

### Ze života LF

Výtah z přednášky k příležitosti pořádání Slavnostního Bednova dne v Hradci Králové (26. 9. 2006)

*Jan Harrer*

325

Klinika nemocí z povolání – historie a současnost

*Valerie Hassmanová*

331



# LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY

Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

## Obsah:

### Přehledné články

Charakteristika translokace t(14;18) (q32;q21) u nemocných s folikulárním B-nehodgkinským lymfomem a možnosti její detekce

*David Belada, Lukáš Smolej, Martin Beránek, Jaroslav Malý*

271

Možnosti echokardiografie v diagnostice plicní hypertenze

*Radek Pudil*

281

### Originální práce

Protilátky proti tyreoglobulinu a tyreoperoxidáze u pacientů s revmatoidní artritidou se zaměřením na pacienty léčené biologickou léčbou

*Tomáš Soukup, Lúbia Cibíková, Marcela Drahošová, Jan Tomš, Petr Bradna, Zbyněk Hrnčíř*

293

Zubní kaz u historických obyvatel Broumova

*Blanka Pospíšilová, Olga Procházková*

299

### Klinicko-patologická konference ze dne 31. května 2006

Tuberkulóza versus Wegenerova granulomatóza

*Jana Hatlová, Zdeněk Nožička, Vladimír Nerad, Pavel Čermák*

313

## Obsah:

### Přehledné články

- Charakteristika translokace t(14;18) (q32;q21) u nemocných s folikulárním B-nehodgkinským lymfomem a možnosti její detekce  
*David Belada, Lukáš Smolej, Martin Beránek, Jaroslav Malý* 271
- Možnosti echokardiografie v diagnostice plicní hypertenze  
*Radek Pudil* 281

### Originální práce

- Protilátky proti tyreoglobulinu a tyreoperoxidáze u pacientů s revmatoidní artritidou se zaměřením na pacienty léčené biologickou léčbou  
*Tomáš Soukup, Ľubica Cibičková, Marcela Drahošová, Jan Tomš, Petr Bradna, Zbyněk Hrnčíř* 293
- Zubní kaz u historických obyvatel Broumova  
*Blanka Pospíšilová, Olga Procházková* 299

### Klinicko-patologická konference ze dne 31. května 2006

- Tuberkulóza versus Wegenerova granulomatóza  
*Jana Hatlová, Zdeněk Nožička, Vladimír Nerad, Pavel Čermák* 313

### Ze života LF

- Výťah z přednášky k příležitosti pořádání Slavnostního Bedrnova dne v Hradci Králové (26. 9. 2006)  
*Jan Harrer* 325
- Klinika nemocí z povolání – historie a současnost  
*Valerie Hassmanová* 331

## NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

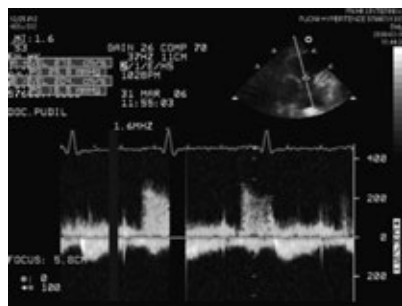
### **Detekce translokace t(14;18) představuje ideální cíl pro sledování aktivity folikulárního lymfomu (FL), i když v této problematice dosud panuje řada nejasností.**

Druhý nejčastější ne-Hodgkinův lymfom v západní populaci je FL. Jedná se o klonální zvrát periferních B lymfocytů ve folikulárním centru lymfatické uzliny. Typickou genetickou přestavbou u pacientů s FL je translokace t(14;18), která patří mezi nejčastěji nalézanou cytogenetickou abnormalitu u hematologických malignit. Tato translokace vede ke zvýšené expresi genu BCL-2 s následnou nadprodukcí proteinu bcl-2, mohutného inhibitoru apoptózy. D. Belada z Oddělení klinické hematologie FN ve svém přehledném článku rozebírá možnosti využití t(14;18) pro sledování aktivity FL a současně upozorňuje na problémy s jejím stanovením z hlediska biologických a technických aspektů, str. 271.

### **V současné době je echokardiografie základní vyhledávací metodou pro pacienty s plicní arteriální hypertenzí.**

Plicní hypertenze (PH) se rozvíjí po dlouhou dobu asymptoticky. Pacienti se často dostaví k lékaři až s významnými klinickými příznaky,

kteří již svědčí o pokročilé PH. Podobně i běžné zobrazovací metody (EKG, RTG) jsou v diagnostice přínosné až při těžším stupni PH. Naopak echokardiografie jako neinvazivní screeningové vyšetření dokáže obvykle přispět k určení přítomnosti a stupně PH, posouzení funkce srdečních komor a v neposlední řadě může být nápomocná při hledání příčiny PH. Možnosti neinvazivního stanovení výše tlaků v plicním arteriálním řečišti přehledně popisuje doc. Pudil z I. interní kliniky FN v Hradci Králové na str. 281.



Analýza křivky regurgitace chlopně plicnice

### **Nepřítomnost protilátek proti tyreoglobulinu (anti-TG) a tyreoperoxidáze (anti-TPO) u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) léčených blokátory TNF alfa.**

RA patří mezi onemocnění, u nichž hraje významnou roli systémová

autoimunita. Hashimotova tyreoiditida na druhé straně spadá do skupiny nemocí s orgánově specifickou autoimunitou. U řady pacientů může ovšem dojít k prolínání systémové i orgánově limitované autoimunity. V patogenezi obou nemocí se významně uplatňuje TNF alfa jako klíčový cytokin zánětlivé odpovědi. V původní práci předkládá Soukup a kol. výsledky z vyšetření souboru 109 pacientů s RA a srovnává nálezy autoprotilátek proti štítné žláze s údaji dostupnými ve světové odborné literatuře. Nejzajímavějším zjištěním je nepřítomnost protilátek anti-TG a anti-TPO u podskupiny 17 pacientů léčených anti TNF terapií, str. 293.

### **U historických obyvatel Broumova (13.–18. stol.) byl zubní kaz identifikován u téměř 80 % dospělých a více než 20 % dětí.**

Zubní kaz provází lidstvo od dávné historie až po současnost.



Na snímku zachyceny 3 interproximální kazy (šipky) u M1 a M2 vlevo

V novověku se stal chorobou pandemickou, v dnešní době postihuje více než 90 % světové populace a téměř 100 % obyvatel civilizované Evropy. Výskyt zubního kazu u 745 lebek dospělých jedinců a dětí, které pocházejí ze zrušené broumovské kostnice, sledovaly ve své práci autorky Pospíšilová a Procházková z Ústavu anatomie LF v Hradci Králové, str. 299.

### **Respirační selhání u pacientky s vícečetným ložiskovým postižením plic – tuberkulóza nebo Wegenerova granulomatóza?**

Na klinicko-patologické konferenci se dne 31. 5. 2006 rozebíral případ 78leté ženy s nově zjištěnou renální insuficiencí vyžadující dialyzační léčbu. Pacientka zemřela po 3 měsících hospitalizace a intenzivní léčby na respirační selhání při ložiskovém postižení plic. Klinické ani



Ledvina – atrofická, s nápadně světlou kúrou granulomatózního vzhledu

patologické vyšetření (sekční i histologické) ovšem neposkytlo jednoznačnou odpověď, zda se jednalo o postižení tuberkulózní, nebo systémovou vaskulitidu typu Wegenerovy granulomatózy, str. 313.

### **Chirurgická léčba ischemické choroby srdeční**

Při příležitosti konání Slavnostního Bednova dne 26. 9. 2006 přednesl doc. Harrer z Kardiochirurgické kliniky FN Hradec Králové přednášku o současných možnostech chirurgické léčby ICCHS. V první části svého projevu se zmínil také o přínosech akademika Jana Bedrny



Akademik Jan Bedrna

na rozvoj české kardiologie, str. 325.

### **Historie a současnost Kliniky nemoci z povolání**

Klinika nemocí z povolání (KNP) poskytuje specializované pracovní lékařské služby včetně uznávání nemocí z povolání a je jediným zařízením svého druhu v Královéhradeckém kraji. Autorku článku Hassmanová popisuje přehled již téměř 60letého historického vývoje KNP a dotýká se současného zaměření a charakteristiky práce lékařů pro nemoci z povolání, str. 331.



doc. Hassman v dřevních dobách výuky posluchačů

## **Acta Medica 2006, ročník 49, č. 4**

*Miloš Jeseňák, Peter Bánovčín*  
Atopy Patch Test in the Diagnosis of Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis

*Chaitra Ramanathan*  
PAR Index in the Evaluation of the Stability of the Orthodontic Treatment Results. A Review

*Chaitra Ramanathan*  
Evaluation of the Stability after Orthodontic Treatment Using PAR Index

*Pavel Šponer, David Pellar, Tomáš Kučera, Karel Karpaš*  
Our Approach to the Spastic Hip Subluxation and Dislocation in Children with Cerebral Palsy

*Blanka Pospíšilová, Olga Procházková*  
Paleopathological Findings of Dry Skulls with Plagiocephaly

*Norbert Cibiček, Stanislav Mičuda, Jaroslav Chládek, Pavel Živný,*

*Zdeněk Zadák, Eva Čermáková, Vladimír Palička*  
Lithium Microdialysis and Its Use for Monitoring of Stomach and Colon Submucosal Blood Perfusion – a Pilot Study Using Ischemic Preconditioning in Rats

*Kamil Kuča, Jan Pícha, Daniel Jun*  
Relaxation Potency of New Group of Acetylcholinesterase Reactivators Their Comparison with Currently Available Oximes

*Nilgun Araz, Mustafa Araz*  
Frequency of Neonatal Hypoglycemia in Large for Gestational Age Infants of Non-diabetic Mothers in a Community Maternity Hospital

*Levent Filik, Sedat Boyacioglu*  
Asymptomatic Aneurysmal Portosystemic Venous Shunt: A Case Report and Review of the Literature

*Lubica Cibičková, Tomáš Soukup, Norbert Cibiček, Jaroslav Chládek*  
Nitric Oxide and Systemic Sclerosis

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

## CHARAKTERISTIKA TRANSLOKACE t(14;18) (q32;q21) U NEMOCNÝCH S FOLIKULÁRNÍM B-NEHODGKINSKÝM LYMFOMEM A MOŽNOSTI JEJÍ DETEKCE

*David Belada<sup>1</sup>, Lukáš Smolej<sup>1</sup>, Martin Beránek<sup>2</sup>, Jaroslav Malý<sup>1</sup>*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: II. interní klinika, oddělení klinické hematologie<sup>1</sup>; Ústav klinické biochemie a diagnostiky<sup>2</sup>

**Summary: Characteristics of translocation t(14;18)(q32;q21) in patients with follicular lymphoma and methods of its detection.**

Translocation t(14;18) represents a typical cytogenetic aberration in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma and is considered one of the most frequent cytogenetic abnormalities in haematology. Increased expression of BCL-2 gene leads to overexpression of bcl-2 protein - a potent inhibitor of apoptosis. Translocation t(14;18) is not uniform. Several types have been described, based on different breakpoint regions - MBR (major breakpoint region), mcr (minor cluster region) and ICR (intermediate cluster region). Practical usage of translocation t(14;18) assessment in follicular lymphoma patients is difficult with respect to biological and technical aspects. Biological aspects are represented by natural variability of translocation, ethnical and geographical differences. Technical aspects are influenced by many techniques potentially useful for t(14;18) detection - from classical cytogenetics to polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. Difficult interlaboratory interpretation of results is main problem in practical setting. Standardization of methods of t(14;18) detection is the key future task in order to enable its use in routine clinical practice.

---

**Key words:** Translocation t(14;18); Follicular lymphoma; BCL-2/IgH

---

**Souhrn:** Translokace t(14;18) představuje typickou genetickou přestavbu u nemocných s folikulárním nehodgkinským lymfomem (FL) a patří mezi nejčastěji nalézanou cytogenetickou abnormalitu v rámci hematologických malignit vůbec. Zvýšená exprese genu BCL-2 vede k nadprodukci proteinu bcl-2, mohutného inhibitoru apoptózy. Translokace

t(14;18) není uniformní – bylo popsáno několik typů podle zlomového místa na chromozomu 18 v místě BCL-2 genu – MBR (major breakpoint region), mcr (minor cluster region) a ICR (intermediate cluster region). Využití t(14;18) pro sledování aktivity FL je poměrně obtížné z hlediska biologických a technických aspektů jejího stanovení. Biologickými aspekty jsou zejména velká variabilita přestavby, etnické a geografické rozdíly. Navíc t(14;18) pozitivní buňky lze detekovat i u zdravých jedinců, i když v kvantitativně nižším množství. Technické aspekty představují různé metody použitelné k detekci t(14;18) pozitivních buněk – od klasické cytogenetiky přes různé varianty polymerázové řetězové reakce až po fluorescenční in situ hybridizaci. Z praktického hlediska je hlavním problémem obtížná porovnatelnost výsledků mezi jednotlivými laboratořemi z důvodu různých metodik detekce. Do budoucna bude nezbytné standardizovat metody diagnostiky této velmi časté chromozomální aberace, aby výsledky vyšetření mohly být použitelné pro klinická hodnocení.

