby, věk nemocného, rizikové faktory jak pro krvácení, tak pro trombózu, medikaci a posoudit kompenzaci základní choroby. Tato fakta je potřeba posoudit v kontextu s charakterem operace (riziko VTE, krvácení, možnost lokální komprese aj.).

Terapie: Cytoreduktivní terapie nevede k vyléčení základní choroby, ale slouží k prevenci či terapii trombohemoragických projevů. Před event. zahájením terapie je potřeba nemocného zařadit do jedné ze 3 skupin dle míry rizika trombotické komplikace. Do skupiny s vysokým rizikem patří jedinci starší 60 let a jedinci s osobní anamnézou trombotické příhody. Do skupiny se středním rizikem patří jedinci pod 60 let věku a jedinci bez předchozí anamnézy trombotické události, kteří ale mají buď počet trombocytů nad 1500, či alespoň jedno z následujících rizik pro kardiovaskulární nemoci: kouření, diabetes, vyšší cholesterol, arteriální hypertenzi. Do skupiny jedinců s nejnižším – resp. nízkým rizikem patří jedinci mladší 60 let, jedinci bez osobní anamnézy trombózy a jedinci bez rizikových faktorů. U nemocných s polycytémií vera je v rámci prevence VTE nutno udržovat hematokrit pod 0,45 u mužů a 0,42 u žen (11). Recentní randomizovaná, multicentrická studie (12) prokázala účinnost a bezpečnost malé dávky Aspirinu u nemocných s PV. U nemocných s PV, ale i ET, kteří patří do nejvyššího stupně rizika, je indikována cytoreduktivní terapie. Tato terapie je individuálně zvažována i u nemocných se středním rizikem.

Na závěr se zmíníme, jak postupovat u jedinců s PV a ET před operačním zákrokem. Vždy je nutno zařadit nemocného do jedné z rizikových skupin a též zvážit riziko krvácení či trombózy u plánovaného chirurgického zákroku. U nemocných s PV je nutno dosáhnout požadovaného snížení hematokritu, u mužů pod 0,45 a u žen pod 0,42,

a cytoreduktivní terapii dosáhnout počtu trombocytů pod 400. Aspirin je nutno vysadit jeden týden před plánovanou operací a zajistit nemocného předoperačně a peroperačně pomocí LMWH. Dávku volíme dle věku nemocného, event. dalších rizikových faktorů pro VTE, a samozřejmě dle typu plánovaného zákroku (dle míry rizika VTE plánované operace). Po operaci pokračujeme v LMWH a znovu zahajujeme podávání Aspirinu a stejně tak cytoreduktivní terapie. Pokud je zákrok emergentní u jedince s nedobře kompenzovanou PV, je možno využít trombocytferézy (i u nemocných s ET a vysokým počtem trombocytů jako prevenci krvácení při získané von Willebrandově chorobě). Podobně postupujeme u jedinců s ET. Vždy je nutno individuálně, pečlivě zhodnotit přítomnost všech rizik pro krvácení a trombózu a u každého jedince zanalyzovat průběh předchozích zákroků a jejich zajištění, protože tyto údaje jsou při rozhodování velmi cenné. Tato anamnéza je zvláště cenná vzhledem ke znalosti faktu, že na základě běžně prováděných testů nelze spolehlivě zhodnotit ani riziko trombózy, ani riziko krvácení.

Závěr: Trombotické a krvácivé komplikace jsou nejčastější příčinou morbiditu a mortalitu u jedinců s chronickými myeloproliferativními chorobami. Toto riziko ještě stoupá ve vyšším věku a při přítomnosti dalších rizikových faktorů a v souvislosti s operačním zákrokem. Proto je zcela nezbytná dobrá znalost všech úskalí těchto komplikací a v případě operačních zákroků by měli být tito jedinci léčeni v centrech, která mají příslušné zkušenosti s touto problematikou a mají dokonalou laboratorní výbavu a dostupné všechny nezbytné léky.

Literatura:

1. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984;64:1-12.
2. Landolfi R, Rocca B, Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanism and treatment. *Critical reviews in Oncology-Hematology*, 1995;20:203-222.
3. Jensen MK, de Nully Brown P, Nielsen OJ et al. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *European Journal of Haematology* 2000a;65:132-139.
4. Regev A, Stark P, Blickstein D et al. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. *American Journal of Hematology* 1997;56:168-172.
5. van Genderen PJ, Michiels JJ.: Erythromelalgic, thrombotic and haemorrhagic manifestations of thrombocythaemia. *Presse Medicale* 1994;23:73-77.
6. Barbui T, Cortelazzo S, Viero P et al. Thrombohaemorrhagic complications in 101 cases of myeloproliferative disorders: relationship to platelet number and function. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1983;19:1593-1599.
7. Jensen MK, de Nully Brown P, Lund BV et al. Increased circulating platelet - leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, platelet activation and platelet count. *European Journal of Haematology* 2001;66:143-151.
8. Gruppo Italiano Studio Policitemia (1995) Polycythemia vera. The natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Annals of Internal Medicine* 1995;123:656-664.
9. Barbui T, Finazzi G. Indications for cytoreductive therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology* 2003;2003:202-209.
10. Ruggeri M, Gisslinger H, Tosetto A et al. Factor F V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *American Journal of Hematology* 2002;71:1-6.
11. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous hematocrit in primary polycythemia. *Lancet* 1978;2:1219-1222.
12. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. European Collaboration on low-dose Aspirin in polycythemia vera. I. Efficacy and safety of low dose aspirin in polycythemia vera. *New England Journal of Medicine* 2004;350:114-124.

Současný pohled na transplantace krvetočných buněk u CML, výsledky v České republice

Edgar Faber¹, Vladimír Koza², Antonín Vitek³, Jiří Mayer⁴, Petr Sedláček⁵, Pavel Žák⁶, Jana Zapletalová⁷, Kateřina Benešová⁸, Hana Krejčová⁸, Kateřina Steinerová², Ivana Marešová¹, Petr Cetkovský³

Hemato-onkologické kliniky FN: Olomouc¹, Plzeň², Brno⁴, Praha-Motol⁵, Ústav hematologie a krevní transfuze Praha³, II. interní klinika LF a FN v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze⁶, Oddělení biometrie Ústavu lékařské biofyziky LF UP v Olomouci⁷, Národní registr transplantací krvetočných buněk⁸

Při rozhodování o provedení alogenní transplantace krvetočných buněk (TKB) je nezbytné provést individuální odhad přežití nemocného po TKB a srovnat jej s odhadem přežití na alternativní léčbě. Pro posouzení přežití a rizik spojených s TKB mají nezastupitelnou roli registry TKB umožňující retrospektivní analýzy těchto parametrů. Poskytují také důležité informace pro posouzení kvality péče a pro samotné nemocné. Český národní registr transplantací krvetočných buněk byl založen v roce 2003. Jedním z jeho prvních cílů bylo provést analýzy výsledků TKB pro jednotlivé diagnózy a transplantáční postupy. Studie výsledků TKB u nemocných s CML byla důležitá také pro posouzení současné role TKB vzhledem k vývoji cílené léčby CML blokátory tyrosinových kináz.

Retrospektivní analýza se týkala všech alogenních TKB provedených u nemocných s CML v České republice a současně registrovaných v databázi EBMT od roku 1988 do jara 2005. V tomto období bylo transplantováno 295 nemocných (179 mužů a 116 žen) ve věku od 6,9 do 59,5 let (medián 36,9 let). Dárce byl ve většině případů HLA identický sourozenec, nebo dvojče (164; 55,6 %), anebo dobrovolný dárce z registru (109; 36,9 %), v menšině případů byl dárce jiný příbuzný nemocného (21; 7,1 %). Myeloablativní příprava k TKB byla užitá u 90 % nemocných. Zdrojem krvetočných buněk byla v 59 % kostní dřev a ve 43 % periferní krev. 86,1 % nemocných bylo transplantováno v chronické fázi onemocnění (7,8 % v akceleraci a 6,1 % v blastickém zvratu), přičemž interval od stanovení diagnózy do provedení TKB se pohyboval od 61 dní do 20,46 let s mediánem 316 dní. Medián sledování po TKB byl 2,03 roku s rozptylem od 0,02 do 17,16 let. Medián přežití nebyl dosažen, 18 (6,1 %) nemocných zemřelo na relaps CML a 101 (34,2 %) úmrtí nastalo v důsledku komplikací TKB.

Během sledovaného období byli s postupem času statisticky významně častěji transplantováni starší nemocní, častěji byli transplantováni nemocní v intervalu méně než jeden nebo dva roky po stanovení diagnózy s využitím nemyeloablativních přípravných režimů a celotělového ozáření a zdrojem krvetočných buněk byla signifikantně častěji periferní krev. Významně se také změnila transplantáční aktivita – do roku 1999 narůstaly každoroční počty provedených TKB, zatímco od roku 2000 k meziročnímu nárůstu nedocházelo a počet TKB se v jednotlivých letech statisticky významně neměnil. Coxova multivariační analýza identifikovala hodnotu EBMT prognostického skóre a provedení TKB do roku od stanovení diagnózy jako nezávislé faktory ovlivňující přežití nemocných po TKB.

Po roce 2000 měl „ideální“ nemocný, ve věku do 30 let transplantovaný v chronické fázi CML, do jednoho roku od stanovení diagnózy přibližně 90% pravděpodobnost přežití pěti let.

Přes tyto nesporně výborné výsledky nelze automaticky a jednoznačně zařadit alogenní TKB jako léčbu první volby s výjimkou dětí – u nichž je indikace jednoznačná – ani u této věkové skupiny nemocných s CML. Problémem totiž zůstává signifikantní morbidita významně ovlivňující u části nemocných kvalitu života po TKB, a také nezanedbatelné riziko pozdního relapsu. Díky velmi dobrým výsledkům a dobré toleranci léčby, při velmi dobré kvalitě života i přes riziko vzniku rezistence, je zejména u nemocných starších 30 let indikována jako metoda první volby léčba imatinibem. U nemocných léčených imatinibem ihned po stanovení diagnózy ve studii IRIS byla po 54 měsících zjištěna 90% pravděpodobnost přežití. Pravděpodobnost dosažení kompletní cytogenetické odpovědi byla 86% s tendencí k dalšímu zlepšování během pokračující léčby.

Ještě vyšší pravděpodobnost přežití bez progresu mají zejména nemocní s nízkým rizikem podle Sokala a nemocní s velkou molekulárně genetickou odpovědí ($s \geq 3$ log redukcí BCR/ABL transkriptů). Alogenní TKB u dospělých nemocných s CML je vzhledem k těmto výsledkům v současnosti jednoznačně indikována pouze u nemocných s prokázanou rezistencí, nedostatečnou odpovědí nebo relapsem onemocnění během léčby imatinibem. TKB by se neměla provádět ve floridní akceleraci nebo blastickém zvratu vzhledem k výrazně horším výsledkům. U nemocných je v této situaci jednoznačně vhodné dosáhnout druhé chronické fáze, ať už léčbou imatinibem nebo chemoterapií.