### Folikulární lymfom – základní morfologická a klinická charakteristika

Folikulární lymfom (FL) je druhý nejčastější ne-Hodgkinův lymfom (NHL) v západní populaci. Jedná se o klonální zvrát periferních B lymfocytů ve folikulárním centru mízní uzliny. Onemocnění se častěji vyskytuje u starších pacientů, medián věku v době prezentace je cca 60 let. FL je charakteristický svými morfologickými znaky – přítomností nádorové populace centrocytů a centroblastů, imunofenotypizačními (CD19, CD20, CD 79a a v 60 % i CD10 pozitivita) a molekulárně genetickými znaky – přítomností translokace t(14;18) (q32;q21). Obecnou vlastností FL grade 1 a 2 je indolentní průběh, relativně vysoký počet odpovědí na úvodní léčbu, ale také velké riziko relapsu onemocnění, event. transformace do NHL vyššího stupně malignity. Transformace je spojena s cytogenetickými změnami, mutací genu p53 nebo delecí chromozomu 9p21 (18).

### Charakteristika genu BCL-2

Úvodem je nutno se krátce zmínit o terminologii: BCL-2 (B-cell leukemia/lymphoma) je označení genu, nikoliv genetické změny. Produktem tohoto genu je bcl-2 protein, který je exprimován na povrchu buněk FL (ale i celé řady jiných lymfomů i jiných nádorů). Naopak t(14;18), resp. BCL-2/IgH je genetickým termínem a nelze je mezi sebou zaměňovat. Existuje mnoho buněk, které transkribují BCL-2 – normální gen kódující bcl-2 protein regulující apoptózu – nejedná se tedy pouze o buňky s charakteristickou t(14;18) u folikulárního neHodgkinského lymfomu.

Specifické chromozomální přestavby, zejména translokace a inverze, jsou pozorovány u velké většiny hematologických malignit. Jednou z nejčastějších je translokace t(14;18), která se nalézá u řady B-lymfoproliferativních onemocnění. Jaká je podstata a funkce proteinu BCL-2 coby produktu transkripce BCL-2 genu? Bcl-2 je intracelulární membránový protein, jehož distribuce závisí na buněčném typu. Je nejčastěji lokalizován v mitochondriích (u většiny hematopoetických buněk), v některých buňkách

i v hladkém endoplazmatickém retikulu či na jaderné membráně (18). Gen BCL-2 byl poprvé studován u lymfoproliferativních onemocnění v polovině 80. let minulého století. Tento gen je zapojen již do časně fáze onkogeneze u t(14;18) pozitivních folikulárních lymfomů. Zaujímá více než 230 kb a skládá se ze 3 exonů, kde exon 2 a malá část exonu 3 kóduje samotný protein bcl-2. Exony 2 a 3 jsou odděleny intronem o velikosti cca 225 kb. Byly identifikovány 3 druhy transkriptů o velikostech 8,5 kb, 5,5 kb, resp. 3,5 kb. Sekvenční analýzou bylo zjištěno, že BCL-2 kóduje 2 různé bílkovinné produkty – bcl-2 alfa a bcl-2 beta, které se liší karboxylovým koncem, kde jen bcl-2 alfa je biologicky významná. Porovnáním bylo zjištěno, že bcl-2 protein u nemocných s folikulárním lymfomem je identický s normálním bcl-2 proteinem, který je produkován nenádorovými buňkami (19). Jaká je funkce BCL-2 genu? BCL-2 je unikátní mezi protoonkogeny, protože není stimulatorem proliferace jako např. c-myc onkogen, nepřispívá k nádorovému růstu při ztrátě své funkce jako p53, ale jeho hlavní funkcí je ochrana buňky před programovanou buněčnou smrtí, tedy apoptózou. Činí tak několika různými mechanismy – blokadou apoptózy indukované inhibitory růstových faktorů, kyslíkovými radikály, hypoxií nebo různými cytostatiky. Patofyziologicky pak inhibicí kaspázových enzymů a ovlivňováním funkce mitochondrií – hlavního výkonného orgánu apoptotické smrti buněk. Zajímavé je, že zvýšená exprese BCL-2 neprovází pouze lymfoproliferativné onemocnění. Bcl-2 protein je exprimován na mnoha různých tkáních – na hematopoetických buňkách všech linií, na zralých T-lymfocytech, B-lymfocytech, ale i na buňkách kůže, štítné žlázy, epitelu prostaty nebo buněk prsní žlázy (17).

### Charakteristika translokace t(14;18)

Translokace t(14;18) je charakteristickým znakem folikulárního lymfomu. Patří mezi nejčastěji nalézanou cytogenetickou abnormalitou v rámci hematologických malignit vůbec. Kromě nemocných s folikulárními lymfomy ji ale můžeme naléznout i u cca 20 % nemocných s difúzním B-velkobuněčným lymfomem (DLBCL). Translokace t(14;18) byla poprvé popsána u folikulárního lymfomu v roce 1982. Z molekulárně genetického hlediska zahrnuje lokus 18q21 pro gen BCL-2, který je translokován do oblasti lokusu 14q32, a ten kóduje těžký řetězec imunoglobulinu (IgH). Během translokačního procesu je část chromozomu 18 obsahující kódující úsek genu BCL-2 přesunuta do oblasti J<sub>H</sub> segmentu (nejčastěji J<sub>H</sub>6 nebo J<sub>H</sub>4), oblasti IgH na 14. chromozomu (19). Tento aberantní chromozom je z cytogenetického hlediska označován jako 14q<sup>+</sup>. Na recipročně vzniklý 18q chromozom je naopak translokována část chromozomu 14 obsahující V<sub>H</sub> a D<sub>H</sub> genové segmenty, a to do oblasti distálně od BCL-2 genu (4). Samotný gen BCL-2 je i po translokaci strukturálně stále nezměněn. Translokace vzniká pravděpodobně chybou během procesu přestavby genů pro těžký řetězec imunoglobulinu ve stadiu pre-B lymfocytu v době, kdy dochází k přestavbě D a J genových segmentů oblasti IgH. BCL-2 onkogen se tak dostává do oblasti genu pro těžký řetězec imunoglobulinu, což vede k jeho nadměrné expresi a tím k nadměrné syntéze proteinu bcl-2 – silného inhibitoru apoptózy (20). Tím je vysvětlena skutečnost, že buňky folikulárního lymfomu jsou „nesmrtelné“. Bcl-2 protein je pravděpodobně zodpovědný za vy-

soké procento buněk, které přetrvávají v G<sub>0</sub> fázi buněčného cyklu. Progrese nádorového onemocnění je v tomto případě více způsobena prodlouženým přežitím lymfomových buněk než zvýšenou proliferací (12). Na druhou stranu mnoho pozorování ukazuje, že samotná zvýšená exprese BCL-2 není dostačující pro maligní zvrát lymfocytů v lymfom. Genetické experimenty na transgenních myších ukazují, že u myši, které mají BCL-2/IgH gen, musí proběhnout ještě další změna (např. v genu c-myc), aby došlo k vývoji v B-lymfom. BCL-2/IgH přestavba je tedy nezbytnou, ale ne dostačující změnou v genu folikulárního lymfomu. Na druhou stranu dlouhá životaschopnost nádorových B-lymfocytů vede ke genové nestabilitě a k riziku transformace v agresivní lymfom (nejčastěji difúzní B-velkobuněčný lymfom). Na zvrátu v agresivní lymfoproliferativní onemocnění se v některých případech podílejí sekundární změny, zejména v oblasti onkogenu c-myc. (12).

Zajímavé je, že množství nemocných s folikulárním lymfomem exprimující bcl-2 protein je vyšší než počet nemocných s identifikovatelnou t(14;18). Je to způsobeno tím, že u všech nemocných nejsme schopni technicky detekovat přestavbu díky alternativním místům zlomů, a nelze vyloučit, že na deregulaci genové exprese se podílejí ještě další, dosud nepoznané mechanismy.

### Variety translokace zahrnující gen BCL-2

Translokace t(14;18) není uniformní – bylo popsáno několik typů podle zlomového místa na chromozomu 18 v místě BCL-2 genu. V současné době dostupné PCR metody jsou postaveny na pozorování, že základní zlomové body na chromozomu 18 jsou na 2 místech: 150 párů bází (bp) velká oblast lokalizovaná v oblasti 3' třetího exonu BCL-2 genu označovaná jako MBR (major breakpoint region) a 500 bp velká oblast vzdálená cca 30 kb distálně na BCL-2 lokusu označovaná jako mcr -minor cluster region. (20). Na chromozomu 14 jsou zlomová místa ve většině případů konstantní, a to v oblasti JH genu pro těžký řetězec imunoglobulinu, tedy oblasti, která podstupuje během vývoje B-lymfocytů několik sekvenčních přestaveb. Původně se předpokládalo, že maximum zlomů na chromozomu 18 probíhá v rámci MBR a mcr oblastí. Jen výjimečně byly popisovány zlomy v oblasti VCR (variant cluster region) v exonu 1 genu BCL-2. Pomocí moderních diagnostických metod, jakými jsou long distance PCR nebo fluorescenční in situ hybridizace, (FISH) se ukázalo, že v oblastech MBR a mcr probíhá jen zhruba polovina zlomů. Další zlomová místa byla detekována v oblasti mezi těmito úseky, nazývaná intermediate cluster region (ICR), která se nachází 16 kb distálně centromericky od MBR lokusu, event. i v oblasti 5' exonu 1 BCL-2 genu. Některé práce uvádějí cca 15 % nemocných s FL, u kterých nenalezneme pomocí veškerých dostupných diagnostických metod žádnou z translokací (tzv. „germline“ konfigurace).

### Výskyt t(14;18) a její úloha v patogenezi lymfomů

Translokace t(14;18) a její záchyt je poměrně variabilní, závisí na vyšetřovaném materiálu a na použité technice. Využití t(14;18) pro sledování aktivity onemocnění je

poměrně obtížné, a to z hlediska biologických i technických aspektů jejího stanovení. Biologické aspekty představují zejména velkou variabilitu přestavby a problémy související s interpretací výsledků. Translokace t(14;18) se nalézá u 60–90 % folikulárních lymfomů, ale i u cca 15–20 % nemocných s difúzním B-velkobuněčným lymfomem (11). Translokace byla nalezena také u jedinců s reaktivní lymfoidní hyperplazií, ale i u zcela zdravých jedinců (11). Porovnáním vzorků periferní krve pacientů s prokázaným folikulárním lymfomem a zdravých dobrovolníků pomocí kvantitativní real-time PCR (QRT-PCR) byla zjištěna u skupiny nemocných s folikulárním lymfomem:

- a) statisticky vyšší frekvence záchytu t(14;18) – cca 100–200krát
- b) vyšší hladina cirkulujících t(14;18) pozitivních buněk
- c) vyšší pravděpodobnost dosažení hodnot překračujících statisticky stanovený limit pro zdravé dobrovolníky

Procento záchytu t(14;18) pozitivních buněk pro oblast MBR u obou skupin záviselo na množství vyšetřované DNA – při testování 2 µg DNA byla nalezena pozitivita u 76 % pacientů s FL vs. 22 % dobrovolníků, při testování 10 µg DNA byl záchyt positivity u zdravých dárců již 40 %. Obdobné výsledky byly nalezeny i pro oblast mcr. Některé studie v rámci prevence falešně pozitivního záchytu „benigních“ elementů s pozitivitou t(14;18) navrhuje vyšetřovat při PCR pouze 1 µg DNA, čímž klesá riziko detekce přestavby u zdravých jedinců na 6,6 % (6). Přítomnost t(14;18) pozitivních buněk nalezených v lymfatických folikulech mízních uzlin s benigní folikulární hyperplazií u zdravých dobrovolníků, stejně jako ve vzorcích autoptických slezin pacientů, kteří zemřeli na jiné, nemaligní onemocnění, podporuje hypotézu, že záchyt t(14;18) pozitivních buněk není jen záležitostí nemocných s folikulárními lymfomy. Důležitým zjištěním je skutečnost, že t(14;18) pozitivní buňky pacientů s lymfomy nejsou odlišitelné od stejných elementů zdravých dobrovolníků. V dalších studiích byl prokázán narůstající výskyt t(14;18) buněk s rostoucím věkem vyšetřovaných pacientů. Mezi skupinami nemocných do 20 let a nemocnými nad 60 let byl zaznamenán třináctinásobný rozdíl ve výskytu t(14;18) buněk ve prospěch starší populace. Tento rozdíl může být i na vrub postupné akumulace dlouho žijících t(14;18) pozitivních buněk. Tomuto nálezu odpovídá i vyšší výskyt folikulárního lymfomu ve vyšších věkových kategoriích. Záchyt t(14;18) pozitivních buněk u zdravých dobrovolníků je vysoký – cca 50 % nese buňky s přestavbou v oblasti MBR BCL-2 genu. Rozdíl oproti jedincům s folikulárními lymfomy (kde je odhadovaný záchyt přestavby v MBR oblasti také cca 40–50 %) je v kvantitě pozitivních buněk. U zdravých jedinců je množství t(14;18) pozitivních buněk pouze cca 1:10<sup>5-6</sup>, což je řádově méně než u jedinců s FL, kde je výskyt 100–200krát vyšší. Jelikož tyto elementy jsou díky exprimovanému bcl-2 proteinu „nesmrtelné“, tímto je vysvětlován vyšší záchyt u starších jedinců, neboť dochází ke akumulaci těchto elementů v organismu. Pokud dojde k další molekulárně genetické změně, mohou se tyto buňky transformovat v nádorové lymfomové buňky. Po léčbě může dojít k eliminaci těchto nádorových buněk, ale původní „pre-pre-lymfomové“ buňky mohou persistovat po zbytek pacientova života. Tato skutečnost může vysvětlit přetrvávající PCR pozitivitu u jedinců v dlouhodobé remisi po úspěšné terapii folikulárního lymfomu. Zdáli jsou tyto reziduál-



ni elementy skutečně benigními elementy, nebo reziduální populaci lymfomových buněk v současné době nelze rozlišit (7).

Zajímavostí je etnická odlišnost ve frekvenci záchytu t(14;18) – zatímco v japonské populaci byla tato cytogenetická změna zachycena jen u 38 %, resp. 9 % nemocných s folikulárním, resp. difúzním B-velkobuněčným lymfomem, v evropské populaci tomu bylo 62 % (FL) a 18 % (DLBCL) případů. Některé studie navíc ukazují, že FL vyskytující se v Asii mají v nižším procentu prokázanou pozitivitu t(14;18) (16).

### Technické aspekty detekce t(14;18)

Značná variabilita prezentovaných výsledků stran záchytu t(14;18) mezi jednotlivými pracemi (19–89 %) je způsobena pravděpodobně jen v malé míře geografickými odlišnostmi. Nabízí se tedy otázka, zda je problém způsoben rozdíly v technických schopnostech dané laboratoře, nebo zda je tento molekulárně-genetický ukazatel skutečně tak variabilní. Zásadní roli hraje skutečnost, že identifikace t(14;18), resp. BCL-2/IgH přestavby je možná celou řadou technik a metodik, které se liší svojí citlivostí, přesností i senzitivitou a specifitou. Navíc, jak již bylo zmíněno, t(14;18) je přítomna i u zdravých jedinců. Jaké tedy máme k dispozici techniky pro detekci t(14;18)? Pokušíme se je probrat jednotlivě a poukázat na výhody a nevýhody jednotlivých detekčních metod:

**1. Klasická cytogenetika:** její výhodou je, v porovnání s ostatními metodami, technická i finanční relativní nenáročnost. Navíc poskytuje relativně nejkompexnější možnost posouzení všech chromozomálních změn, tedy nejen t(14;18), ale i ostatních přidatných chromozomálních změn. Metoda má ale své limitace:

- nutnost vyšetření čerstvých, nativních vzorků (tím pádem nelze vyšetřovat vzorky v rámci retrospektivních studií),
- úspěšné chromozomální analýze u indolentních lymfomů brání nízká výtěžnost životaschopných buněk v metafázi,
- karyotyp u FL může být falešně negativní, protože metafáze mohou být vyšetřovány z normálních buněk místo nádorových elementů, které jsou v minoritním zastoupení.

Záchytnost t(14;18) se při klasickém cytogenetickém vyšetření pohybuje kolem 75 %. Navíc v případě komplexních přestaveb může být těmito změnami t(14;18) „maskována“ a obtížně detekovatelná. Většina z výše zmíněných nevýhod odpadá u PCR a FISH.

**2. PCR:** její využití pro detekci t(14;18) je velmi rozšířeno. Její výhodou je snadnost, rychlost a vysoká citlivost. Princip spočívá ve využití specifických primerů, které se cíleně vážou na definované sekvence DNA v rámci vyšetřované přestavby. Po navázání primerů na specifická vazebná místa v blízkosti příslušné genetické změny dochází k procesu amplifikace úseku mezi primery. Amplifikovaný produkt, v případě přítomnosti dané chromozomální změny, je poté detekován pomocí agarózové, nebo

polyakrylamidové elektroforézy. Klinicky je tato metoda používána jak pro stanovení diagnózy FL, tak i pro sledování minimální reziduální nemoci (MRN). Vzhledem ke své jednoduchosti je v současné době PCR asi nejpoužívanější metodou pro detekci t(14;18). Výtěžnost záchytu t(14;18)(q32;q21) pomocí PCR závisí na použitém typu PCR vyšetření, zda se jedná o jednokolovou, či dvoukolovou, „nested“ PCR, či jiné varianty. Rozmezí záchytu se pohybuje mezi 42–65 % ze vzorků histologicky verifikovaných folikulárních lymfomů (14).

- standardní PCR** metodiky byly založeny na předpokladu existence 2 základních zlomových míst, a to MBR a mcr. Kombinací primerů pro tato zlomová místa s JH konsensuálními primery lze získat produkty o velikosti 150–500 kb, a to dokonce i z parafinových bločků. Touto metodou však nelze detekovat zlomy spadající mimo oblast MCR a mbr – jak vyplývá z výsledků studií, výskyt atypických zlomových míst je vyšší, než se původně předpokládalo. Například v oblasti intermediate cluster region (ICR) byla nalezena 3krát vyšší frekvence zlomů než v oblasti mcr. I když klasickou PCR obohatíme o primery specifické pro ICR, stále cca 1/3 zlomů uniká (1). Navíc každá translokace je z určitého pohledu „unikátní“ jako výsledek odlišných zlomových míst a možnosti další, nepravidelné inserce nukleotidů. Takto můžeme pozorovat individuálně specifické klony během celé doby sledování nemocného. Z klinického hlediska jsou popisovány 2 typy klasické PCR reakce: méně citlivá, jednokolová PCR (detekční mez  $1:10^4$  lymfomových buněk), nebo dvoukolová, „nested“ PCR (citlivost  $1:10^5$  nádorových buněk). V literatuře je publikována celá řada prací z mnoha pracovišť ve světě, které používají tyto metodiky ke stanovení t(14;18) pozitivních buněk. Odlišné závěry některých prací ale mohou být způsobeny i odlišnostmi v citlivosti jednotlivých variací těchto technik v závislosti na odlišných primerech, metodách amplifikace nebo způsobu detekce produktu. Z tohoto důvodu proběhla ke konci 90. let minulého století multicentrická studie zahrnující 20 laboratoří, které prezentovaly výsledky PCR monitorování s cílem zjistit míru reprodukovatelnosti výsledků. Ze závěrů této studie vyplývá, že od hladiny 100 BCL-2/IgH pozitivních buněk/ml krve výše byla nalezena vysoká shoda přesahující 90 %, a to jak mezi laboratořemi, tak i oběma variantami PCR (jednokolová a nested PCR). Při vyšetřování vzorků obsahující 100 a méně BCL-2/IgH pozitivních buněk/ml krve již byly výsledky méně uspokojivé, přičemž vyšší záchyt byl pozorován u „nested“ PCR (79 %) oproti jednokolové PCR (31 %) – rozdíl byl statisticky signifikantní (10). Zklamáním pak bylo relativně vysoké procento falešně pozitivních výsledků (28 %), které bylo významnější u „nested“ PCR (33 %), u jednokolové PCR pak 19 % – tento rozdíl je dán vyšší citlivostí první zmiňované metody. Jako možná příčina vysokého procenta falešně pozitivních výsledků byla autory zvažována možnost kontaminace mezi vzorky při vyšetřování v laboratořích (10). Výsledky ale celkově nebyly příliš povzbudivé, z čehož vyplývala snaha vyvinout citlivější modifikace PCR metody.
- long distance PCR (LD-PCR)** je variantou PCR, která má hlavní výhodou, oproti primer-specifické PCR, v možnosti amplifikace genových úseků o velikosti až 23 kb. Primery jsou vytvořeny tak, aby nasedaly na dostatečně vzdálená místa od kla-



sických zlomových míst MBR a mcr. Tímto způsobem je možno detekovat podstatně více typů translokací než klasickou PCR. Senzitivita při amplifikaci genů do 12 kb je 1:10<sup>4</sup> nádorových buněk. Ve studii Akasaky a kol. (2) byl prokázán záchyt t(14;18) ve všech 52 vyšetřovaných vzorcích, a to nejčastěji v oblasti MBR (64 %), poté dle frekvence v Far 3'MBR (14 %), 5'mcr (12 %), 3'MBR (5 %) a mcr (5 %). Albinger a kol. prokázali výskyt t(14;18) pomocí LD-PCR v 71 % případů folikulárních lymfomů (1).

c) *multiplex PCR* – jedná se o variantu PCR, při které mohou být amplifikovány dvě nebo více sekvencí díky použití více párů primerů. Tato metoda proto dokáže při diagnostice ušetřit mnoho času a úsilí. Poprvé byla popsána v roce 1988 a od té doby byla použita v diagnostice DNA v mnoha oblastech – při detekcích genových delecí, polymorfismů, reverzně-transkriptázové PCR aj. Multiplex PCR se často využívá i v detekci infekčních agens, virových i bakteriálních (8). Přestože se jedná o zajímavou metodu, její hlavní limitace spočívají ve vysoké náročnosti na reakční podmínky (teplota, koncentrace pufrů, koncentrace pufrů, množství použitých primerů a ostatních reagentů apod.). Otázkou zůstává, jaké množství sekvencí je možno detekovat současně z hlediska správné interpretace výsledků. Během jednoho vyšetření bylo současně koamplifikováno až 9 genových segmentů (8). Někteří autoři popisují variantu multiplex PCR – tzv. multicolor multiplex PCR, která je schopna během 1 reakce diagnostikovat B-, resp. T-klonalitu ve spojení s detekcí t(11;14) či t(14;18) – tedy dvou nejčastějších cytogenetických změn u lymfomu z pláštěvých buněk, resp. folikulárního lymfomu. Tato metoda by se mohla uplatnit v rychlé diagnostice lymfoproliferativních stavů, protože produkty amplifikace jsou vyhodnocovány automaticky přístrojem. Předností této metody je i vysoká senzitivita (13). Přestože všechny varianty multiplex PCR představují nadějně způsoby detekce, je nezbytné další ověření těchto metod.

d) *kvantitativní real-time PCR* umožňuje dosáhnout přesné kvantifikace t(14;18) pozitivních buněk. Tato metoda je stejně citlivá, ale kvantitativně mnohem více výtěžná než klasická PCR. Byly vyvinuty i další varianty této metody, jako např. multiplex real-time PCR spojená s kapilární elektroforézou. Výhodou této modifikace je možnost měřit současně t(14;18) i kontrolní gen (cyclophilin) v jedné reakci – tím se eliminuje riziko chyb spojených s dvojitým pipetováním, navíc celá reakce je rychlejší, protože probíhá současně. Kapilární elektroforéza pak umožňuje kvalitativní rozlišení fluorescenčně značených amplifikovaných produktů, a tím je možno vyloučit kontaminaci vzorku. Jaká je ale reprodukovatelnost výsledků testování vzorků pomocí real-time PCR? V minulosti byly prezentovány Johnsonem a kol. velmi rozporuplné výsledky, kdy při porovnání 20 laboratoří v rámci testování konvenční PCR techniky byla ukázána až 28 % falešná pozitivita výsledků (10). Reprodukovatelnost výsledků real-time PCR se zabývala multicentrická studie porovnávající výsledky z 12 mezinárodních laboratoří, kterým byly s časovým odstupem v rámci dvoukolového měření zaslány zaslepené 2 vzorky krve od zdravého dárce s přesně definovaným množstvím t(14;18) pozitivních buněk získaných z buněčné linie s translokací v oblasti MBR (5). Všechna centra

používala stejný přístroj pro detekci a stejné enzymy. Použití primer-specifických sond záviselo na praxi jednotlivých center. Z výsledků vyplývá, že většina center dokázala detekovat pozitivitu od hranice sto t(14;18) pozitivních buněk na mililitr, a to v 80 %, resp. 94 % vzorků v prvním, resp. druhém kole stanovení. Pouze v jednom případě byl nalezen falešně pozitivní výsledek, a to zřejmě díky kontaminaci (odlišný amplifikovaný produkt). I přes tyto relativně povzbudivé výsledky byly nalezeny odchylky – a to v rámci některých center až o 2 řády. Navíc u vzorků pod hranicí 20 buněk/ml byl zjištěn pozitivní výsledek v 50 %, pod 1 buňku/ml u 9 %. Přes tyto limitace zůstává real-time PCR velmi vhodnou metodou detekce t(14;18) pozitivních buněk.