U dospělých nemocných s nízkým EBMT prognostickým skóre (identifikujícím nemocné s dobrou tolerancí TKB) ve věku do 30 let a současně s rizikem suboptimální odpovědi nebo rozvoje rezistence na imatinib (zejména u nemocných s vysokým rizikem dle Sokalova skóre, eventuálně u nemocných s přidatnými cytogenetickými abnormalitami) lze o TKB v první linii uvažovat poté, co nemocný s výkonem souhlasí po velmi podrobné informaci o možných rizicích obou postupů. Tento postup samozřejmě dává do rukou transplantologů silný argument, že řada nemocných se tak k TKB dostane pozdě, což má negativní dopad na výsledek.

Zavedení imatinibu do léčby CML na přelomu tisíciletí mělo okamžitý dopad na rozhodování o indikaci TKB a sekundárně na transplantační aktivitu ve světě i v České republice. Lze konstatovat, že výsledky alogenních TKB u CML u nás odráží všechny současné moderní světové trendy, jsou srovnatelné s výsledky v zahraničí a významně se zlepšují.

V budoucnu lze očekávat další zlepšování výsledků cestou lepší profylaxe a léčby reakce štěpu vůči hostiteli. Na druhé straně jsme svědky překotné identifikace dalších molekul potenciálně využitelných k blokádě signálních drah hrajících klíčové role v leukemogenezi. V dohledné době se očekává zavedení dalších blokátorů tyrosinové kinázy Bcr/Abl. Názory na místo alogenní TKB v léčbě CML budou muset odrážet výsledky tohoto vývoje.

Podpořeno grantem IGA MZ NR/8223-3.

Alogenní transplantace krvetočných buněk u idiopatické myelofibrózy

Jan M. Horáček^{1,2}, Pavel Žák¹, Petra Benešová³

II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové¹

Katedra válečného vnitřního lékařství, FVZ UO Hradec Králové²

Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové³

Úvod: Alogenní transplantace je ve vybraných případech jednou z léčebných možností u idiopatické myelofibrózy. Je indikována zejména u pacientů mladších 50 let s přítomností vysokého rizika (Hb pod 100 g/l, celkové příznaky, blasty nad 3 % v periferní krvi, leukocyty nad 30 nebo pod $4 \times 10^9/l$).

Prezentujeme případ muže s pokročilou formou chronické idiopatické myelofibrózy, který byl léčen alogenní transplantací periferních krvetočných buněk (TPKB). Jedná se o první a zatím jediný případ použití této léčebné metody v této indikaci na II. interní klinice – oddělení klinické hematologie LF UK a FN Hradec Králové.

Kazuistika: Popisovaným případem je 52letý muž bez vážnějšího onemocnění v anamnéze. V roce 1981 (27 let věku) byla náhodně při interním vyšetření zjištěna hepatosplenomegalie s leukocytózou a vyžrávajícími elementy myeloidní řady v periferní krvi. Vývoj parametrů krevního obrazu a velikosti sleziny a jater přehledně zobrazuje tabulka I. K ozřejnění nálezu byla provedena trepanobiopsie s nálezem buněčného stadia myelofibrózy. Pacient byl dispenzarizován bez hematologické léčby. Onemocnění bylo 20 let stacionární. V roce 2001 (47 let věku) došlo k výrazné progresi onemocnění – progresu splenomegalie a hepatomegalie, anémie (Hb 95 g/l), 6 % blastů v periferní krvi, mírná leukocytóza a trombocytóza. Pacient měl celkové příznaky – tlaky v levém podžebří, nechutenství, váhový úbytek (15 kg za 10 měsíců) a únavu. Anémie s projevy anemického syndromu vyžadovala opakovanou substituci erymasami. Nález ve dřeni svědčil pro pokročilé stadium myelofibrózy – osteomyeloskerózu (redukce krvetočných buněk, fibroblasty, výrazně zmnožená retikulární síť).

Medián přežití pacientů v tomto stavu je méně než 5 let. Pacient splňoval indikační kritéria pro provedení alogenní TPKB. V rodině byl nalezen vhodný dárce – HLA identický bratr (shoda 10/10). V únoru 2002 byla provedena alogenní příbuzenská TPKB po myeloablativním přípravném režimu Bu/Cy2 (busulfan 14 mg/kg, cyklofosfamid 120mg/kg). Štěp byl dostatečně buněčný. Jako profylaxe nemoci z reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) byl podáván cyklosporin A (CyA) a „short“ metotrexát.

Za měsíc po transplantaci byla splněna kritéria příhojení štěpu, byl přítomen 100% dárceový chimerismus (DC). Za další měsíc došlo k rozvoji pancytopenie (leu 0,5; Hb 49; tromb 11) při trvajícím 100% DC. Stav byl uzavřen jako insuficience štěpu, a proto byl proveden přímý převod PKB od stejného dárce bez přípravy. V následujících 2 měsících byl podáván erytropoetin, opakovaně substituace erytrocytů a intermitentně podáván filgrastim. Potransplantační komplikací byla v.s. akutní GvHD II. stupně s postižením kůže, sliznic a jater, která byla zvládnuta kortikoidy a CyA. Šest měsíců po TPKB (v říjnu 2002) došlo ke kompletní regresi myelofibrózy ve dřeni (dřeň buněčně bohatá, se zastoupením všech tří krvetočných řad, jemná retikulární síť) a zmenšení hepatosplenomegalie. Třicet měsíců po transplantaci se (v říjnu 2004) při imunosupresivní léčbě

CyA objevila limitovaná forma chronické GvHD s postižením očí (keratoconjunctivitis sicca). Od té doby je trvalá aplikace umělých slz, později byla provedena i okluze slzných bodů s dobrým efektem. V té době byl Performance Status pacienta 0 dle WHO (Karnofsky 90 %), pacient měl velmi dobrou kvalitu života (EQ-5D skóre 73 %, EQ-5D VAS 70 %). Čtyřicet osm měsíců po transplantaci (v dubnu 2006) má pacient velmi upokojivé parametry krevního obrazu, došlo k výrazné regresi splenomegalie (33..17 cm) a k normalizaci hepatomegalie (23..13 cm). Slezina dle fyzikálního vyšetření před transplantací vyplňovala celou levou polovinu břicha, nyní sahá pouze 2 cm pod oblouk žeberní. Pacient má při imunopresivní léčbě CyA mírnou formu syndromu suchého oka v rámci chronické GvHD, jeho kvalita života je nadále velmi dobrá.

Závěr: Alogenní TPKB od HLA identického příbuzného dárce vedla u našeho pacienta s pokročilou idiopatickou myelofibrózou k regresi myelofibrózy ve dřeni s obnovou dřevňové krevetvorby. Zároveň došlo k výrazné regresi extramedulární hematopoezy (výrazná regrese splenomegalie, vymizení hepatomegalie). Pacient má 4 roky po alogenní TPKB velmi dobrou kvalitu života a Performance Status 0 dle WHO (Karnofsky 90 %).

Tab. 1: Změny parametrů krevního obrazu a velikosti sleziny a jater v průběhu léčby.

	Leu	Hb	Tromb	Lien (FV)	Hepar (FV)	Lien (UZ)	Hepar (UZ)
1981 vstupní hodnoty	13,9	145	270	+14 cm	+10 cm		
2002 před TPKB	12,4	95	425	+22 cm	+10 cm	33 cm	23 cm
2002 6 M po TPKB	2,01	118	40	+10 cm	+2 cm	25 cm	20 cm
2003 18 M po TPKB	3,55	150	57	+7 cm	+1 cm	18 cm	18 cm
2006 48 M po TPKB	3,14	148	50	+2 cm	0	17 cm	13 cm

Vysvětlivky: Leu – leukocyty ($\times 10^9/l$), Hb – hemoglobin (g/l), Tromb – trombocyty ($\times 10^9/l$), FV – fyzikální vyšetření (pod oblouk žeberní), UZ – ultrazvukové vyšetření (lien v podélné ose, hepar v medioklavikulární čáře).

Literatura:

- Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003; 102: 3912–18.
- Guardiola P, Esperou H, Cazals-Hatem D et al. Allogeneic bone marrow transplantation for agnogenic myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1997; 98: 1004–09.

Léčba esenciální trombocytémie v těhotenství – popis případu

Monika Hrudková., Petr Dulíček

II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

23letá žena byla odeslána v květnu 2001 z interního oddělení náchodské nemocnice na oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice v Hradci Králové k dovyšetření přetrvávající náhodně zjištěné izolované trombocytózy v krevním obraze. V minulosti

byla pacientka léčena pro recidivující kolpitidy, jinak nebyla kvůli ničemu dlouhodobě sledována. Údaje týkající se rodinné anamnézy byly nevýznamné. Od 19 let užívala pacientka hormonální antikoncepci, a to Minisiston, který musel být v dubnu 2001 pro menoragii vyměněn za Femoden.

Ze subjektivních obtíží dominovala asi rok trvající intermitentní bolest hlavy a celková slabost, anamnesticky se nikdy nevyšly krvácivé či trombotické příhody. Vstupní fyzikální vyšetření bylo s normálním nálezem. Následovala laboratorní vyšetření k objasnění etiologie trombocytémie. Na prvním místě byla zvažována diagnóza esenciální trombocytémie. Ze vstupních laboratorních vyšetření dominoval nález trombocytózy v krevním obraze (2166x10⁹/l), ostatní parametry krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů byly normální. Z koagulačních vyšetření bylo zaznamenáno prodloužení aktivovaného parciálního trombotoplastinového času (APTT poměr 1,35) a snížená aktivita faktoru VIII (36 %). Dále byla zvýšená hodnota LDH (9,44 μ kat/l), celková bílkovina v séru (normální elektroforéza bílkovin) (TP 89 g/l) a jaterních enzymů (AST 0,94; ALT 1,07, ALP 2,43 μ kat/l). Hodnoty jaterních enzymů se za 4 měsíce po vysazení hormonální antikoncepce znormalizovaly. Hodnoty sérového železa a feritinu byly normální. Cytogenetické vyšetření prokázalo normální karyotyp bez průkazu Philadelphia chromozomu či bcr-abl přestavby. Bylo provedeno trepanobiopsické vyšetření kostní dřene s aspirátem. Cytologicky bylo zaznamenáno zmožení megakaryocytů, shluky krevních destiček a snížení zásobního železa. Histologický obraz byl charakteristický pro esenciální trombocytémii. Dále byl doplněn UZ břicha s normálním nálezem bez průkazu splenomegalie. Pacientka splnila WHO kritéria pro diagnózu esenciální trombocytémie.