3. **FISH:** úspěšnost detekce t(14;18) pomocí fluorescenční in situ hybridizace může rovněž ovlivnit několik faktorů – stáří bločku, typ fixačního prostředku či proces ukládání vzorku do parafinu. FISH je z hlediska diagnostické senzitivity (nikoliv analytické senzitivity) citlivější metodou než PCR, protože je schopna detekovat zlomová místa, která leží i mimo oblasti vyšetřitelné specifickými PCR primery. Záchytnost t(14;18) pomocí FISH se pohybuje mezi 56–100 % (3). FISH tak může od sebe rozlišit podobné cytogenetické změny jako jsou IgH/BCL-2 u FL od IgH/MALT1 u MALT lymfomu, dokáže detekovat i atypické translokace zaujímající chromozom 18, jako jsou t(2;18) a t(18;22), které zahrnují geny pro lehké řetězce imunoglobulinů kappa a lambda. V porovnání s PCR jsme díky FISH schopni detekovat i komplexní signály ukazující na možné komplexní změny karyotypu. Nevýhodami FISH jsou její větší časová i technická náročnost a nižší analytická citlivost, což z ní činí méně výhodnou metodu pro sledování dynamiky cytogenetických změn.

## Závěr

Detekce translokace t(14;18) představuje na první pohled ideální cíl pro sledování aktivity folikulárního lymfomu. Její výskyt u nemocných s FL je relativně vysoký, existuje celá řada metod k její detekci. Přesto v této oblasti zůstává stále mnoho nejasného – a to jak z důvodu výše popsaných biologických aspektů (záchyt u zdravých jedinců, různá zlomová místa), tak i z technických důvodů.

V současné době proto nelze označit žádnou metodu za ideální. Z praktického hlediska se zdá nejvýhodnější PCR, i přes některé limitace. Její hlavní předností je rychlost, proto je v praxi nejvíce používána. Druhým důvodem je též nízký limit detekce PCR, který umožňuje monitorování residuální choroby ve velmi nízkých koncentracích buněk obsahujících definovaný typ translokace. Z klinického hlediska ale bude do budoucna třeba dalších výzkumů v rámci komplexního pochopení významu této translokace v patogenezi lymfomů i jako ukazatele sledování aktivity u nemocných s folikulárním lymfomem.

*Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky – MZO 00179906.*

## Literatura

1. Albinger-Hegyí A, Hochreutener B, Abdou MT et al. High Frequency of t(14;18) – Translocation Breakpoints Outside of Major Breakpoint and Minor Cluster Regions in Follicular Lymphomas. Improved Polymerase Chain Reaction Protocols for Their Detection. *Am J Pathol* 2002;160:823–832.
2. Akasaka T, Akasaka H, Yonetani N et al. Refinement of the BCL2/Immunoglobulin Heavy Chain Fusion Gene in t(14;18)(q32;q21) by Polymerase Chain Reaction Amplification for Long Targets. *Genes, Chromosomes and Cancer* 1998; 21:17–29.
3. Barrans S, Evans P. The detection of t(14;18) in archival lymph nodes: development of a fluorescence in situ hybridization (FISH) – based method and evaluation by comparison with polymerase chain reaction. *J Mol Diagn* 2003;5:168–175.
4. Cleary ML, Galili N, Sklar J. Detection of a Second t(14;18) Breakpoint Cluster Region in Human Follicular Lymphomas *J Exp Med* 1986;164:315–320.
5. Darby AJ, Lanham S, Soubervan P et al. Variability of quantitative polymerase chain reaction detection of the bcl-2/IgH translocation in an international multicentre study. *Haematologica/the hematology journal* 2005;90:1706–1707.
6. Dölken G, Illerhaus G, Hirt C et al. BCL-2/JH Rearrangements in Circulating B Cells of Healthy Blood Donors and Patients With Nonmalignant Diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1333–1344.
7. Finke J, Slanina J. Persistence of circulating t(14;18) positive cells in long term remission after radiation therapy for localized – stage follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1668–1673.
8. Henegariu O, Heerema N, Dlouhy SR et al. Multiplex PCR: critical parameters and step-by-step protocol. *Biotechniques* 1997;23:504–511.
9. Humlová Z. Protooncogene BCL-2 in Process of Apoptosis. *Sbornik Lékařský* 2002;103:419–425.
10. Johnson PW, Swinbank K, MacLennan S et al. Variability of polymerase chain reaction detection of the BCL-2-IgH translocation in an international multicentre study. *Ann Oncol* 1999;10:1349–1354.
11. Ladetto M, Drandi D, Compagno M et al. PCR-Detectable Nonneoplastic BCL-2/IgH Rearrangements Are Common in Normal Subjects and Cancer Patients at Diagnosis but Rare in Subjects Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21:1398–1403.
12. Mc Donnell TJ, Deanne N, Platt FM et al. BCL-2-immunoglobulin transgenic mice demonstrate extended B cell survival and follicular lymphoproliferation. *Cell* 1989;57:79–88.
13. Meier VS, Ruffe A, Gudat F. Simultaneous Evaluation of T- and B-Cell Clonality, t(11;14) and t(14;18) in a Single Reaction by a Four Color Multiplex Polymerase Chain Reaction Assay and Automated High-Resolution Fragment Analysis. *Am J Pathol* 2001;159:2031–2043.
14. Montoto S, López-Guillermo A, Colomer D et al. Incidence and clinical significance of BCL-2/IgH rearrangements in follicular lymphoma. *Leukemia and lymphoma* 2003;44:71–76.
15. Ngan BY, Nourse J, Cleary ML. Detection of chromosomal translocation t(14;18) within the minor cluster region of BCL-2 by polymerase chain reaction and direct genomic sequencing of the enzymatically amplified DNA in follicular lymphomas. *Blood* 1989;73:1759–1762.
16. Osada H, Seto M, Ueda R et al. BCL-2 gene rearrangement analysis in Japanese B cell lymphoma: novel BCL-2 recombination with immunoglobulin kappa chain gene. *Jpn J Cancer Res* 1989;80:7111–7115.
17. Pezzella F, Tse AG, Cordell JL et al. Expression of BCL-2 oncogene protein is not specific for the 14;18 translocation. *Am J Pathol* 1990;137:225–232.
18. Sander CA, Yano T, Clark HM et al. p53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. *Blood* 1993;82:1994–2004.
19. Tsjimoto Y, Groce CM. Analysis of the structure, transcripts, and protein products of BCL-2, the gene involved in human follicular lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83:5214–5218.
20. Tsjimoto Y, Cossman J, Jaffe E et al. Involvement of the BCL-2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 1985;228:1440–1443.

*MUDr. David Belada,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové,  
II. interní klinika, oddělení klinické hematologie,  
Sokolská 581,  
500 05 Hradec Králové 5.  
e-mail: david.belada@seznam.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2006;51(4):281–291

## PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

# MOŽNOSTI ECHOKARDIOGRAFIE V DIAGNOSTICE PLICNÍ HYPERTENZE

*Radek Pudil*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: I. interní klinika

### Summary: The role of echocardiography in diagnosing of pulmonary hypertension.

Diagnosis of pulmonary arterial hypertension has undergone a big progress during last few years. Now echocardiography serves as a main screening method for patients with pulmonary arterial hypertension. The authors present a summary of echocardiographic methods for diagnosis of pulmonary arterial hypertension. They focus on the methods on assessment of the presence and severity of pulmonary arterial hypertension, size and function of the right ventricle, and the role of echocardiography in differential diagnosis of the diseases leading to pulmonary arterial hypertension.

**Key words:** Pulmonary artery hypertension; Diagnosis; Echocardiography.

**Souhrn:** Diagnostika plicní hypertenze prodělala v posledních letech významný pokrok. V současnosti slouží echokardiografie jako základní vyhledávací metoda pro pacienty s plicní arteriální hypertenzí. Autoři podávají přehled echokardiografických metod sloužících k diagnostice plicní hypertenze. Zabývají se metodami určení její přítomnosti a významnosti, posouzením velikosti a funkce pravostranných srdečních oddílů, rolí echokardiografie v diferenciální diagnostice onemocnění vedoucích k plicní hypertenzi.

## Plicní hypertenze

Plicní hypertenze je definována jako syndrom provázený zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mmHg v klidu, nebo nad 30 mmHg při zátěži. Patofyziologicky lze rozdělit plicní hypertenzi podle mechanismu vzniku na prekapilární, postkapilární a hyperkinetickou. Nejnovější WHO klasifikace, tzv. benátská klasifikace plicní hypertenze,

klasifikuje 5 typů plicní hyperenze: plicní arteriální hypertenze (PAH), plicní žilní hypertenze, plicní hypertenze při respiračních onemocněních a/nebo při hypoxii, dále plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci a plicní hypertenze z jiných příčin (tab. 1).

Zatímco roční incidence idiopatické, či familiární PAH je nízká (1–2/milion obyvatel), u jiných onemocnění je výrazně vyšší (u systémové sklerodermie 6–60 %, u systémového lupusu 4–14 % a podobně) (5,8,9,13).

Rozvoj plicní hypertenze probíhá po dlouhou dobu asymptomaticky. Pacienti často vyhledají lékaře až s významnými klinickými příznaky, které jsou vyvolány již pokročilou plicní hypertenzí. Mezi tyto příznaky patří únavnost a dušnost, méně časté jsou anginózní bolesti, vzácně se onemocnění manifestuje synkopou, chrapotem či hemoptý-

**Tab. 1:** WHO klasifikace plicní hypertenze.

1. Plicní arteriální hypertenze (PAH) <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Idiopathická (PAH)</li> <li>1.2 Familiární (PAH)</li> <li>1.3 V souvislosti s vaskulitidami, vrozenými levo-pravými zkraty, portální hypertenze, infekce HIV, působení léků a toxinů (anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofan, kokain, některá chemoterapeutika), glykogenóza I. typu, Gaucherova choroba, hemoglobinopatie, myeloproliferativní onemocnění, onemocnění štítné žlázy aj.</li> </ul>
2. Plicní žilní hypertenze <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1 Onemocnění myokardu levého srdce</li> <li>2.2 Onemocnění chlopní levého srdce</li> </ul>
3. Plicní hypertenze při respiračních onemocněních a/nebo hypoxii <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1 CHOPN</li> <li>3.2 Intersticiální plicní procesy</li> <li>3.3 Obstrukční spánková apnoe</li> <li>3.4 Chronická alveolární hypoventilace u zdravých plic (poruchy regulace dýchání, muskuloskeletární poruchy)</li> <li>3.5 Chronická výšková hypoxie</li> <li>3.6 Vývojové abnormality (alveolokapilární dysplazie)</li> </ul>
4. Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 Trombembolická obstrukce proximálních plicních tepen</li> <li>4.2 Obstrukce distálních plicních tepen</li> <li>4.3 Plicní embolie (trombus, tuk, tumor, paraziti, cizí těleso)</li> </ul>
5. Plicní hypertenze z jiných příčin <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 Sarkoidóza</li> <li>5.2 Histiocytóza</li> <li>5.3 Fibrotizující mediastinitida</li> <li>5.4 Lymfadenopatie a tumory</li> <li>5.5 Lymfangioleiomyomatóza</li> </ul>

zou (18). Fyzikální nálezy mnohdy nebývá výrazně vyjádřeny (akcentace druhé ozvy nad plicnicí, čtvrtá ozva, cval, šelest od trikuspidální a pulmonální regurgitace, otoky, cyanosa a podobně).

Z těchto důvodů se klade vysoký důraz na včasnou diagnostiku plicní hypertenze (4,7). Velmi důležitou úlohu v procesu diagnostiky plicní hypertenze má echokardiografie. Je snadno dostupná a u pacientů s podezřením na plicní hypertenzi by měla být provedena co nejdříve. Její další místo je v pravidelných screeningových vyšetřeních rizikových skupin (příbuzní nemocného, nemocní se systémovou sklerodermií, HIV aj.) (22).

Echokardiografické vyšetření dokáže ve většině případů odpovědět na základní otázky (16):

- přítomnost a výška plicní hypertenze,
- velikost a funkce pravé i levé srdeční komory,
- přítomnost jiných onemocnění a stavů, které mohou etiopatogeneticky ovlivňovat plicní hypertenzi.

Pro diferenciální diagnostiku plicní hypertenze je důležité posouzení vlivu ostatních onemocnění, která by mohla být příčinou plicní hypertenze, či ji nějakými mechanismy ovlivnit. Zde je důležité posouzení funkce levé komory srdeční, vyloučení hemodynamicky významnějších vad levého srdce či zkratových vad a podobně.

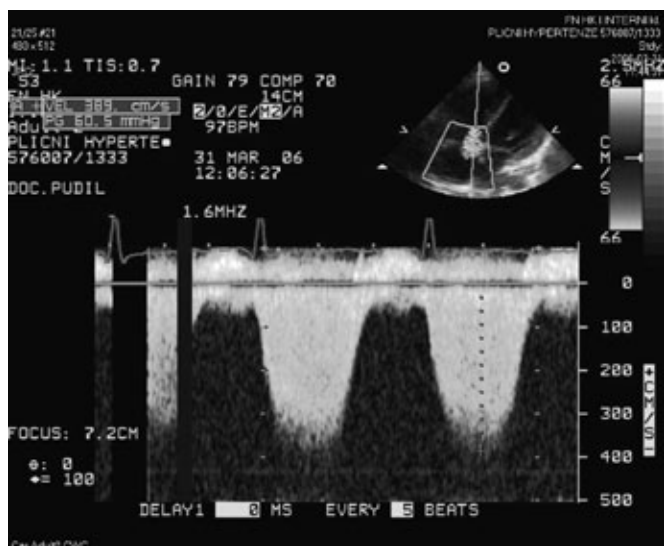
### Určení tlakových poměrů v pravostranných srdečních oddělech

Základní otázkou, před kterou je postaven každý echografista, je posouzení tlaků v plicním řečišti a v pravé síni (2,3). **Systolický tlak v arteria pulmonalis** je roven systolickému tlaku v pravé komoře srdeční při absenci stenózy arteria pulmonalis (16). Echokardiografické vyšetření umožňuje stanovení systolického tlaku v pravé komoře (RVSP) metodou měření vrcholové rychlosti kontinuální dopplerovské křivky trikuspidální regurgitace a stanovení tlaku v pravé síni (RAP):  $RVSP = 4v^2 + RAP$ .

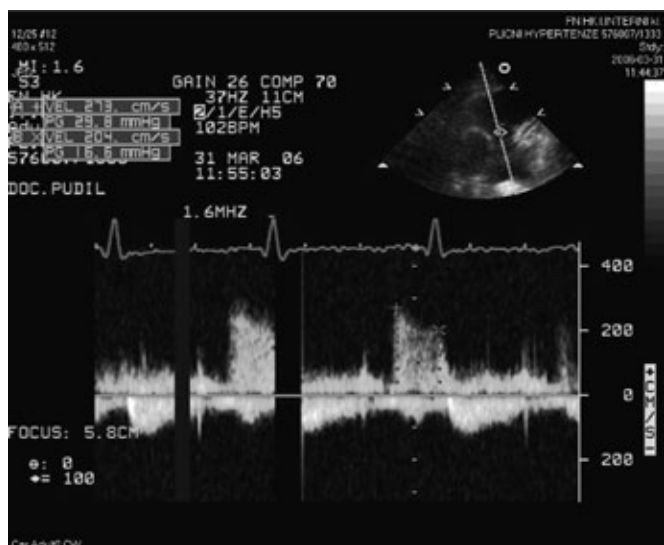
Hodnota systolického tlaku v pravé komoře se v normální populaci pohybuje v rozmezí 15–57 mmHg (průměr  $28 \pm 5$  mmHg). Její hodnota stoupá s věkem a vyšší body mass indexu.

Pro odhad systolického tlaku v arteria pulmonalis se dnes nejčastěji užívá analýza kontinuálně dopplerovského záznamu trikuspidální regurgitace. K analýze kontinuálně dopplerovského záznamu trikuspidální regurgitace se využívá nejčastěji apikální čtyřduťtinové projekce tak, aby úhel mezi dopplerovským signálem a proudem regurgitace byl co nejmenší, optimálně se blížil nule (je možné zvolit i jiné projekce).

Maximální systolický gradient mezi pravou síní a pravou komorou velmi dobře koreluje s vrcholovou rychlostí **proudení trikuspidální regurgitace** (19). Pro odhad hodnoty systolického tlaku v plicnici se k hodnotě maximální rychlosti trikuspidální regurgitace připočítává hodnota odhadu tlaku v pravé síni (obr. 1). Podmínkou tohoto stanovení je vyloučení stenózy plicnice. Normální hodnoty systolického tlaku v plicnici nepřekračují u lidí mladších 40 let 35 mmHg, u starších 40 mmHg. Při používání této metodiky je nutné mít na paměti **vztah mezi trikuspidální regurgitací a plicní hypertenzí**. Bylo proká-



Obr. 1: Analýza kontinuální dopplerovské křivky trikuspidální regurgitace.



Obr. 2: Analýza křivky regurgitace chlopně plicnice.

záno, že u pacientů s plicní hypertenzí se celkem pravidelně setkáváme s různými stupni nedomykavosti trojčípé chlopně, a to od lehké až po velmi těžkou, které vznikají na podkladě geometrických změn pravé komory, popřípadě dilatace trikuspidálního anulu. Současně ale platí, že významnost trikuspidální regurgitace jako takové nekoreluje se stupněm plicní hypertenze (16), avšak snížení tlaku v plicnici je často provázeno zmenšením stupně trikuspidální i pulmonální regurgitace.

Pro **odhad středního a diastolického tlaku v plicnici** lze použít metody analýzy regurgitace chlopně plicnice (obr. 2), kdy vrcholový, respektive telediastolický gradient, relativně dobře koreluje se středním, resp. diastolickým tlakem v arteria pulmonalis (opět je nutné připočíst hodnotu odhadovaného tlaku v pravé síni) (1,16).

Pro **odhad tlaků v pravé síni** je možné použít několik postupů. Někteří užívají paušální hodnoty 5, resp. 10 mmHg (v závislosti na klinickém stavu pacienta, např. náplni krčních žil a podobně) (11). Zpřesnění lze dosáhnout jednoduchým změřením průměru dolní duté žíly a jeho ovlivnění vlivem respirace (tab. 2).

Pro úplnost je nutné jmenovat dnes již méně používané Dopplerovské ukazatele zvýšeného tlaku v plicním řečišti. Mezi ně patří analýza proudění v výtokovém traktu pravé komory srdeční. Pro přítomnost plicní hypertenze svědčí asymetrie dopplerovského záznamu proudění, zkrácení tzv. **akceleračního času pod 100 ms (ACT)**. Z dnešního pohledu tato metoda neobstojí pro ovlivnění řadou faktorů (správné umístění vzorkovacího objemu do výtokového traktu, přítomnost arytmií či vliv různé tepové frekvence aj.) (10).

Nověji se objevují v literatuře zprávy o určení hodnoty tlaků v plicním řečišti s použitím metodik tkáňové dopplerovské echokardiografie pohybu trikuspidálního anulu. Patří mezi ně např. hodnocení poměru parametrů diastolického plnění pravé komory  $E/E_a$ , tj. poměru vlny E zjištěné pulsním Dopplerovským měřením v ústí chlopně (E) a časné diastolické vlny trikuspidálního anulu ( $E_a$ ) při vyšetření pulsním tkáňovým Dopplerem. Výše tohoto poměru nad 6 indikuje s velkou pravděpodobností přítomnost plicní hypertenze (14).

Zajímavou otázkou je míra přesnosti echokardiografických měření ve vztahu k přímému měření tlaku v plicnici při katetrizaci (7,22). Nejvyšší stupeň shody byl prokázán mezi invazivně stanoveným systolickým tlakem v a. pulmonalis a výší regurgitačního jetu na trikuspidalis, kde se koeficient korelace pohybuje v rozmezí 0,77 až 0,95, v závislosti na vyšetřitelnosti pacientů a podle různých autorů. Odhad středního a diastolického tlaku v plicnici s použitím echokardiografie vykazuje nižší stupeň korelace. Zde je nut-

Tab. 2: Odhad tlaku v pravé síni.

Tlak v pravé síni (mmHg)	Respirační variace	Průměr dolní duté žíly (mm)
0-5	kolabuje	< 15
5-10	> 50 %	15-25
10-15	< 50 %	15-25
15-50	< 50 %	> 25
> 20	nekolabuje	> 25

né zmínit přesnost Dopplerovského měření akceleračního času proudění v plicnici. Poslední studie ukázaly, že pozitivní prediktivní hodnota – ACT < 90 ms identifikuje s 80 % přesností pacienty se středním tlakem v arteria pulmonalis nad 20 mmHg.

### Vliv chronické plicní hypertenze na strukturu a funkci pravostranných oddílů

#### Změny objemu a geometrie pravé komory

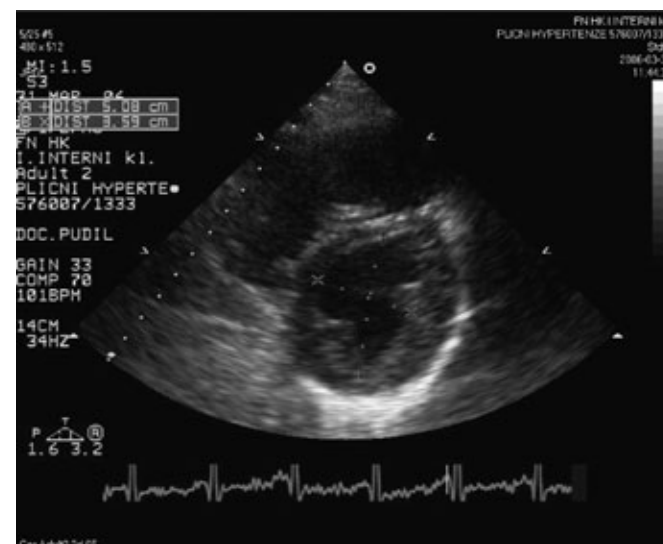
Dlouhodobé tlakové přetížení pravé komory při chronické plicní hypertenzi vede ke vzniku hypertrofie stěny pravé komory srdeční, následně dochází k dilataci pravé síně a komory, dilataci kmene plicnice, koronárního sinu a dolní duté žily.

Ke **stanovení objemu pravé komory** srdeční je možné použít upravené metodiky vycházející z určení objemu „elipsoidálního lasturového modelu“:  $V = 2/3 P/d$ , kde P je plocha dutiny pravé komory získané v apikální čtyřdutinové projekci a průměr d je získán z parasternální krátké osy (12). Normální indexovaný telediastolický objem pravé komory je  $78,9 \pm 19,7 \text{ ml/m}^2$  u mužů,  $60,8 \pm \text{ml/m}^2$  u žen, pro systolický objem jsou data  $39,5 \pm 15 \text{ ml/m}^2$ , resp.  $26,6 \pm 12,7 \text{ ml/m}^2$ . Pro výpočet objemu pravé komory existují i další způsoby:  $3/8\pi (RVA)^2/L$ , kde RVA je plocha pravé komory srdeční měřená z apikální čtyřdutinové projekce, L je délka pravé komory stanovená z téže projekce.