Od stanovení diagnózy esenciální trombocytémie a získané von Willebrandovy choroby (pro sníženou aktivitu faktoru VIII) byla zahájena léčba Litalirem (hydroxyurea) v počáteční dávce 1500 mg spolu s Miluritem. Po 2 měsících užívání Litaliru došlo k poklesu počtu trombocytů pod 300x10⁹/l. Z nežádoucích účinků dominovala hematologická toxicita v podobě leukopenie a anémie, pro kterou byla dávka Litaliru snížena a dále upravována dle aktuálních parametrů krevního obrazu. Do terapie byl posléze přidán Anopyrin (kyselina acetylsalicylová) v dávce 30 mg denně. Od ledna 2002 byl Litalir a Anopyrin vysazen a byla zahájena léčba Agrylinem (anagrelid) v počáteční dávce 2 mg, která však musela být po 6 měsících pro vystupňované nežádoucí účinky v podobě intenzivních bolestí hlavy ukončena. Po opětovné přechodné terapii Litalirem bylo od října 2002 v terapii Agrylinem pokračováno. Od ledna 2003 do srpna 2003 byl Agrylin vysazen a do terapie navrácen Litalir pro opakovaně zaznamenaný vzestup trombocytů nad 600 000/ml. Od srpna 2003 byla zahájena terapie Thromboreductinem (anagrelid) s úpravou dávkování podle aktuálních hodnot krevních destiček. Terapie Thromboreductinem nebyla poté provázána žádnými nežádoucími účinky. Během terapie Thromboreductinem byl opakovaně prováděn těhotenský test (laboratorní detekce lidského choriového gonadotropinu v séru metodou RIA) v pravidelných intervalech.

Po zjištění positivity tohoto testu v květnu 2005 a potvrzením těhotenství gynekologickým vyšetřením byla změněna léčebná strategie. Thromboreductin byl vysazen a byla

zahájena léčba Roferonem (interferon alfa) v dávce 3 MIU 1krát denně podávaným subkutánně spolu s Anopyrinem v dávce 50 mg denně. Tato léčba pokračovala po celou dobu těhotenství, počet trombocytů byl poměrně stacionární a nepřekročil 1000 000/ml. Pacientka byla sledována v poradně pro riziková těhotenství s větší četností kontrol a současně v hematologické ambulanci. V 8. měsíci těhotenství prodělala pacientka biliární koliku úspěšně zvládnutou konzervativní léčbou. Po celou dobu těhotenství při terapii Anopyrinem a Roferonem nedošlo u pacientky ke krvácivým či trombotickým komplikacím, vývoj plodu byl normální.

V prosinci 2005 proběhl spontánní nekomplikovaný porod zdravého donošeného novorozence 10 dnů před plánovaným termínem porodu. V období šestinedělí byl podáván Roferon 3 MIU 1krát denně spolu s nízkomolekulárním heparinem (Clexane) v dávce 40 mg denně. Po ukončení kojení byl do terapie navrácen Thromboreductin a Anopyrin.

Diskuze: V těhotenství je vyšší pohotovost k trombembolickým stavům, a to díky fyziologickým změnám koagulačních parametrů (např. vyšší hodnota fibrinogenu a jiných koagulačních faktorů, stagnace žilní krve v pánevních tepnách způsobená zvětšenou dělohou atd.) (Harrison C., 2005; Macků F., 1996). V případě esenciální trombocytémie se však riziko trombózy ale i krvácení v období těhotenství významně zvyšuje ve srovnání se zdravými ženami. Hrozí nejen trombózy žilní, ale i arteriální včetně trombózy intervilózních a spirálních arterií, které mohou vést k těžkému poškození uteroplacentární cirkulace vedoucímu k intrauterinní růstové retardaci plodu, intrauterinnímu úmrtí plodu, předčasnému porodu či spontánnímu potratu. Zajímavé je, že incidence krvácení a trombózy u žen s esenciální trombocytémií je vyšší v poporodním období než v období těhotenství (Elliott M.A., Tefferi A., 2003). Velký důraz je proto kladen i na vhodně zvolenou profylaktickou léčbu trombotických komplikací po porodu.

U pacientek s esenciální trombocytémií představuje tedy těhotenství rizikové období nejen pro ně samotné, ale i pro plod (Elliott M.A., Tefferi A., 2003). Největší procento komplikací ohrožujících vývoj a zdárné donošení plodu hrozí v 1. trimestru a na konci těhotenství. V 1. trimestru je to především riziko spontánního potratu, které činí asi 26–36 % v porovnání s 5–10 % u zdravých žen (Harrison C., 2005; Elliott M.A., Tefferi A., 2003). Dalšími komplikacemi jsou intrauterinní růstová retardace plodu, placentární abrupce a předčasný porod. Dosud nejsou známy prognostické faktory, které by s jistotou předurčily stupeň rizika v průběhu těhotenství pro matku i plod u pacientek s esenciální trombocytémií. Jsou ale zvažovány faktory, jejichž přítomnost může činit těhotenství více rizikovým (např. předchozí žilní či arteriální trombózy a krvácivé příhody u matky, komplikace během minulých těhotenství související bezprostředně s esenciální trombocytémií či počet krevních destiček vyšší než 1500x10⁹/l).

Dosud také neexistují jednoznačně platná schémata léčby esenciální trombocytémie u těhotných žen (Harrison C., 2005). Hydroxyurea je pro svůj teratogenní efekt po průniku placentární bariérou přísně kontraindikována. Při podávání hydroxyurey v těhotenství hrozí riziko intrauterinní růstové retardace plodu, intrauterinního úmrtí plodu, spontánního potratu či předčasného porodu (Harrison C., 2005). Přesto jsou v literatu-

ře popsány případy nekomplikovaného průběhu těhotenství při podávání hydroxyurey (Campbell P.J., Green A.R., 2005).

Anagrelid, v současné době jediný cytoreduktivní preparát snižující selektivně produkci trombocytů u pacientů s esenciální trombocytémií, je v období těhotenství rovněž nevhodný. Proniká placentární bariérou a může navodit trombocytopenii u plodu. I přes tento fakt je v literatuře popsáno několik případů donošení zdravého plodu při jeho užívání (Pytlík R. et al., 2004; Harrison C., 2005).

Obecně uznávanou a doporučovanou léčbou esenciální trombocytémie v těhotenství je cytoreduktivní léčba interferonem alfa spolu s aspirinem (Baleiras C. et al., 2003; Vantroyen B., Vanstraelen D., 2002; Cincotta R. et al., 2000). Na základě retrospektivních studií a publikovaných popisů klinických případů se zdá, že interferon alfa je v současné době jediný bezpečný preparát snižující rizika komplikací ve srovnání s neléčenými pacienty (Martinelli P. et al., 2004; Cincotta R. et al., 2000; Vantroyen B. et al., 2002). Neproniká placentou a teratogenní ani leukemogenní efekt nebyl u interferonu alfa prokázán (Harrison C., 2005; Campbell P.J., Green A.R., 2005). Na základě kontrolovaně randomizované studie z roku 1994 jsou nízké dávky aspirinu v těhotenství bezpečné. Léčba nízkomolekulárními hepariny je indikována u pacientek s vysokým rizikem trombotických komplikací.

Nejrizikovějším obdobím pro vznik trombotických komplikací je šestinedělí, proto by profylaktická terapie měla být zahájena co nejdříve po porodu a měla by být podávána po celé období šestinedělí. Doporučovány jsou nízkomolekulární hepariny. V období kojení jsou kontraindikovány cytoreduktivní preparáty (anagrelid, hydroxyurea) (Harrison C., 2005). V případě interferonu alfa je třeba vždy zvážit stupeň rizika pro novorozence v porovnání s profitem pro matku.

V kazuistice je prezentována úspěšná terapie interferonem alfa a aspirinem v období těhotenství u pacientky s esenciální trombocytémií a získanou von Willebrandovou chorobou a úspěšná poporodní profylaxe v šestinedělí nízkomolekulárním heparinem a interferonem alfa bez výskytu trombotických či krvácivých komplikací či dokumentovatelného poškození plodu během těhotenství.

Literatura:

1. Harrison C.: Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. Br J Haem 2005;293.
2. Macků F.: Porodnictví. Karolinum, Praha 1996.
3. Elliott M. A., Tefferi A.: Thrombocythaemia and pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol 2003; 16(2):227–42.
4. Campbell P. J. and Green A. R.: Management of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythaemia. Hematology 2005.
5. Pytlík R. et al.: Trans Hematol 2004;4:154–160.
6. Baleiras C. et al.: Essential thrombocythaemia and pregnancy. Acta Med Port 2003;16(2):87–91.
7. Vantroyen B., Vanstraelen D.: Management of essential thrombocythaemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature. Acta haematol 2002; 107(3):158–69.
8. Cincotta R. et al.: Management of essential thrombocythaemia during pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2000;40(1):33–7.
9. Martinelli P. et al.: Interferon alfa treatment for pregnant women affected by essential thrombocythaemia: case reports and a review. Am J Obstet Gynecol 2004;191(6):2016–20.

Význam molekulární genetiky v diagnostice a léčbě CML

Jana Moravcová

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Chronická myeloidní leukémie (CML) je charakterizována přítomností hybridního genu BCR-ABL, který vzniká v důsledku reciproké translokace (t(9;22) dávající vznik tzv. Ph chromozomu. Gen BCR-ABL kóduje hybridní protein s konstitutivně zvýšenou tyrozin kinázovou aktivitou, u kterého bylo prokázáno, že hraje zásadní roli v patogenezi onemocnění. Gen BCR-ABL je typickým znakem CML sloužícím k upřesnění diagnózy a sledování úspěšnosti léčby. V diagnostice je vedle cytogenetických metod používána kvalitativní reverzní transkriptázová polymerázová řetězová reakce (RT-PCR). Jedná se o multiplex RT-PCR, která je schopna zachytit i netypické transkripty BCR-ABL, což zabrání vzniku falešně negativních výsledků.

Pro monitorování stavu onemocnění pacientů s CML je využívána kvantitativní RT-PCR (Q-RT-PCR) sledující hladinu transkriptů BCR-ABL. Jejimi výhodami jsou: 1) vysoká citlivost (0,001 %, tj. 1 leukemická buňka mezi 10⁵ normálních leukocytů), 2) sleduje expresi genu BCR-ABL, tzn. ukazuje na aktivitu maligního klonu, 3) hladina BCR-ABL jasně určuje stav onemocnění, kinetika BCR-ABL prognózu onemocnění, 4) jedná se o neinvazivní metodu (vyšetření periferní krve), což umožňuje časté provádění analýz nutné pro zachování vysokého prognostického významu. Nárůst a vysoká hladina transkriptu BCR-ABL jednoznačně signalizují špatnou odpověď na léčbu a špatnou prognózu, naproti tomu pokles a nízká hladina BCR-ABL dobrou odpověď na léčbu a dobrou prognózu. Q-RT-PCR je od r. 1992 zaváděna jako vyšetřovací metoda, zpočátku pro potřebu časného zjištění relapsu u pacientů po transplantaci kmenových buněk (TKB). Přestože TKB je doposud jediným kurativním léčebným přístupem, prudké potransplantační relapsy, které ohrožují až 30 % pacientů, přecházející rychle do blastické krize vyžadovaly zavedení velmi citlivé metody schopné včas detekovat znovu se rozvíjející maligní klon. Pomocí Q-RT-PCR je možno zjistit relaps o několik měsíců dříve než ostatními metodami. Je možno říci, že Q-RT-PCR přispěla ke změně prognózy pacientů relabujících po TKB z velmi špatné ve velmi dobrou. Aby bylo plně využito maximálního prognostického významu metody, je třeba vyšetření provádět v pravidelných časových intervalech. K prvnímu vyšetření dochází 1–2 měsíce po TKB. Jedná se o kvalitativní dvoustupňovou (nested) RT-PCR s citlivostí 0,0001 %, která rozřadí pacienty do rizikových skupin – pacienty negativní s nízkým rizikem relapsu a pacienty pozitivní s vysokým rizikem relapsu. Pozitivní pacienti jsou monitorováni pomocí Q-RT-PCR 1krát za 1 měsíc. Po úspěšné léčbě a dosažení negativity, stejně jako u pacientů s negativitou zjištěnou okamžitě po TKB, probíhají vyšetření pomocí kvalitativní dvoustupňové RT-PCR 1krát za 1–3 měsíce v prvním roce negativity, v dalších letech 1krát za 6 měsíců. Tento časový rozvrh by měl být dodržován i při dlouhodobé negativitě, protože relapsy byly zjištěny i po více než 10 letech molekulární remise (RT-PCR negativity). Léčba by měla být zahájena co nejdříve po zjištění molekulárního relapsu (desetinásobný a vyšší nárůst hladiny transkriptů BCR-ABL bez znaků cytogenetického relapsu).