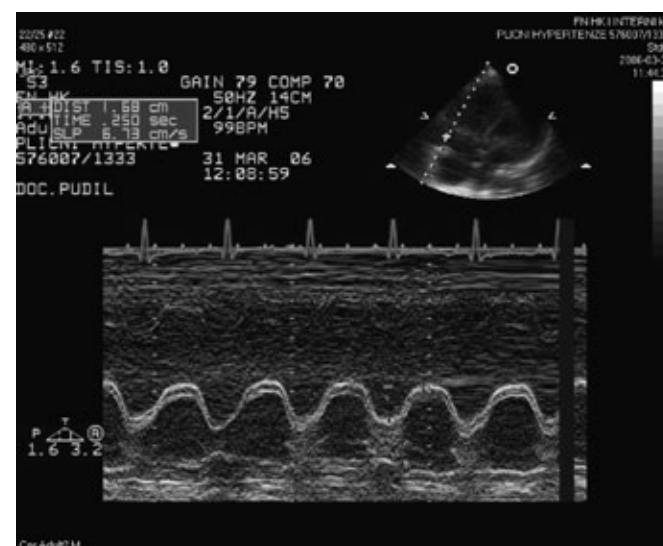
Stanovení objemů pravé komory se ukázalo být pro denní praxi málo přínosné, důvodem je zatížení mnoha chybami, které vyplývají z komplikovaného tvaru a rozdílné kontraktility částí pravé komory. Proto se v praxi jako vhodnější parametr velikosti pravé komory používá **stanovení telediastolické plochy pravé komory** (tzv. end-diastolická area, EDA) získaná z apikální čtyřdutinové projekce (norm. hodnota je  $10 \pm 0,4 \text{ cm}^2$ ). Ještě jednodušším je prosté určení telediastolického **rozměru pravé komory srdeční**, který hodnotíme v parasternální projekci na dlouhou osu M-způsobem ( $27,1 \pm 4,1 \text{ mm}$ ). Dalším cenným ukazatelem je poměr rozměrů pravé a levé komory, který by neměl být vyšší než 0,5 (v případě posuzování z apikální čtyřdutinové projekce je uváděna hranice 0,6). Tyto změny jsou provázeny často zbytnělou septomarginální křivkou (moderator band). Současně se mění geometrie pravé komory, kdy dochází k oploštění a deformaci mezikomorového septa (tzv. distorze interventrikulárního septa), v parasternální projekci na krátkou osu nabývá pravá komora charakteristického tvaru písmene D. Zde je možné stanovit **index excentricity** (poměr dvou na sebe kolmých průměrů levé komory). Za normálních okolností má levá komora v průběhu systoly i diastoly kruhový tvar a tento poměr je roven 1,0 (obr. 3). Stanovení tohoto poměru může být užitečné pro odlišení tlakového a objemového přetížení pravé komory. Pravá síň reaguje podobně jako pravá komora. Zvětšuje svůj objem a vyklenuje septum do dutiny levé síně. Plochu pravé síně lze stanovit nejčastěji manuálním obkreslením kontury pravé síně na konci diastoly z apikální dvoudutinové projekce (u zdravých lidí je udávána jako norma  $13 \pm 2,6 \text{ cm}^2$ ).

#### Změny funkce pravé komory

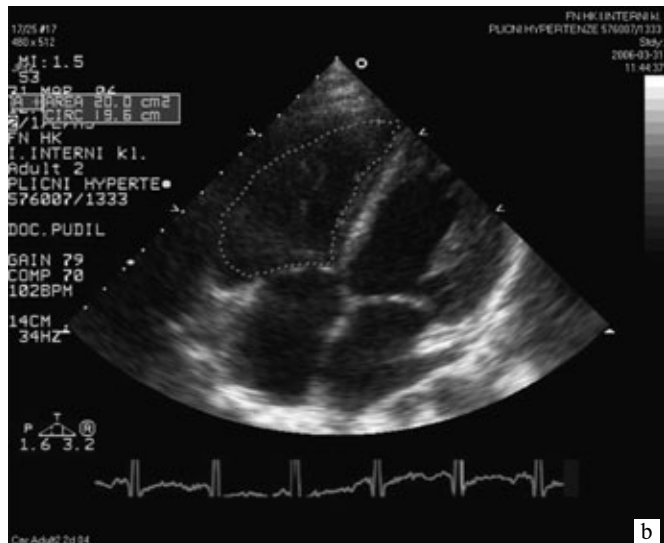
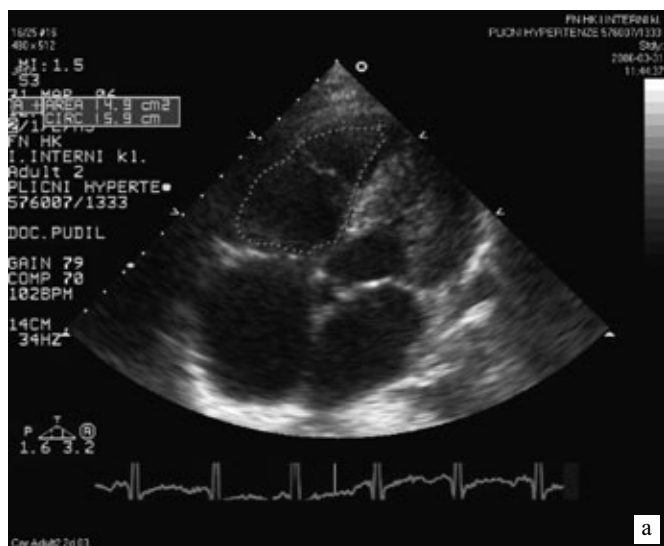
Chronická plicní hypertenze vede k poklesu diastolické a později systolické funkce pravé komory srdeční. Výpočet **ejekční frakce pravé komory** srdeční je pro každodenní



Obr. 3: Oploštění septa, stanovení indexu excentricity pravé komory.



Obr. 4: Měření amplitudy systolické exkurze roviny trikuspidálního anulu (TAPSE).



**Obr. 5a,b:** Stanovení frakční změny plochy pravé komory srdeční (FAC). Stanovení plochy pravé komory srdeční (a) na konci systoly (ESA), (b) na konci diastoly (EDA) - (b).  $FAC = (EDA - ESA) / EDA \times 100$ , norma  $46 \pm 7,1 \%$ .

praxi málo použitelný. K výpočtu je možné užití vzorce uvedeného výše, avšak tato metoda má řadu úskalí vyplývajících z komplikované geometrie pravé komory srdeční. Za normální rozmezí ejekční frakce jsou považovány hodnoty 43–65 %, za patologické jsou považovány hodnoty EF pravé komory pod 40 % u mužů a 45 % u žen. Vzhledem k tomu, že stanovení ejekční frakce je pro klinickou každodenní praxi poměrně komplikované a může být zatíženo řadou chyb, pro rychlé určení **systolické dysfunkce pravé komory srdeční** je možné užit jednoduchších metodik. Jednou z nich je **měření amplitudy systolické exkurze roviny trikuspidálního anulu** (tzv. tricuspid annular systolic plane excursion, TAPSE, M-mode, apikální čtyřřaditová projekce, norma nad 20 mm, systolická dysfunkce při TAPSE pod 15 mm/s, obr. 4) (15,20). Ze stejné projekce lze získat hodnoty systolické rychlosti laterální části prstence trikuspidální chlopně při tkáňovém pulsně dopplerovském vyšetření ( $TV_{lat}$ ), jejichž pokles velmi dobře koreluje s výší ejekční frakce pravé komory ( $TV_{lat} < 12$  cm/s odpovídá EF pod 55 %,  $TV_{lat} < 9$  cm/s odpovídá snížení EF pravé komory pod 30 %).

Ze stejné projekce lze **odečíst frakční změnu plochy pravé komory** (podíl telediastolické a telesystolické plochy pravé komory dělený telediastolickou plochou, obr. 5a,b). Za normu je považována hodnota nad 40–45 %.

Dopplerovská echokardiografie nabízí další parametry. Patří mezi ně rychlost vstupu tlaku v pravé komoře v časně systole (**pozitivní dp/dt**) stanovené z křivky kontinuálního dopplerovského zobrazení průtoku trikuspidální chlopní.

Posuzování **diastolické funkce pravé komory** vychází z několika metod, mezi které patří analýza dopplerovských charakteristik transtrikuspidálního průtoku, které lze kombinovat s hodnocením průtoku v jaterních žilách, nově se přidávají analýzy pohybů trikuspidálního prstence a metody tkáňové dopplerovské echokardiografie. Hodnocení diastolické funkce pomocí **analýzy transtrikuspidálního průtoku** je významně ovlivněno respirační variabilitou, je nutné je provádět za standardizovaných podmínek (klidné end-expirium). Tlakové přetížení při plicní hypertenzi vede ke snížení poměru E/A pod 1, prodloužení deceleračního času vlny E, popřípadě obrazu restriktivního plnění pravé komory. Toto hodnocení je významně ovlivněno mnoha faktory (především předtížení a dotížení pravé a levé komory), proto někteří navrhuji kombinovat toto vyšetření s **analýzou průtoku v jaterních žilách** (snížování diastolické funkce je provázáno nejprve zvýšením poměru systolické vlny S a diastolické vlny D, následně se prodlužuje trvání diastolické vlny A a obrací se poměr S/D. Avšak i toto hodnocení je ovlivněno výše uvedenými faktory.

Mezi novější způsoby hodnocení diastolické funkce pravé komory patří metodiky tkáňové dopplerovské echokardiografie. Ukazuje se, že s výší tlaku v arteria pulmonalis velmi dobře koreluje některé parametry tkáňové pulsní echokardiografie, například délka izovolumické relaxační periody.

### Echokardiografie v diferenciální diagnostice příčin plicní hypertenze

Jedním z hlavních úkolů echokardiografie u nemocných s plicní hypertenzí je posouzení příčin plicní hypertenze. Echokardiografie je schopna celkem spolehlivě

posoudit patologické stavy vycházející z postižení levostranných srdečních oddílů (onemocnění myokardu síně a komor, levostranných srdečních chlopní) či přítomnost zkratové vady (mnohdy je nutné podrobnější transezofageální vyšetření k vyloučení mezisíňové komunikace). Navíc informace o funkci levé komory je velmi cenná i pro pacienta s plicní hypertenzí. Avšak současná echokardiografie nedokáže spolehlivě odlišit dvě z častějších příčin plicní hypertenze: plicní arteriální hypertenzi (familiární či při jiných onemocněních) a plicní hypertenzi při trombembolické nemoci.

Je nutné se zmínit i o limitacích echokardiografických vyšetření, které jsou dány několika faktory. Základním předpokladem je kvalitní přístrojové vybavení, zkušenost vyšetřujícího a především vyšetřitelnost pacienta. Ta může být snížena u nemocných trpících nejenom obezitou, ale i některými plicními onemocněními (například emfyzém a podobně). V těchto případech může být echokardiografická diagnostika plicní hypertenze velmi obtížná. Je zde nutné vyjít z hodnocení celkového klinického obrazu a v případě nejasností včas indikovat jiná, například invazivní vyšetření.

### Závěr

V návaznosti na Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze České kardiologické společnosti se v současnosti vytváří síť center specializovaných na diagnostiku a léčbu těchto nemocných. Na ně navazuje síť echokardiografických laboratoří, jejichž personál byl proškolen v diagnostice plicní hypertenze. Vzhledem k tomu, že se doposud většina nemocných dostává do specializovaného centra až s pokročilými formami plicní hypertenze a jejich terapie je podstatně méně efektivní, je na místě především včasná diagnostika plicní hypertenze již při minimálních klinických symptomech, současně je na místě také screening vybraných rizikových skupin onemocnění.

Výše uvedený přehled pouze nastiňuje některé možnosti echokardiografie v diagnostice plicní hypertenze. Ukazuje, že echokardiografie je pevnou součástí diagnostického algoritmu pro diagnostiku a terapii plicní hypertenze.

*Vznik publikace byl podpořen prostředky z výzkumného záměru číslo MSM 0021620817 a MZO 00179906.*

### Literatura

1. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735–740.
2. Brecker SJ, Gibbs JS, Fox KM, et al. Comparison of Doppler derived haemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1994; 72:384–389.
3. Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:970–977.
4. Daniels LB, Krummen DE, Blanchard DG. Echocardiography in pulmonary vascular disease. *Cardiol Clin* 2004, 22: 383–399.
5. Denton CP, Caires JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:239–243.

6. Fyfe DA, Currie PJ, Seward JB et al. Continuous-wave Doppler determination of the pressure gradient across pulmonary artery bands: hemodynamic correlation in 20 patients. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:744–50.
7. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–2278.
8. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. A French Nationwide Prospective Multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792–3800.
9. Jansa P., Ascherman M, Riedel M, Pafko P, Susa Z. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR. Praha: Česká kardiologická společnost, 2005: 20.
10. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor cor pulmonale. *Chest* 1997, 111: 209–217.
11. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990, 66: 493–496.
12. Kovalová S, Nečas J, Vespalec J. What is a normal right ventricle? *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 293–297.
13. Lindqvist, P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, Ozolins C, Rantapa-Dahlqvist S, Waldenström A, Kazzam E. Disturbed Right Ventricular Diastolic Function in Patients With Systemic Sclerosis: A Doppler Tissue Imaging Study. *Chest* 2005; 128:755–763.
14. Meluzin J, Špinarová L, Bakala J et al. Pulsed doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion a new, rapid and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001, 22: 340–348.
15. Miller D, Farah MG, Liner et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiography* 2004, 17:443–447.
16. Paleček T, Linhart A, Dambrauskaitė V. Echokardiografie a plicní vaskulární hypertenze. *Kardioforum* 2005; 3:11–19.
17. Quillan BM, Picard MH, Leavitt M et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2002, 104: 2797–2802.
18. Riedel M. Choroby plicního oběhu. Praha: Galén, 2004:195.
19. Shapira Y, Porter A, Wurzel M et al. Evaluation of tricuspid regurgitation: echocardiographic an clinical correlation. *J Am Soc Echocardiogr* 1998, 11: 652–659.
20. Tuller D, Steiner M, Wahl A, Kabok M, Seiler C. Systolic right ventricular function assessment by pulsed wave tissue Doppler imaging of the tricuspid annulus. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 461–468.
21. Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. *Eur Heart J* 1991; 12: 103–111.
22. Williams M, Das C, Handler C, Akram M, Davar J, Denton C. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2005; 92: 926–32.

**doc. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové,  
1. interní klinika,  
Sokolská 581,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: pudilradek@yahoo.com**



## SOUČASNÝ VÝSKYT BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU A CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCI JE V KLINICKÉ PRAXI ČÁSTÝM JEVEM

Bronchiální astma je charakterizováno klasickou klinickou anamnézou záchvatovité dušnosti, typickým fyzikálním nálezem bronchiální obstrukce, reverzibilním omezením vzdušného proudu a vysokým stupněm bronchiální hyperreaktivity. Naproti tomu chronická obstrukční plicní nemoc se vyznačuje anamnézou kouření, nepřítomností bronchiální hyperreaktivity a chyběním reverzibility bronchiální obstrukce. V klinické praxi se však lze setkat s nemocnými, kteří mají některé charakteristiky obou nemocí, které je nutno klasifikovat jako smíšenou obstrukční bronchiální nemoc. Takové pacienty je nutné opakovaně posuzovat co do intenzity projevů té které nemoci a dle toho uzpůsobit terapii.

Pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí a astmatickým fenotypem profitují z časného zahájení léčby inhalačními kortikoidy, i když jejich FEV1 je nižší než 50 %. Podobně účinné může být vyhýbání se alergenům. Astmatičtí pacienti s fenotypem chronické obstrukční plicní nemoci mohou mít užitek ze současné léčby anticholinergiky a rehabilitace dýchání.

Takto probíhající smíšené onemocnění nemá být označováno dříve užívaným termínem „Chronická astmoidní bronchitida“, ale jako koexistence bronchiálního astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci a tak vykazováno pro statistické hodnocení.

Karos P et al. Kombination von Asthma und COPD – Häufiger als man denkt? Pneumologie 2006, 60, 366–372.

*prof. MUDr. Bohuslav Král, CSc.*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2006;51(4):293–298

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

## PROTILÁTKY PROTI TYREOGLOBULINU A TYREOPEROXIDÁZE U PACIENTŮ S REV MATOIDNÍ ARTRITIDOU SE ZAMĚŘENÍM NA PACIENTY LÉČENÉ BIOLOGICKOU LÉČBOU

*Tomáš Soukup<sup>1</sup>, Lubica Cibičková<sup>1</sup>, Marcela Drahošová<sup>2</sup>, Jan Tomš<sup>1</sup>,  
Petr Bradna<sup>1</sup>, Zbyněk Hrnčíř<sup>1</sup>*

Univerzity Karlovy v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: 2. interní klinika<sup>1</sup>, Ústav klinické imunologie a alergologie<sup>2</sup>

**Summary: Antibodies against thyroglobulin and thyroperoxidase in the patients with rheumatoid arthritis (a special focus on the patients treated with TNF alpha blockers).**

Antibodies against thyroglobulin (anti-TG) and thyroperoxidase (anti-TPO) are associated with autoimmune diseases of thyroid gland. The authors were finding a frequency of these antibodies in the patients with rheumatoid arthritis (RA), i.e. a disease with organ nonspecific autoimmunity. The higher frequency of these autoantibodies was not proven in our cohort of RA patients, the difference from control group did not reach a statistical significance. It is interesting to note, that RA patients treated with TNF alpha blockers had their anti-TG and anti-TPO below detectable levels.

---

**Key words:** Rheumatoid arthritis; Antibodies against thyroglobulin and thyroperoxidase

---

**Souhrn:** Protílátky proti tyreoglobulinu (anti-TG) a proti tyreoperoxidáze (anti-TPO) jsou nalézány v séru při autoimunitním postižení štítné žlázy. Autoři zjišťovali frekvenci těchto protílátek u pacientů s revmatoidní artritidou (RA), tj. u onemocnění s orgánově nespecifickou, systémovou autoimunitou. Nenalezli jsme vyšší výskyt těchto protílátek u pacientů s RA, nález je bez statistické významnosti v porovnání s kontrolní skupinou. Pozoruhodným zjištěním je nepřítomnost anti-TG a anti-TPO u pacientů s RA léčených TNF alfa blokátory.

## Úvod

Před 40 lety byl poprvé prokázán imunologický základ některých tyreoiditid. Podarilo se zjistit, že postižení autoimunitním zánětem je jednou z hlavních příčin dysfunkce většiny endokrinních orgánů. Patologická autoimunita hraje také hlavní roli v etiopatogenezi systémových autoimunitních nemocí pojiva, označovaných podle obecně přijaté nomenklatury a klasifikace jako difúzní nemoci pojiva (DNP). Jejím příkladem je revmatoidní artritida. Pátrá se po možných společných mechanizmech orgánově specifické a systémové autoimunity a jejich prolínání/překrývání.

DNP byly dosud zkoumány ve vztahu ke štítné žláze zejména v těchto dvou směrech: z hlediska prevalence abnormalit tyreoidálních funkcí a se zaměřením na frekvenci autoprotilátek proti epitopům tyreoidálních antigenů, tj. jako autoprotilátky proti tyreoglobulinu (anti-TG) a tyreoperoxidáze (anti-TPO). Většina prací dokládá zvýšení frekvence anti-TPO a anti-TG u RA (1,8,11,14).

Tumor necrosis factor alfa (TNF alfa) se uplatňuje v patogenezi RA, Hashimotovy tyreoiditidy a jiných nemocí. V posledních letech se u RA používá biologická léčba anti TNF alfa ve formě monoklonálních protilátek anti TNF alfa nebo solubilního TNF alfa receptoru. Biologická léčba anti TNF alfa používaná v terapii RA je schopna tlumit závažný proces u RA. Snižuje sérové hladiny CRP, což je podle Gershova a Pisetskeho způsobeno zásahem do mechanismu apoptózy (6,12). Na druhou stranu může léčba anti TNF alfa indukovat tvorbu některých autoprotilátek, jako např. „total“ ANA a alespoň přechodně tvorbu anti dsDNA, aCL třídy IgM i IgG (10). Naší pozornost upoutává vliv této léčby u pacientů s RA na produkci orgánově namířených autoprotilátek, jako jsou anti-TG a anti-TPO.

Cílem průřezové monocetrické studie je zjistit frekvenci anti-TG, anti-TPO u RA, včetně podskupiny RA s indikací k biologické léčbě.

## Materiál a metody

Zkoumanou sestavou je 109 nemocných s RA splňujících diagnostická kritéria RA/ACR (ARA 1987) (2). Ve skupině RA je 25 mužů (22,9 %). Podskupinou hodnocené sestavy RA je 17 nemocných léčených anti TNF alfa léčbou, z toho je 6 mužů (35,3 %). Do této podskupiny byli zařazeni pacienti s vysokou aktivitou RA charakterizovanou DAS28 skóre vyšším než 5,1, u nichž „selhala“ léčba alespoň dvěma chorobu modifikujícími léky v dostatečné dávce, z nichž jedním byl methotrexát. Délka léčby v době odběru anti-TG, anti-TPO, TSH byla od šesti měsíců do 2 let. Věkový průměr této podskupiny je 46,4 roků, věkové rozmezí 26–80 let.

Do kontrolní skupiny  $KS_{RA}$  byli zařazeni pacienti v pořadí, ve kterém navštívili denní provoz ambulance. Tak byla zajištěna náhodnost výběru. Vylučujícím kritériem pro zařazení do kontrolní skupiny byla přítomnost onemocnění se vztahem k autoimunitě podle výčtu Feltkampa (5), přičemž vylučujícím kritériem nebylo autoimunitní onemocnění štítné žlázy.

**Tab. 1:** Porovnání skupiny pacientů s RA s kontrolní skupinou.

	n	věkový průměr±SD	věkové rozmezí	muži (n,%)	porovnání dle pohlaví $p_p$	medián věku	porovnání dle věku $p_v$
RA	109	59,3±13,7	19–84	25 (22,9)	0,837	60	0,1
$KS_{RA}$	45	54,9±12,1	33–78	11 (24,4)	0,837	56	0,1

Vyšetření sérové hladiny anti-TG a anti-TPO bylo provedeno u všech hodnocených skupin enzymoimunoanalýzou (ELISA). Stanovení v U/ml proběhlo na sítích Anti-Thyreoglobulin, Hycor (USA) a Anti-Thyroid-Peroxidase, Hycor (USA). Fyziologická rozmezí byla hodnocena podle doporučení výrobce: anti-TPO 0–50 U/ml, anti-TG 0–325 U/ml. Vyšetření prováděla laboratoř Ústavu klinické imunologie a alergologie FN Hradec Králové. Výsledky byly hodnoceny jako pozitivní/negativní podle daných referenčních mezí. Současně bylo imunoradiometrickou metodou stanoveno TSH metodou 3. generace. Test využívá tzv. „sandwichové“ metody s použitím myších monoklonálních protilátek proti dvěma různým epitopům TSH. Bylo provedeno na sítích TSH IRMA (Immunotech, ČR). Vyšetřující laboratoř bylo Oddělení nukleární medicíny FN Hradec Králové, která uvádí fyziologické rozmezí mezi 0,15–5,00 mIU/l. Statistické zhodnocení se provedlo pomocí Fisherova testu na hladině statistické významnosti p.

## Výsledky

V porovnání RA s  $KS_{RA}$  byla u hodnoceného RA souboru nalezena zvýšená frekvence anti-TG a anti-TPO, avšak bez statisticky významných rozdílů (tab. 2).

Při porovnání podskupiny RA léčených anti TNF alfa léčbou a podskupiny RA bez této léčby nebyla zjištěna přítomnost anti-TPO ani anti-TG u nemocných s touto léčbou (tab. 3).

Nepřítomnost anti-TPO ( $p=0,03$ ) a alespoň jedné z autoprotilátek nebo obou anti-TG, anti-TPO ( $p=0,02$ ) jsou statisticky významně spjaté s léčbou anti TNF alfa. Při porovnání podskupiny RA léčených anti TNF alfa léčbou a podskupiny RA léčených jinými léky nebyly shledány rozdíly ve frekvenci abnormálních hodnot TSH (tab. 4).

**Tab. 2:** Porovnání frekvence anti-TG a anti-TPO u RA a  $KS_{RA}$ .

	(n)	anti-TG+		anti-TPO+		anti-TG+ a anti-TPO+		anti-TG+ nebo anti-TPO+ nebo anti-TG+ a anti-TPO+	
		n	%	n	%	n	%	n	%
RA	(109)	12	11	18	16,5	8	7,3	22	20,2
$KS_{RA}$	(45)	4	8,8	7	15,6	4	8,8	7	15,6
p		0,78		1,10		0,75		0,65	

**Tab. 3:** Vztah léčby anti TNF alfa a frekvence anti-TG, anti-TPO u RA.

	anti-TG+		anti-TPO+		anti-TG+ a anti-TPO+		anti-TG+ nebo anti-TPO+ nebo anti-TG+ a anti-TPO+	
	(n)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	
anti TNF alfa+	(17)	0	0	0	0	0	0	
anti TNF alfa -	(92)	12 13,0	18 19,6	8 8,7	22 23,9			
p		0,11	0,07	0,20	0,02			

+ lék podáván, - lék nepodáván

**Tab. 4:** Vztah léčby anti TNF alfa a frekvence abnormálních hodnot TSH.

	(n)	↓ TSH		normální TSH		↑ TSH	
		n %	n %	n %	n %		
anti TNF alfa+	(17)	1 5,9	14 82,4	2 11,8			
anti TNF alfa -	(92)	8 8,7	73 79,3	11 12,0			
p	1,0	0,57	0,34	0,67			

+ lék podáván, - lék nepodáván

## Diskuze

Anti-TPO jsou nalézány přibližně u 10–21 % nemocných RA, anti-TG okolo 10 % (1,8,11,14) (tab. 5). Takové jsou přibližně i nálezy v této práci, nicméně porovnání výsledků s  $KS_{RA}$  neprokazuje statisticky významné rozdíly (tab. 2). Absence zvýšené frekvence anti-TG a anti-TPO není vysvětlitelná redukcí tvorby autoprotilátek karbimazolom, žádný z tohoto subsetu nemocných antityroidální léky neuzíval.