Zavedení vysoce účinného léku imatinib mezylátu ukázalo na nutnost molekulárního monitorování BCR-ABL i u netransplantovaných pacientů. Kinetika hladiny BCR-

ABL je již časně po zahájení léčby schopna předpovědět dobrou odpověď na léčbu a s předstihem i několika měsíců před ostatními metodami zjistit progresi choroby, a to jak u pacientů s nízkou, tak i vysokou hladinou BCR-ABL. Pro zachování prognostického významu by podle našich zkušeností měla být kvantitativní vyšetření hladiny transkriptů BCR-ABL u pozitivních pacientů prováděna 1krát za 2–3 měsíce, u silně pozitivních, a tedy velmi rizikových pacientů 1krát za 1 měsíc. Negativní nebo slabě pozitivní pacienti mohou být vyšetřováni 1krát za 3–6 měsíců.

Molekulární monitorování hladiny transkriptu BCR-ABL potvrdilo, že i když imatinib navozuje vysoké procento molekulárních odpovědí, jeho účinek není kurativní. Trvalé molekulární remise nebyly zaznamenány. Nedochází k odstranění leukemických buněk, ale pouze k jejich poklesu zhruba na hranici citlivosti RT-PCR. To je potvrzeno střídavě detekovanými negativitami a slabými pozitivitami. Pravděpodobnost relapsu těchto pacientů je velmi malá. Naproti tomu u pacientů, kteří nedosáhnou kompletní cytogenetické odpovědi s dalším poklesem hladiny BCR-ABL, pravděpodobnost relapsu vzrůstá. Čím menší pokles hladiny BCR-ABL, tím vyšší pravděpodobnost relapsu. U většiny pacientů s léčbou zahájenou v pozdních fázích CML se hladina BCR-ABL po počátečním krátkodobém poklesu vrací zpět a u mnohých dále vzrůstá. Nárůst BCR-ABL signalizuje relaps, který je u pacientů s léčbou zahájenou v akceleraované fázi nebo blastické krizi velmi častý.

Jako příčiny relapsu jsou označovány 1) bodové mutace vedoucí k záměně aminokyseliny v kinázové doméně tyrozin kinázy BCR-ABL, což znemožňuje nebo snižuje schopnost vazby imatinibu, 2) amplifikace a overexprese genu BCR-ABL, 3) zvýšená produkce P-glykoproteinu (PGP) exportujícího imatinib z buňky, 4) nezávislost onemocnění na BCR-ABL, což bylo potvrzeno aktivitou, např. Src kináz. Při zjišťování příčin relapsu, změn mechanismu CML apod. hrají roli molekulární přístupy (sekvenace nukleových kyselin při hledání mutací, sledování expresních profilů genů pomocí metod cDNA arrays atd.). Stejně tak molekulární metody mají svůj nezastupitelný význam při rutinním monitorování již známých změn u pacientů s CML.

Závěrem je možno říci, že veškeré změny ve stavu pacienta s CML, které jsou zjišťovány klinickými a hematologickými metodami, probíhají, často se značným předstihem, na molekulární úrovni. Molekulární metody, které jsou schopny tyto změny včas detekovat, mají tedy značný prognostický význam.

Esenciální trombocytémie či trombocytémie provázející jiné Ph negativní myeloproliferace (MPO-T) – doporučený postup diagnostiky a terapie

Miroslav Penka¹, Jan Schwarz², Robert Pytlík³, Michael Doubek, Yona Brychtová⁴, Petr Dulíček⁵

OKH FN Brno¹, ÚHKT Praha², I. interní klinika I. LF UK a VFN Praha³,
Interní hematologická klinika FN Brno⁴, OKH a I. interní klinika FN Hradec Králové⁵

Souhrn: Esenciální trombocytémie není časté onemocnění (výskyt činí cca 0.1–1.5 případů na 100 000 osob). Protože se ale v souvislosti s diagnostikou i léčbou objevují nové

přístupy a možnosti, které posouvají standardní péči, ale zároveň vyžadují uvážlivý a cílevědomý přístup, je třeba se tímto problémem odpovídajícím způsobem zabývat. Je celá řada aspektů, které v rámci diagnostiky a diferenciální diagnostiky vyvolávají polemiku: zda je či není nutné histologické vyšetření kostní dřeně a v rámci léčby, kdy léčbu započít, jakým lékem a jak péči o nemocné organizovat. Vše se dotýká nejen esenciální trombocytémie, ale i myeloproliferativních onemocnění provázených trombocytémií vůbec.

Přiložený doporučený postup by mohl posloužit jako vodítko v dané problematice, aniž by omezoval prostor k polemice.

Klíčová slova: myeloproliferace; (esenciální) trombocytémie; megakaryopoeza; anagrelid; interferon; hydroxyurea.

Definice esenciální trombocytémie (ET) a trombocytémie provázející další myeloproliferativní choroby (MPO-T): Esenciální trombocytémie je onemocnění projevující se zvýšeným počtem krevních destiček, pro které nelze uplatnit kritéria platná pro jiné myeloproliferativní choroby, nebo reaktivní zvýšení krevních destiček. Trombocytémie však mohou provázet idiopatickou myelofibrózu (IMF) - nejčastěji její prefibrotické (proliferativní) stadium, pravou polycytémii (polycythemia vera - PV) a chronické myeloidní leukemie (CML). Z hlediska průkazu Ph₁ chromozomu lze rozdělit zmíněné myeloproliferativní choroby na Ph₁ negativní (IMF, PV a sama ET) a Ph₁ pozitivní (CML). S trombocytémií se setkáváme také v souvislosti s infekcemi, záněty, malignitami, krvácením, hemolytickou anémií nebo po splenektomii či v důsledku účinku některých léků (viz níže). V těchto případech mluvíme častěji o trombocytóze. Její klinická relevance nebývá tak závažná.

Terapie ET/MPO-T:

- 1) vychází ze zajištění *diagnostiky ET (MPO-T)* - dle definice WHO a její „rotterdamské“ či „evropské“ modifikace (5), která je provedena, nebo potvrzena v Centru vysoce specializované hematologické péče (CVSHP), či v Centru pro trombózu a hemostázu (CTH - dále jen „Centra“)
- 2) a ze *stanovení individuální rizikosti trombózy (event. krvácení)* daného pacienta. Jde tedy o stratifikaci pacientů podle rizika (6). Rozhodující pro trombotické riziko je: věk nad 60 let, předchozí trombóza, výše trombocytémie - jak vyplývá z Michielsových prací (5) a také z poznatku, že cytoreduktivní léčba pomocí HU skutečně vede ke snížení incidence trombotických komplikací (1). Mezi další rizikové faktory pro trombózu patří: přítomnost trombofilních markerů (deficit proteinů C a S, „leidenská“ mutace f. V, mutace protrombinového genu G20210A, deficit antitrombinu). Přihlížíme i k event. zjištění významného zvýšení hladin f. II a VIII nebo snížení f. XII, ke klinicky závažné formě aterosklerózy tepen srdce, mozku a dolních končetin, těžkému diabetu, malignitě, graviditě, hyperkoagulačnímu stavu při závažné infekci, stavu po závažném chirurgickém výkonu a stavu před ním.
- 3) v rámci léčby lze použít léky s cyto- či tromboreduktivním účinkem: anagrelid (ANG), interferon alfa (IFN), hydroxyurea (HU), v krajních případech busulfan (BU), pipobroman (PB) a dále léky s antitrombocytárním, resp. antiagregačním účinkem: kyselina acetylosalicylová (ASA), ticlopidin, clopidogrel, indobufen apod., případně doplňkové léky - antitrombotika (heparin, kumariny), symptomatika aj.

Tab. 1: Srovnání základních léků s tromboreduktivními účinky.

	HU	IFN	ANG
mechanismus účinku	inhibice DNA reparaace	imunomodulace	inhibice terminální MK diferenciacie
odpověď (%)	> 80	90	> 90
nutnost vysazení	zřídka	25 (%)	16 (%)
poločas/způsob eliminace	4 hod./renální	-	1,5 hod./ renální
nástup účinku	3-5 dní	3-26 týdnů	1-2 týdny
vedlejší účinky	neutropenie, anemie, afty rash, leukemogenicita	flu-like sy anorexie, váhový úbytek deprese	bolesti hlavy, palpitate, retence vody
kontraindicace	neutropenie, gravidita	0 gravidita	kongestivní srdeční vada
relaps po vysazení (%)	100	90	100
průměrná týdenní dávka	7-10 g	9-15 MIU	14-17.5 mg

4) *doporučení terapie ET (MPO-T)* je většinou poskytováno v souvislosti se stanovením diagnózy Centrem ve spolupráci s ošetřujícím lékařem dle „Doporučeného postupu ČHS“. Léčba, pokud není pacient indikován k pouhému sledování a pokud se k ní rozhodneme, má dvě alternativy: 1) pouhé podávání antiagregací (ASA), nebo 2) podávání léků s tromboreduktivním účinkem (viz výše). *Cílem terapie* má být korekce počtu trombocytů (u rizikových pacientů pod 400 x 10⁹/l, u nerizikových pod 600 x 10⁹/l) a zábrana vzniku klinických projevů krvácení či trombózy. Lze ji podle základních aspektů věku a rizikových okolností rozčlenit následovně:

- *ve věku pod 60 let* - w&w (sledování bez léčby). V případě výskytu trombembolických nebo krvácivých projevů nebo v případě jejich rizika vč. rizika kardiovaskulárního či v případě vysokého počtu trombocytů (>1000 x 10⁹/l) - *anagrelid nebo interferon alfa*. Lékem první volby by zde mohl být anagrelid se svým cíleným tromboreduktivním účinkem. Anagrelid nasazujeme v dávce cca 2 kapslí a 0.5 mg a zvyšujeme o cca 1 kapsli a 0.5 mg za týden. V případě, že je dosaženo přibližně do 1-3 týdnů odpovídajícího efektu při dobré toleranci léku, je indikováno pokračování zavedené léčby. Průměrná denní dávka se přitom pohybuje okolo 2.5 mg. Pokud není efektu dosahováno - nedochází k poklesu destiček, nebo je nutné k jeho dosažení použít dávky vyšší než 5 mg anagrelidu denně, popř. není lék dlouhodobě nemocným uspokojivě tolerován (bolesti hlavy, retence tekutin, otoky, tachykardie aj.), je vhodné zvážit záměnu anagrelidu - nejspíš za interferon alfa (3). Léčbu interferonem alfa zahajujeme nejčastěji v dané indikaci dávkou 3 milionů jednotek subkutánně 3krát týdně. V případě, že by byl nasazen interferon alfa jako lék první volby (může být výhodou při MPO-T s leukocytózou, kdy se jedná spíše o případy IMF), pak by se s jeho výměnou (za anagrelid či hydroxyureu) mělo počítat při nedosažení efektu léčby do 3-13 týdnů, nebo při nutnosti převýšení dávky 30 milionů jed-

notek interferonu týdně, či při špatné snášenlivosti léku (těžko zvladatelný flu-like syndrom, anorexie, váhový úbytek apod.).

- V případě nutnosti aplikace vyšších dávek je možno, dle dosud nastiněných pravidel, zvážit i kombinovanou léčbu (např. ANG/IFN, ANG/HU či IFN/HU za účelem snížení dávek obou preparátů k co nejnižším dávkám zajišťujícím účinnost léčby při minimalizaci nežádoucích účinků.

U nemocných pod 60 let v celkově špatném zdravotní stavu lze ordinovat jako lék první volby HU (viz dále). Některými autory je doporučována vůbec jako lék první volby. Závěry, o něž se tato doporučení opírají, však nelze bez výhrad akceptovat (4).

- ve věku nad 60 let - pokud je přítomna klinická symptomatologie, nebo dochází-li ke vzestupu destiček nad $1000 \times 10^9/l$, nebo progduje-li trombocytémie rychle s nárůstem trombocytů o více než $200\,000 \times 10^9/l$ za méně než 2 měsíce, je indikována hydroxyurea (1). Začínáme dávkou cca 1000–1500 mg denně a v následujících týdnech dávku dle kolísání počtu leukocytů a množství hemoglobinu upravujeme. Pokud to zmíněné parametry umožní, řídí se další úprava dávky dle kolísání počtu destiček. Ve věku nemocného mezi 60–70 lety lze zvážit podávání ANG/IFN v případě zvláště dobrého zdravotního stavu a předpokladu dlouhodobé délky života v dobré kvalitě. Z důvodu možného leukemoidního účinku při dlouhodobém podávání HU, zvláště v kombinaci s jinými cytostatiky, především alkylancii, se doporučuje ponechávat tuto léčebnou alternativu až ve zde zmíněné indikaci. U stavů s vysokou trombocytémií nad $1500 \times 10^9/l$ je možné léčbu zahájit u všech rizikových skupin HU (při vysokém riziku krvácení, při velmi vysokých počtech trombocytů nebo při přítomnosti krvácivých projevů), léčbu lze spojit s trombaferézou. HU doporučujeme v těchto případech proto, že má nejmenší rozpětí potřebných dávek a neztratí se tolik času titrací vhodné dávky.

- v případě nežádoucích účinků hydroxyurey - podáváme anagrelid nebo interferon dle výše uvedených dávkovacích schémat, pouze u nemocných reagujících špatně na běžné dávky nebo v případě celkově špatného zdravotního stavu - busulfan, či jiná alkylancia

- v případě nežádoucích účinků interferonu (závažný flu-like syndrom nereagující na paracetamol či jiná běžná analgetika/antipyretika) - zvažujeme anagrelid, hydroxyureu

- v případě nežádoucích účinků anagrelidu (cefalea, palpitace, otoky, revmatoidní obtíže) nebo jeho kontraindikací (závažné onemocnění srdce, jaterní či renální selhání) - zvažujeme interferon, hydroxyureu

- v těhotenství (příp. také již i v době plánování těhotenství) - interferon alfa (viz výše) protože ANG není pro nedostatek zkušeností všeobecně doporučován, i když jsou zprávy i o úspěšně završených těhotenstvích při léčbě anagrelidem (2).

- 5) antiagregační léčba - nejčastěji ASA (většinou 50–100 mg denně) - je podávána v případě, kdy není dosaženo normálního počtu destiček, kdy však jejich počet nepřesahuje $1200\text{--}1500 \times 10^9/l$, dále v případě hrozby nebo výskytu trombotických projevů (kardiovaskulární riziko či symptomatologie a může být zvažována v souvislosti s některými trombofilními stavy - zejm. antifosfolipidovým syndromem či u těhotných s trombofilní dispozicí). V některých případech se podává ASA samostatně bez

Tab. 5: Doporučený léčebný postup.

Počet trombo	do 60 bez rizika	do 60 s rizikem	nad 60 let
400–1000	(0); ASA	ANG/IFN + ASA	(HU) + ASA
600–1000 progresivní*	ANG/IFN + ASA	ANG/IFN + ASA	HU + ASA
1000–1500	ANG/IFN (+ ASA)**	ANG/IFN (+ ASA)**	HU(+ASA)**
1500–2000	(HU*) → ANG/IFN	(HU*) → ANG/IFN	HU
2000 a výše	(HU* + TF) → ANG/IFN	(HU* + TF)* → ANG/IFN	HU
2000 a výše + krvácení**	HU* + TF → ANG/IFN	HU* + TF → ANG/IFN	TF + HU

() alternativa ke svázání

* progresivní trombocytémie s nárůstem počtů trombocytů větším než o $200 \times 10^9/l$ během 2 měsíců

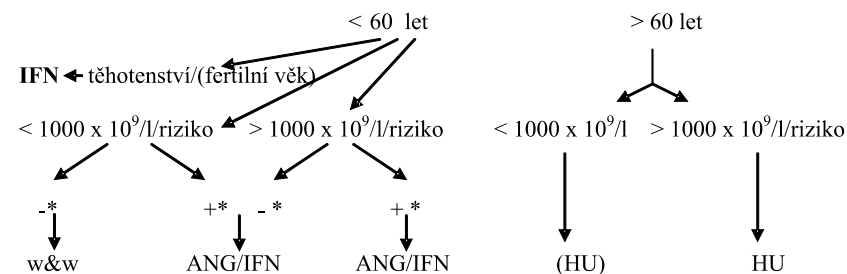
** ASA ponecháváme i tehdy, kdy je nutná léčba kardiovaskulárního onemocnění (např. koronární ateroskleróza, cévní onemocnění mozku apod.), i další antitrombotika lze podávat, jsou-li indikována i z jiných důvodů než z důvodu ET (MPO-T)

* HU je možno (ale nikoli nutno) indikovat do doby zvládnutí vysoké trombocytémie, pak zahájíme léčbu ANG nebo IFN

** v případě krvácení je nutno zajistit léčbu na základě obecných principů (např. Dicynone, antifibrinolytika, krevní deriváty, rFVIIa apod.)

TF - trombocytoferéza

Schéma 1: Doporučené indikace trombo-reduktivní léčby.



* -: nepřítomnost trombotických, krvácivých projevů či jiného kardiovaskulárního rizika

+*: přítomnost trombotických, krvácivých projevů či jiného kardiovaskulárního rizika

(): fakultativní alternativa ke svázání

w&w - pouhé sledování

léků s tromboredukčním účinkem, v jiných případech společně s tromboredukčními léky (viz léčebné schéma). Použit lze ale i jiné antiagregační preparáty (viz výše) – v obvyklém doporučeném dávkování.

6) *Doplňková profylaxe a léčba* zahrnuje především opatření řešící základní klinické projevy ET/MPO-T – tedy trombózu a krvácení. Vedle základní choroby k nim přispívají i choroby kardiovaskulární nebo jejich riziko a/nebo trombofilní vrozené a získané stavy přispívající především ke vzniku žilního trombembolismu, nebo trombohemoragického syndromu, kdy se setkáváme současně s trombotickými i krvácivými příznaky. Krvácivé projevy mohou být však i důsledkem funkční poruchy trombocytů, které myeloproliferativní stavy provázejí.

V případech prodělaných trombóz je léčba doplněna o antitrombotika – heparin (nizkomolekulární, nebo nefrakcionovaný), nebo k dlouhodobému režimu vhodnějšími kumariny. V případech prodělané trombózy a při současném výskytu dalších trombofilních dispozic, než je samotné základní onemocnění (ET/MPO-T), je indikována dlouhodobá, či celoživotní perorální antikoagulační léčba.

V souvislosti s krvácením lze použít prostředky hemostyptické léčby používané při poruchách primární hemostázy (etamsylát, trombocytární koncentráty, plazmatické deriváty, nespécifická hemostyptika a výjimečně antifibrinolytika).

Součástí doplňkové léčby může být léčba symptomatická, která představuje celou škálu dalších léčebných opatření v souvislosti s dalšími zdravotními těžkostmi nemocného s respektováním možné interakce s léky podávanými k léčbě ET/MPO-T (např. analgetika a antiflogistika, antibiotika apod.).

7) *dispenzarizace pacientů (léčených i neléčených)* – v Centru s kontaktem 1krát za rok,

8) *sledování pacientů* spádovým hematologem ve spolupráci s Centrem, kde je kontrola nejméně 1krát za půl roku.

9) Léčebný režim by měl být určen v rámci dohody ošetřujícího lékaře, centra pacienta samotného. V případě nutnosti ustoupit od obvyklých pravidel – nežádoucí účinky, eskalace dávky léku nad obvyklou mez nebo výskyt dalších problémů (závažná onemocnění pacienta, obtížná komunikace s nemocným apod.) je nutné řešit stav zajištěním individuálních podmínek péče ve spolupráci ošetřujícího lékaře s Centrem. Další úprava návrhu zajištění péče se odvíjí od dalšího vývoje diagnostiky a terapie.

Literatura:

1. Cortelazzo, S., Finazzi, G., Ruggeri, M., Vestri, O., Galli, M., Rodeghiero, F., Barbui, T.: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*, 1995;332:113.
2. Doubek M., Brychtová Y., Doubek R., Janků P., Mayer J.: Anagrelide in pregnancy: report of a case of essential thrombocythaemia. *Ann Oncol*, 2004;83:726–727.
3. Elliott, M.A., Tefferi, A.: Interferon-alfa therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*, 1997;23:463.
4. Green A., Campbell P., Buck G., Wheatley K., East C., Bareford D., Wilkins B., van der Walt J., Reálky J., Harrison C.: The Medical Research Council PT1 trial in essentials thrombocythemia. *Blood*, 2004, 104/11, s. 5a–6a (abstr. 6).
5. Michiels J.J.: Bone marrow histopathology and biological markers as specific clues to the differential diagnosis of essential thrombocythemia, polycythemia vera and prefibrotic or fibrotic agnogenic myeloid metaplasia. *Hematol J* 2004;5:93–102.
6. Schwarz J., Penka M.: Trombocytózy a trombocytémie, *Vnitř. lék.* 2005;51:861–872.

Úspěšné ovlivnění anémie a trombocytopenie u idiopatické myelofibrózy Thalidomidem a Prednisonem

Jakub Radocha, Jaroslava Voglová

II. interní klinika – oddělení klinické hematologie LFHK a FNHK

Thalidomid společně s Dexamethasonem prokázal klinickou účinnost u řady refrakterních onemocnění, která nereagují na jinou terapii. V současné době je těžištěm jeho použití léčba pokročilého mnohočetného myelomu, ale proběhly studie poukazující na příznivý vliv Thalidomidu i u jiných onemocnění.

Prezentujeme případ 52leté ženy, která je léčena pro idiopatickou myelofibrózu již od roku 1991, bez dalších významných přidružených onemocnění. Až do listopadu 2005 byla pouze sledována bez nutnosti podávání krevních derivátů a jiné terapie. Úvodní hodnoty hemoglobinu kolísaly kolem 105–110 g/l a destičky byly v normálních mezích. V roce 2003 došlo k mírné progresi onemocnění ve smyslu trombocytopenie a anémie na hodnoty 85x10⁹/l trombocytů a 95 g/l hemoglobinu. V tu dobu byl učiněn pokus o vyhledání dárce k alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Vhodný dárce však nebyl nalezen, a proto transplantace nebyla provedena. Pacientka byla nadále pouze sledována. Počet destiček se postupně snižoval, hemoglobin klesal. Slezina měřila 16,5 cm v dlouhé ose dle UZ. 8. 11. 2005 byla po informovaném souhlasu nemocné zahájena léčba Thalidomidem 50 mg denně per os a Prednisonem 20mg denně per os pro anémii (hemoglobin 85 g/l) a trombocytopenii (60x10⁹/l). Příznivá odpověď nastala již v prvním měsíci terapie, hodnoty hemoglobinu a destiček stoupaly (hemoglobin 107 g/l a trombocyty 171x10⁹/l) a zároveň se zmírnil subjektivní obtíže nemocné související s anémií. Nemocná léčbu velmi dobře snášela, jediným nežádoucím účinkem byla mírná zácpa, která ustoupila po změně diety.

Cílem dalšího postupu bylo udržet hemoglobin nad 100 g/l a trombocyty nad 100x10⁹/l při co nejnižší udržovací dávce léků. Proto byla dávka kortikoidu postupně redukována až na 10 mg obden. V březnu 2006 nemocná sama snížila i dávku Thalidomidu na 50 mg obden. Po snížení dávky léků došlo k poklesu dosažených hodnot hemoglobinu i trombocytů, proto byl nemocné doporučen návrat k původnímu dávkování Prednisonu 20 mg denně a Thalidomidu 50 mg denně. Ultrazukové vyšetření břicha potvrdilo splenomegalii (17 cm v dlouhé ose).

Thalidomid je potentním lékem s dosud ne zcela jasným účinkem. Dříve velmi často udávané údaje o antiangiogenním potenciálu byly v řadě studií zpochybněny (1), účinky tedy zůstávají z větší části neznámé. U idiopatické myelofibrózy byla opakovaně prokázána účinnost Thalidomidu v několika studiích. Například řecká studie na 5 pacientech prokázala účinnost Thalidomidu u primární myelofibrózy v 75 % (2). Větší studie Mayo Clinic na 21 pacientech prokázala příznivou odpověď na Thalidomid u 62 % pacientů. V žádné studii nebyl pozorován velký vliv na velikost sleziny. Ta se zmenšila pouze u velmi malého procenta pacientů (kolem 10–15 %) (3,4). Otázkou je také vysoká toxicita Thalidomidu, zejména na nervový systém. Thalidomid má ve vyšších dávkách sice vyšší procento příznivých odpovědí, ale vysoké procento pacientů musí léčbu ukončit pro výskyt nežádoucích účinků různého stupně, jak to vyplývá ze studií u pacientů

s mnohočetným myelomem (5). Kombinace s Prednisonem dovoluje podávat jen relativně nízké dávky Thalidomidu a omezit tak výskyt vážných nežádoucích účinků při zachování vysoké účinnosti léčby. Při použití Thalidomidu tedy můžeme očekávat příznivé ovlivnění hematologických parametrů a s tím související zlepšení kvality života nemocných. Nelze očekávat regresí velikosti sleziny. K definitivnímu určení významu Thalidomidu a kortikoidu v léčbě MF bude třeba zhodnocení většího souboru nemocných v randomizované klinické studii.

Literatura:

1. Chng WJ, Lau LG, Yusof N, Mow BM.: Targeted therapy in multiple myeloma. *Cancer Control*. 2005 Apr;12(2):91-104.
2. Benetatos L, Chaidos A, Alymara V, Vassou A, Bourantas KL.: Combined treatment with thalidomide, corticosteroids, and erythropoietin in patients with idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2005 Mar; 74(3):273-4.
3. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A.: A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2534-41. Epub 2002 Nov 27.
4. Strupp C, Germing U, Scherer A, Kundgen A, Modder U, Gattermann N, Haas R. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2004 Jan;72(1):52-7.
5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999 Nov 18;341(21):1565-71.

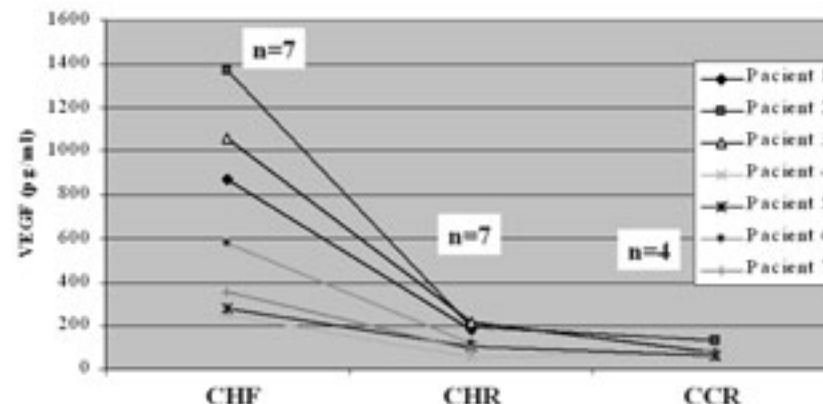
Angienní faktory u chronické myeloidní leukémie

Lukáš Smolej¹, Jaroslava Voglová¹, Ctirad Andryš²

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové,

II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie¹ a Ústav klinické imunologie a alergologie²

Angiogeneze (AG), tedy novotvorba cév z existující vaskulatury, hraje významnou roli v patogenezi a progresi zhoubných nádorů. Od druhé poloviny 90. let 20. století došlo k mohutnému rozvoji výzkumu AG v oblasti hematologických malignit. Zvýšená AG byla prokázána u celé řady hematologických malignit. Chronická myeloidní leukémie (CML) je myeloproliferativním onemocněním charakterizovaným translokací t(9;22) (q34;q11) se vznikem fúzního genu bcr/abl, jehož translační produkt, protein p210 s tyrozin kinázovou aktivitou, je zodpovědný za aktivaci proliferace a inhibici apoptózy leukemického klonu. Studie publikované v posledních letech zjistily zvýšenou vaskularizaci v kostní dřeni (1,2) a zvýšené koncentrace angienních faktorů v krvi (3,5). Protein p210 aktivuje hypoxii inducibilní faktor alfa (HIF-1 α), hlavní transkripční faktor pro cévní endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF), nejdůležitější angienní aktivátor. Moderní léčba imatinibem blokuje inhibiční bcr/abl činnost fosfoinositidkinázy 3 (PI3K) a mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK), čímž dochází k potlačení signální dráhy VEGF a snížení vaskularity dřeně (4) i koncentraci angienních faktorů v periferní krvi (5). Další léky s antiangienními účinky (bevacizumab, thalidomid, sorafenib) jsou v současné době zkoušeny v terapii blastického zvrta tu CML.



Obr. 1: Imatinib významně snižuje plazmatické koncentrace VEGF. Zkratky: CHF – odběr v chronické fázi před zahájením imatinibu, CHR – kompletní hematologická remise, CCR – kompletní cytogenetická remise.

V naší pilotní studii jsme kvantifikovali plazmatické koncentrace VEGF zásaditého růstového faktoru pro fibroblasty (basic fibroblast growth factor, bFGF) a solubilního endoglinu (sCD105) pomocí ELISA u nemocných s CML a zjišťovali jejich případné změny v průběhu léčby imatinibem. Studie zahrnovala 16 nemocných (10 žen, 6 mužů, medián věku 53,5 roku) v chronické fázi CML před léčbou imatinibem a kontrolní soubor zdravých dárců krve. Opakované odběry byly dosud provedeny u sedmi nemocných (před zahájením léčby imatinibem, v době kompletní hematologické remise a kompletní cytogenetické remise).

Koncentrace VEGF i sCD105 byly významně zvýšeny u nemocných s CML (VEGF: průměr \pm směrodatná odchylka $491,0 \pm 365,3$ pg/ml, 95 % interval spolehlivosti průměru [IS] 296,4–685,7 pg/ml; sCD105: průměr \pm SD $7,0 \pm 1,9$ ng/ml, 95 % IS 5,8–8,2 ng/ml) v porovnání s kontrolním souborem (VEGF: $64,2 \pm 59,5$ pg/ml, 95 % IS 51,0–77,4 pg/ml; sCD105: $4,6 \pm 1,5$ ng/ml, 95 % IS 4,2–4,9 ng/ml, $p < 0,0001$ pro oba cytokiny). Naproti tomu koncentrace bFGF se nelišily od kontrol ($12,8 \pm 17,3$ pg/ml, 95 % IS 3,6–22,1 pg/ml vs. $11,1 \pm 11,3$ pg/ml, 95 % IS 8,6–13,6 pg/ml, $p = 0,606$). Během léčby imatinibem jsme pozorovali významný pokles VEGF z hodnot v chronické fázi při dosažení kompletní hematologické remise ($679,6 \pm 431,5$ pg/ml, 95 % IS 280,6–1078,6 pg/ml vs. $132,7 \pm 63,3$ pg/ml, 95 % IS 74,1–191,3 pg/ml, $p = 0,0156$). Ve fázi kompletní cytogenetické remise je trend k dalšímu poklesu VEGF, není však statisticky významný; data je nutno interpretovat s opatrností vzhledem k omezené velikosti souboru. Závislost koncentrací VEGF na léčbě imatinibem je graficky znázorněna v obr. 1.

V naší studii jsme zjistili významné zvýšení VEGF a sCD105 (nikoli však bFGF) v plazmě nemocných s chronickou fází CML v porovnání s kontrolní skupinou. Dále

jsme zjistili signifikantní snížení VEGF po dosažení kompletní hematologické remise při léčbě imatinibem. Naše data potvrzují, že angiogeneze se podílí na patogenezi CML a že nejdůležitější je úloha signální dráhy VEGF, která je aktivována proteinem p210 prostřednictvím PI3K a MAPK. Antiangiogenní působení je jedním z mnoha účinků imatinibu; cílené antiangiogenní léky jsou v současnosti zkoušeny v rámci klinických studií. Budoucnost ukáže, zda angiogenní ukazatele bude možno použít jako nezávislé prognostické faktory a zda antiangiogenní terapie přinese další zlepšení léčebných výsledků, např. u blastického zvratu CML, či při rezistenci na imatinib.

Literatura:

1. Korkolopoulou P, Viniou N, Kavantzis N, Patsouris E, Thymara I, Pavlopoulos PM et al. Clinicopathologic correlations of bone marrow angiogenesis in chronic myeloid leukemia: a morphometric study. *Leukemia*. 2003;17(1):89-97.
2. Panteli K, Zagorianakou N, Bai M, Katsaraki A, Agnantis NJ, Bourantas K. Angiogenesis in chronic myeloproliferative diseases detected by CD34 expression. *Eur J Haematol*. 2004;72(6):410-5.
3. Aguayo A, Kantarjian H, Manshour T, Gidel C, Estey E, Thomas D et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96:2240-5.
4. Kvasnicka HM, Thiele J. Bone marrow angiogenesis: methods of quantification and changes evolving in chronic myeloproliferative disorders. *Histol Histopathol*. 2004;19(4):1245-60.
5. Legros L, Bourcier C, Jacquel A, Mahon FX, Cassuto JP, Auberger P et al. Imatinib mesylate (STI571) decreases the vascular endothelial growth factor plasma concentration in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004;104(2):495-501.

Novinky v léčbě CML

Jaroslava Vöglová

II. interní klinika - oddělení klinické hematologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Léčebné schéma chronické myeloidní leukemie (CML) se během posledních pěti let zcela zásadně změnilo. Desítky let používané léky (hydroxyurea, interferon alfa) nahradil inhibitor tyrozinkináz imatinib mesylát. Imatinib (Glivec®) se stal lékem první volby u nemocných s Ph pozitivní CML pro svou vysokou účinnost a nízkou toxicitu. Nemocní léčení imatinibem v časně chronické fázi ve studii IRIS při podávání standardní dávky léku (400 mg denně p.o.) dosáhli v 98 % případů kompletní hematologickou odpověď, v 86 % kompletní cytogenetickou odpověď (1). Ve stejné studii žilo bez progresu do akcelerované fáze, nebo blastického zvratu 93 % nemocných (1). Křivka alogenních transplantací provedených v časně chronické fázi od r. 2000 strmě klesla.

Změnil se i cíl léčby chronické myeloidní leukemie. Zatímco nejlepším výsledkem léčby hydroxyureou byla stabilizace krevního obrazu a ústup hepatosplanomemie, při interferonu alfa část nemocných dosáhla cytogenetické odpovědi. Imatinib na rozdíl od interferonu alfa dokáže za 6-12 měsíců navodit u velké části nemocných v časně fázi CML kompletní cytogenetickou odpověď a molekulárně genetickou odpověď. Nemocní, u nichž byla po 12 měsících léčby imatinibem zjištěna kompletní cytogenetická odpověď a zároveň redukce transkriptů BCR/ABL > 3 log, všichni žijí 54 měsíců bez progresu do akcelerované fáze, nebo blastického zvratu (1). Primárním cílem léčby CML v éře ima-

tinibu se stalo dosažení co nejlepší cytogenetické a molekulárně genetické odpovědi v co nejkratší době a udržení této odpovědi co nejdéle. Monitorování cytogenetické odpovědi (karyotyp po 6 a 12 měsících a dále 1krát ročně) a molekulárně genetické odpovědi kvantitativními RT-PCR metodami v tříměsíčních intervalech umožní posoudit kvalitu odpovědi na léčbu a včas odhalit první známky rezistence, nebo relapsu.

Novinkou, kterou ocení zejména pacienti, je změna lékové formy Glivecu®, který je od letošního roku k dispozici ve formě 400 miligramových potahovaných tablet.

V popředí zájmu výzkumných pracovišť i kliniků je v současné době otázka rezistence na imatinib, která se v časně chronické fázi CML objevuje sice u méně než 5 % nemocných ročně, ale v pokročilých stádiích choroby byla pozorována mnohem častěji. V blastickém zvratu byla primární rezistence zjištěna u 66 % nemocných, relaps, nebo progresu u více než 80 % nemocných léčených imatinibem a objevuje se zpravidla do 3-6 měsíců léčby (2). Primární rezistence na imatinib je vzácná a její příčiny málo prozkoumané. Nejčastější příčinou získané rezistence na imatinib (v 50-90 % případů) jsou bodové mutace v místě kinázové domény fúzního genu BCR-ABL. Dosud bylo popsáno více než 40 různých mutací souvisejících s rezistencí na imatinib, liší se místem vzniku, četností výskytu a klinickým významem. Mutace způsobená záměnou aminokyselin v pozici 315 (T315I), která brání vazbě imatinibu na kinázu, je v současné době pokládána za nejčastější a nejzávažnější příčinu rezistence na imatinib. Méně častými příčinami rezistence na imatinib jsou nadprodukce (amplifikace) genu BCR-ABL, genová nestabilita, vývoj nového klonu nezávislého na BCR-ABL a farmakologické faktory (alfa-1 glykoprotein, buněčné transportní mechanismy).

Prevencí vzniku rezistence na imatinib je počáteční standardní dávkování imatinibu a trvalá nepřerušovaná léčba. Důvodem k redukcí dávek imatinibu by měla být jen závažná toxicita. V některých případech lze rezistenci překonat zvýšením dávky imatinibu. Nemocní rezistentní na imatinib jsou indikováni pro transplantaci krvetvorných buněk, nebo mohou být zařazeni do klinických studií s inhibitory kináz další generace (dasatinib, nilotinib).

Dasatinib (BMS-354825, thiazokarboxamid) se od imatinibu liší svou strukturou a vazbou v aktivní oblasti Abl kinázy. Jeho účinnost je ve srovnání s imatinibem 300krát vyšší, inhibuje i SRC kinázy. Podává se perorálně a účinkuje u většiny mutací BCR-ABL genu. V současné době je dasatinib v České republice dostupný v rámci klinických studií.

Nilotinib (AMN107, aminopyrimidin) se svou strukturou podobá imatinibu, váže se v inaktivní oblasti Abl kinázy, je 25krát účinnější než imatinib. 32 z 33 buněčných linií s mutacemi BCR-ABL genu bylo citlivých na nilotinib, pouze buňky s mutací T315I vykazovaly rezistenci (3). Nilotinib se má objevit v České republice ve formě klinických studií v r. 2006.

Prognóza nemocných s CML se v posledních letech výrazně zlepšila, vypočítaný medián přežití se udává 13 let (4). Mutace v oblasti fúzního genu BCR-ABL budou v budoucnu pravděpodobně nabývat na významu ve volbě léčebného přípravku. V současné době se hledají selektivní inhibitory BCR-ABL/T315I. Zároveň se zkoušejí kombinace starých osvědčených léků i nových přípravků s imatinibem.

Literatura:

1. Simonsson B, On Behalf of the IRIS Study Group.: Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long-term outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. Update from the IRIS study. *Blood* 2005;106:52a.
2. Hochhaus A., La Rosee P: Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004;18:1321-31..
3. Manley PW, et al. AMN107: inhibitory profile against non-mutated and mutated forms of the BCR-Abl tyrosine kinase. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2005,46, Abstract 5985.
4. Shah NP: Loss of response to imatinib: Mechanism and management. *Hematology* 2005(Am Soc Hematol Educ Program), 183-187.

CAMELIA - mezinárodní registr CML

Jaroslava Voglová¹, Jan Mužík², Pavlína Dulíčková¹, Olbrich Coufal², Ladislav Dušek²

II. interní klinika - oddělení klinické hematologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové¹

Centrum biostatistiky a analýz LF a PŘF Masarykovy univerzity v Brně²

Projekt CAMELIA je mezinárodní multicentrický on-line registr pacientů s chronickou myeloidní leukémií. Jeho název vznikl z anglického pojmenování tohoto onemocnění (Chronic Myeloid LeukemIA). Registr slouží ke sběru a vyhodnocování základních epidemiologických a klinických dat (Základní záznam). Vybrané skupiny nemocných jsou sledovány podrobněji. Důraz je kladen zejména na hodnocení cytogenetických a molekulárně genetických dat (Rozšířený záznam). Součástí registru je i několik položek souvisejících s bezpečností léčebného postupu. V systému je nastaveno automatické odeslání informace o závažné nežádoucí příhodě v souvislosti s užíváním léku. Systém sběru dat je otevřený a flexibilní, umožňuje rozšíření o další specifická témata. V budoucnu se počítá s jeho navázáním na ostatní mezinárodní registry (EBMT, European Leukemia Net apod.).

On-line registr vychází ze systému pro sběr dat klinických studií - TRIALDB. Je uživatelsky snadno pochopitelný, veškeré zadávání probíhá přes webové formuláře. Údaje do registru lze zadávat z jakéhokoli počítače připojeného na internet a vybaveného prohlížečem MS Internet Explorer 5.5 nebo vyšším, který podporuje chráněnou komunikaci se 128bitovým šifrováním. K používání on-line registru není třeba instalovat na počítač žádný další software.

K registru mají přístup pouze pověřené a proškolené osoby na základě svého přihlašovacího jména (login) a hesla. Pacienti jsou v registru vedeni pod kódy (ID), které neumožňují jejich identifikaci. Jsou naplněna platná pravidla o ochraně osobních údajů. Veškeré přenosy dat jsou šifrované, aby se zabránilo zneužití během přenosu. Všechna data jsou shromažďována na centrálním počítači a jsou uložena v databázi spravované v systému ORACKLE 9i. Data lze oprávněným uživatelům vyexportovat jako lokální databázi pro další zpracování. Vyplněné formuláře si uživatel může vytisknout, nebo uložit do počítače ve formátu MS Excel.

Na projektu CAMELIA v současné době spolupracuje 9 zdravotnických pracovišť specializovaných na léčbu chronické myeloidní leukémie, 4 centra v České republice a 5

center na Slovensku. Analýzu dat provádí Centrum biostatistiky a analýz LF a PŘF MU v Brně. Za interpretaci údajů je odpovědná Odborná rada projektu. Získané informace budou využity pouze k vědeckým a odborným lékařským účelům, k publikaci v odborných časopisech a na odborných konferencích. Projekt je podporován společností Novartis s.r.o.

Vkládání dat do registru bylo zahájeno na podzim 2005. V dubnu 2006 registr obsahoval údaje o 322 nemocných s chronickou myeloidní leukémií. Vyhodnocena byla zatím epidemiologická data a údaje o přežití v závislosti na způsobu léčby u 139 nemocných léčených ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Výsledky analýzy byly publikovány formou přednášky na Regionálním hematologickém semináři 21. 4. 2006 v Horních Albeřicích.

BCR/ABL negativní myeloproliferativní onemocnění s eozinofilií

Alžběta Závřelová, Pavel Zák, Jaroslava Voglová

II. interní klinika, OKH LFUK a FN Hradec Králové

Chronická eozinofilní leukémie (CEL) je velmi vzácné onemocnění. Popsali jsme případ CEL úspěšně léčené alogenní transplantací kmenových buněk.

54letá pacientka se dostavila k lékaři pro bolesti břicha. Na sonografickém vyšetření byla popsána splenomegalie a hepatomegalie. V periferním krevním obraze byla nalezena leukocytóza ($90 \times 10^9/l$), byla přítomna anémie a trombocytopenie. V diferenciálním rozpočtu byla zmnožena granulocytární řada s posunem doleva. Současně bylo přítomno 15 % eozinofilních elementů (postupně až 30 %). Ve sternální punkci a trepanobiopsii byl jednoznačně vyjádřen obraz chronické myeloproliferace s dominancí v eozinofilní řadě. Její poměrné zastoupení ve sternálním punktátu bylo 56 %. Bylo provedeno cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření. U pacientky byla nalezena translokace (8; 9). Ph chromozom, BCR/ABL a fúzní gen FIP1L1-PDGFR α byl negativní. Na základě eozinofilie, obrazu myeloproliferace ve dřeni a cytogenetického průkazu klonality jsme stanovili diagnózu chronické eozinofilní leukémie. U pacientky byla zahájena léčba Hydroxyureou 1500mg/den. Došlo k poklesu leukocytů až na $9,9 \times 10^9/l$, přetrvávala však eozinofilie. Na základě literárních údajů, kdy přítomnost této translokace znamená horší prognózu onemocnění, dochází při ní k časným blastickým zvrátům a navíc onemocnění s touto translokací nereaguje na specifickou léčbu Imatinib mesylátem, jsme se rozhodli pro provedení alogenní transplantace. Nemocná měla HLA plně shodnou sestru jako vhodného dárcu kmenových buněk. Byla tedy provedena ablativní transplantace periferních kmenových buněk režimem BuCy, kterou nemocná snesla bez vážných komplikací. Nyní je 9 měsíců po transplantaci, má mírnou formu extenzivní chronické GVHD léčenou FK 506. Trvá remise onemocnění a pacientka je ve výborném klinickém stavu, schopna normálního života.

CEL je vzácné myeloproliferativní onemocnění, které není kurabilní jinak, než alogenní transplantací kmenových buněk. Diagnostikováno bývá na základě eozinofilie alespoň středního stupně v periferním krevním obraze, typického morfologického obra-

zu pro myeloproliferaci ve sternální punkci a průkazu klonality na základě cytogenetického, nebo molekulárně genetického vyšetření. Pokud není přítomna žádná cytogenetická či molekulárně genetická odchylka, stačí k diagnóze přítomnost blastů v periferní krvi či ve dřeni (5–20 %). Diagnózu podporuje přítomnost hepatomegalie, splenomegalie a již vyvinutá trombocytopenie či anémie. V literatuře je popsána řada genetických odchylek spojených s CEL. Jsou 4 kategorie změn zasahujících 4 chromozomy, což má velký význam pro léčbu. 1. translokace zasahuje chromozom 5 v místě genu pro PDGFR β , 2. translokace zasahuje chromozom 8 v místě genu pro FGFR1, 3. translokace zasahuje chromozom 12 v místě genu pro ETV6, 4. kryptogenní delece chromozomu 4 v místě genu pro PDGFR α (např. FIP1L1–PDGFR α). Důležité je, že 1. a 4. kategorie genetických změn je v oblasti genu kódujícího tyrozinkinázu a tato onemocnění potom reagují na podání Imatinib mesylátu. (1) Stále ale platí, že CEL je plně kurbilní pouze alogenní transplantací kmenových buněk, kterou bychom měli zvažovat vždy u mladého člověka, kde je léčba Imatinib mesylátem bez úspěchu.

Literatura:

1. Bain Barbara J., The idiopathic hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemias, *Haematologica* 2004; 89(2): February 2004.

Alogenní transplantace progenitorových krvetvorných buněk u chronických myeloproliferací

Pavel Žák

II. interní klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Do skupiny chronických myeloproliferativních stavů klasicky řadíme chronickou myeloidní leukemii (CML), pravou polycytémii (PV), esenciální trombocytémii (ET), myelofibrózu (myelofibrosis with myeloid metaplasia, MMM) a chronickou eosinofilní leukemii (CEL). Indikace a výsledky alogenní transplantace progenitorových krvetvorných buněk (aloTPKB) jsou u CML dobře definovány a známy. Na rozdíl od CML jsou zkušenosti s transplantační terapií ostatních chronických myeloproliferativních stavů (PV, ET, MMM a CEL) menší. Cílem tohoto sdělení je rozbor známých výsledků a definování správné indikace k aloTPKB u PV, ET a MMM.

Onemocněním jsou postiženi pacienti vyšších věkových skupin. Pouze 10–20 % pacientů, u kterých je stanovena diagnóza PV, ET nebo MMM, je mladší 55 let (medián věku při stanovení diagnózy u PV je 60 let a pouze 7 % pacientů je mladších 40 let; u ET je medián věku při stanovení diagnózy 70 let a a přibližně 20 % pacientů je mladších 40 let; u myelofibrózy je medián věku při diagnóze 65 let a 20 % pacientů je mladších 55 let). Současně je charakteristický indolentní průběh u PV a ET, kdy medián přežití léčených pacientů je nejméně 10 let. Odlišný průběh je u myelofibrózy, kdy délka přežití po stanovení diagnózy je značně variabilní od 1 do 30 let. Současně je medián přežití výrazně kratší než u PV a ET a pohybuje se od 4–5 let (nelze vyloučit, že u části pacientů

s diagnózou myelofibrózy předcházelo jiné onemocnění) (1,2). Tato data ukazují, že pacientů ve věku do 55–60 let, u kterých by bylo možné a současně indikované provedení aloTPKB, je málo. V Evropě tvořili pacienti s diagnózou PV, ET nebo MMM pouze 3 % ze všech alogenně transplantovaných pacientů (EBMT-2004 transplant activity register). Na pracovišti II. interní kliniky FNHK bylo od roku 1997 do roku 2005 alogenně transplantováno 104 pacientů a pouze u jednoho se jednalo o myelofibrózu.

Pravá polycytémie a esenciální trombocytémie:

Role aloTPKB u PV a ET je více hypotetická než aktuální. Nejrozsáhlejší série byla reportována ze Seattlu (3). Celkově byl soubor tvořen 22 pacienty (13 s PV a 9 s ET). V této skupině byla aloTPKB indikována u jedné 16leté ženy s PV pro perzistující neurologickou symptomatologii, přes opakované venepunkce a terapii hydroxyureou. V ostatních případech byla alogenní transplantace indikována z důvodu transformace do myelofibrózy (10 pacientů), myelodysplazie (3 pacienti) a akutní leukemie (6 pacientů). Při sledování s mediánem 41 měsíců přeživalo 12 pacientů, u kterých došlo k úplné eradikaci onemocnění. Nejvyšší mortalita byla zaznamenána ve skupině pacientů, u kterých předcházela transformace do akutní myeloidní leukemie (zemřelo 5 pacientů ze 6 léčených).

Závěry pro PV a ET:

- Limitovaná data ukazují, že u mladších pacientů, kteří mají vhodného dárce, lze indikovat aloTPKB, pokud selže standardní konzervativní terapie, nebo dojde k transformaci onemocnění do myelofibrózy, nebo do myelodysplazie.
- Prospěšnost transplantační terapie u stavů, kde PV nebo ET progredovala do akutní leukemie, nebyla prokázána.

Myelofibróza:

Celková doba přežití u MMM je výrazně kratší než u PV nebo ET. Na základě vyhodnocení rizikových faktorů lze odhadnout délku přežití. Jako rizikové faktory jsou hodnoceny: hemoglobin < 100 g/l; přítomnost celkových příznaků; procento blastů v obvodové krvi $\geq 3\%$ (Cervantes > 1 %); počet leukocytů > 30 x 10⁹ /l nebo < 4 x 10⁹ /l. Pacienti s přítomností 2 a více rizikových známek mají medián přežití kratší než 5 let (2,6).

Guardiola vyhodnotil skupinu 66 pacientů z více center, kde dokumentoval opožděný engraftment u pacientů s osteosklerózou, u nesplenektomovaných pacientů, u buňčně chudých štěpů a u pacientů s hodnotou hemoglobinu < 100 g/l před alogenní transplantací (4).

Nejrozsáhlejší sérii pacientů s MMM léčených alogenní transplantací PKB v jednom centru byla publikována Deegem (5). V souboru bylo 56 pacientů s myelofibrózou. Po 3 letech přeživalo 58 % pacientů. Jako vhodnější se jevil přípravný režim Busulfan/Cyklofosfamid než celotělové ozáření 12 Gy/Cyklofosfamid. Nebyl statisticky významný rozdíl v přežití mezi skupinami, kde byl dárce HLA identický rodinný dárce a nepřibuzný dárce. U nesplenektomovaných pacientů byl opožděný engraftment v granulocytární řadě, ale nebyl rozdíl ve frekvenci reakce štěpu proti hostiteli, frekvenci relapsu a přežití.

Závěry pro myelofibrózu:

- U této skupiny pacientů je častý opožděný engraftment v granulocytární řadě, ale u 80 % pacientů je dosaženo přihojení granulocytů do 30. dne. Splenektomie před transplantací není nutná. Štěpy s velkým počtem PKB mohou výrazně zkrátit engraftment granulocytů.
- Mimo ablativní přípravný režim jsou úspěšně používány postupy s redukováným přípravným režimem.
- Transplantační léčba není indikována pro pacienty s nízkým rizikem, u nichž je medián přežití nejméně 10 let. U pacientů mladších 50 let ve středním riziku je indikace alogenní transplantace individuální.
- U vysoce rizikových pacientů se dvěma a více rizikovými faktory je medián přežití kratší než 5 let. Pokud se jedná o nemocné mladší 50 let, měla by být preferována alogenní transplantace PKB při přítomnosti vhodného dárce. U pacientů ve věku 50–60 let je léčebný přístup individuální a v případě vhodného dárce a dobrého biologického stavu pacienta je jedním z indikovaných léčebných postupů také alogenní transplantace PKB.

Literatura:

1. Xylina, T. et al.: Polycytemia vera and essential thrombocytopenia in *Clinical Hematology*, Mosby Elsevier 2006, s. 470.
2. Tefferi, A.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in *Clinical Hematology*, Mosby Elsevier 2006, s. 485.
3. Jurado, M. et al.: Haemopoietic stem cell transplantation for advanced polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2001;112:392-396.
4. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, et al: Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center collaborative study. *Blood* 1999;93:2831-2838.
5. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003;102:3912-3918.
6. Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al: Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996;88:1013-1018.

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2006;51(2)

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

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

Editor: doc. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Redakční rada: předseda: doc. MUDr. J. Horáček, CSc.

Členové: MUDr. V. Bartáková, CSc., doc. MUDr. J. Jandík, CSc.,
prof. MUDr. B. Král, CSc., prof. MUDr. J. Mokřý, Ph.D., MUDr. R. Pařízková,
doc. MUDr. O. Pozler, CSc., MUDr. J. Tomš, MUDr. I. Tůma, CSc.,
doc. MUDr. L. Vodičková, CSc., prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Bc. Petra Pšeničková

Adresa redakce:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, redakce,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové

Tel.: 495 816 532, e-mail: psenicovap@lfhk.cuni.cz

<http://www.lfhk.cuni.cz/journals/LZ/>

Grafická úprava, lito: Jiří Procházka - JPA (603 446 774, jpahk@tiscali.cz)

Polygrafická výroba: Libor Dvořák, Hradec Králové (775 195 154, tisk.dvorak@wo.cz)

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v červenci 2006