Dále je nutno vzít v úvahu možné ovlivnění produkce autoprotilátek léky používanými k terapii RA. Glukokortikoidy způsobují supresi sekrece tyreostimulačního hormonu (TSH) (4). Ukončení dlouhodobé léčby glukokortikoidy může vést k rozvoji autoimunitní tyreoiditidy (AT) (3).

V posledních letech je s úspěchem používána u pacientů s RA biologická terapie, která je namířena proti TNF alfa. TNF alfa je klíčovým cytokinem Th1 zánětlivé odpovědi, která je součástí kaskády zánětu probíhajícího u RA, ale i autoimunitního postižení štítné žlázy typu Hashimotovy tyreoiditidy. Teoretické poznatky jsou však doposud rozporuplné. Podle některých autorů (9) nebývají u nemocných s AT zvýšené sérové hladiny TNF alfa ani jeho tkáňové koncentrace. Jiní autoři nalézají u HT zvýšenou sérovou hladinu TNF alfa a klesající koncentrace při tyreostatické a substituční léčbě (7).

Je známo, že při anti TNF alfa terapii může docházet k indukci autoprotilátek (např. antinukleárního faktoru), jejichž mechanismus není zatím plně objasněn. Zajímalo nás,

**Tab. 5:** Porovnání prací týkajících se zjištění frekvence anti-TG a anti-TPO autoprotilátek u RA v porovnání s výsledky ve vlastní sestavě. Celkový počet pacientů s autoprotilátkami je v sloupci označeném anti-TG nebo anti-TPO.

Reference	n	anti-TG (%)	anti-TPO (%)	anti-TG (%) a anti-TPO	region
Publikovaná práce	109	12 (11 %)	18 (16,5 %)	8 (7,3 %)	VČ
Magnus 1995 (8)	100	11 (11 %)	17 (17 %)	11 (11 %)	S. Norsko
p		1,0	1,0	0,471	
Paulus 2002 (11)	48	3 (6,25 %)	10 (21 %)		Kalifornie
p		0,556	0,51		
Silman 1989 (14)	58	7 (12,1 %)	6 (10,3 %)		UK London
p		1,0	0,36		
Andonopoulos 1996 (1)	101		13 (12,9 %)		Řecko
p			0,56		

VČ - východní Čechy, S Norsko - severní Norsko

jaký vztah má léčba anti TNF alfa k produkci anti-TG a anti-TPO. V sestavě 17 nemocných s RA léčených minimálně 6 měsíců anti TNF alfa nebyla v této práci nalezena anti-TG a anti-TPO ani u jednoho pacienta, což v případě výskytu alespoň jedné z autoprotilátek anti-TPO/ anti-TG je statisticky významný rozdíl ( $p=0,02$ ) (tab. 3). Lze předpokládat, že po dalším rozšíření souboru RA léčených anti TNF alfa by rozdíly nabyly statistické významnosti také u frekvence anti-TG a anti-TPO samotných. Nálezy tedy svědčí pro vliv léčby anti TNF alfa na redukcii produkce anti-TG, anti-TPO. Přestože se lze domnívat, že anti TNF alfa léčba tlumí autoimunitní zánětlivý proces ve štítné žláze, nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi sérovými hladinami TSH u RA léčených a neléčených anti TNF alfa terapií (tab. 4). Otázkou tedy zůstává, jestli anti TNF alfa nezasahuje pouze do regulace produkce anti-TG, anti-TPO.

K dalšímu zhodnocení vlivu anti TNF alfa terapie na produkci námi sledovaných autoprotilátek je třeba dalších longitudinálních studií, které by sledovaly výskyt protilátek před zahájením a v průběhu biologické léčby.

## Literatura

- Andonopoulos AP, Siamci V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis AG. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clin Rheumatol* 1996;15:599–603.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315.

3. Colao A, Pivonello R, Faggiano A, Filippella M, Ferone D, Di Somma C, Cerbone G, Marzullo P, Fenzi G, Lombardi G. Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 2000;53:13-9.
4. Dillmann WH. The Thyroid. In: Bennet JC, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W B Saunders Comp, 1996:1220-21.
5. Feltkamp TEW. The Mystery of Autoimmune Diseases. In: Shoenfeld Y. Decade of Autoimmunity. Amsterdam: Elsevier, 1999: 1-5.
6. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000;192:1353-64.
7. Jiskra J, Limanová Z, Rosická M, et al. Sérové hladiny TNF-alfa u pacientů s autoimunitními thyreopatiemi. *Diab Metab Endokrin Vyz* 2001;4 (suppl):50.
8. Magnus JH, Birketvedt T, Haga HJ. A Prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24(3):180-2.
9. Mašek Z, Astl J, Dušková J, et al. Plazmatické a tkáňové koncentrace cytokinů a adhezivních molekul u pacientů před strumectomií. *Vnitř Lek* 1996;42:747-50.
10. Pallavicini BF, Alpini C, Caporali R, Avale S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Thr* 2004;6:264-72.
11. Paulus HE, Wiesner J, Bulpitt KJ, et al. Autoantibodies in Early Seropositive Rheumatoid Arthritis, Before and During Disease Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *J Rheumatol* 2002;29:2513-20.
12. Pisetsky DS. Tumor necrosis factor alpha blockers and the induction of anti-DNA autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:2381-2.
13. Shiroky JB, Cohen M, Ballachev ML, et al. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1993;52(6):454-6.
14. Silman AJ, Kolier WER, Bubel MA. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. *Br J Rheumatol* 1989;28:18-21.

*MUDr. Tomáš Soukup, Ph.D.,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové,  
2. interní klinika, oddělení E,  
Sokolská 581,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: soukup@fnhk.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2006;51(4):299-311

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

## ZUBNÍ KAZ U HISTORICKÝCH OBYVATEL BROUMOVA

*Blanka Pospíšilová, Olga Procházková*

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

### Summary: Dental caries in the historical inhabitants of Broumov (Czech Republic).

Dental caries – one of the most prevalent diseases affecting the human body – has accompanied a man from Paleolithic times up to now. It affects both sexes and every age group in all parts of the world. In the paper, the incidence of dental caries in the collection of 739 dry skulls of adults (n = 643) and/or children (n = 96) from the pertaining “Broumov Ossuary” (13<sup>th</sup>-18<sup>th</sup> century) is reported. In the historical populations of Broumov, dental caries was diagnosed in 79,63 % (n = 512) of adults and in 21,88 % (n = 21) of children.

---

**Key words:** Dental caries; Paleopathology

---

**Souhrn:** Zubní kaz – jedna z nejčastějších nemocí postihujících lidské tělo – doprovází člověka od paleolitu po současnost. Postihuje obě pohlaví a všechny věkové skupiny ve všech částech světa. Předkládaná práce se zabývá výskytem zubního kazu v souboru 739 lebek dospělých jedinců (n = 643) a dětí (n = 96), který pochází ze zrušené „Broumovské kostnice“ (13.-18. století). U historických populací Broumova byl zubní kaz diagnostikován u 79,63 % (n = 512) dospělých jedinců a 21,88 % (n = 21) dětí.

### Úvod

Zubní kaz je multifaktoriální, destruktivní a progredující patologický proces charakterizovaný fokální demineralizací tvrdých tkání zubu, který ve svém konečném důsledku vede ke ztrátě zubu (9). V etiopatogenezi zubního kazu hraje významnou roli – vedle rasových a genetických dispozic – složení potravy, úroveň zubní hygieny, přítomnost kariogenních bakterií v dutině ústní a u moderního člověka i kvalita poskytované stomatologické péče. Ke vzniku zubního kazu predisponují vývojové defekty emailu a cementu, stejně jako vyšší stupně abraze zubů (4,17,22,38,41). Epidemiologické studie

dosvědčují významný vztah mezi výskytem zubního kazu a socioekonomickou stratifikací společnosti (8,17). V rámci komplexního paleostomatologického hodnocení stavu chrupu na lebkách broumovské sbírky (32) byla významná pozornost věnována právě výskytu zubnímu kazu.

## Materiál a metodika

Materiál tvořil kraniologický soubor ze zrušené kostnice při kostele sv. Petra a Pavla v Broumově, která sloužila k ukládání kostí z přilehlého hřbitova od 13. do 18. století. Celkem bylo vyšetřeno 739 lebek, z toho 643 lebek dospělých jedinců a 96 lebek jedinců nedospělých. V souboru lebek dospělých patřilo 321 lebek mužům, 244 ženám a 78 bylo klasifikováno jako lebky alofycké, u nichž nebylo možno pohlaví pro nevýrazné pohlavní charakteristiky určit. Kategorii adultus (20.–40. rok věku) reprezentovalo 166 lebek mužů, 173 lebek žen a 47 lebek alofyckých, kategorii matusus (40.–60. rok věku) 141 lebek mužů, 56 lebek žen a 27 lebek alofyckých a kategorii senilis (nad 60 let věku) 14 lebek mužů, 15 lebek žen a 4 lebky alofycké. V souboru lebek nedospělých jedinců bylo 23 lebek zařazeno do kategorie infans I (do prořezání  $M_1$ , 5.–6. rok věku), 56 lebek do kategorie infans II (do prořezání  $M_2$ , 14.–15. rok věku) a 17 lebek do kategorie juvenis (do zániku synchondrosis sphenoccipitalis v 18.–20. roce věku). Vyšetření bylo provedeno pouze u zubů maxilárního oblouku, poněvadž k žádné z lebek nebylo možno přiřadit korespondující mandibulu (materiál z osária). Zubní kaz byl vyhledáván makroskopicky podrobnou inspekcí, suspektní nálezy byly ověřeny zubní sondou. Pozitivní nálezy byly detailně zaprotokolovány a část z nich fotograficky zdokumentována. Při paleostomatologickém hodnocení souboru dospělých jedinců bylo respektováno pravidlo, že v kosterním materiálu jsou jako zuby kazivě hodnoceny nejen zachovalé kariézní zuby, ale také zuby intravitálně ztracené. U lebek dětí, kde probíhala v době smrti výměna dentice, nebylo možno odlišit nálezy prázdných alveolů po zubech ztracených v rámci fyziologické výměny zubů od případných intravitálních ztrát dočasných zubů v důsledku kazu. Z tohoto důvodu byly u lebek nedospělých jedinců jako pozitivní hodnoceny pouze nálezy zubů kazivých.

Pro hodnocení incidence zubního kazu v souboru lebek dospělých jedinců byla použita standardní paleostomatologická kritéria (6,23):

- Frekvence kazu (CF): U lebek dospělých jedinců definována jako procentuální zastoupení lebek s kazy a/nebo intravitálními ztrátami zubů, u lebek nedospělých jedinců pouze jako procentuální zastoupení lebek s nalezenými kazy.
- Procentuální zastoupení kariézních zubů z celkového počtu přítomných zubů.
- Procentuální zastoupení intravitálně ztracených zubů z celkového počtu prázdných alveolů (z výše uvedených důvodů hodnocena jenom v souboru lebek dospělých jedinců).
- Intenzita kazu (CI): Hodnocena opět pouze v souboru dospělých jedinců, a to jako procentuální zastoupení kazivých zubů a intravitálních ztrát (z celkového počtu zachovaných zubů a prázdných alveolů).
- Topická kategorizace kazů: použito dělení na kazy korunky, krčku a kořene; kazy korunky byly dále děleny na kazy fisurální (v reliéfních rýhách žvýkací plochy laterál-

ních zubů), okluzní (na okluzní ploše laterálních zubů) a aproximální (na meziodistálních plochách, kterými se sousední zuby dotýkají). Pro rozsáhlé kazy s destrucí většiny korunky byla zřízena pracovní kategorie „zubní torzo“.

- Určení pořadí kazivosti zubů: U dospělých jedinců byly jako zuby kazivě klasifikovány zuby s nálezem kazu i intravitálně ztracené zuby, u dětí pouze zuby s kazem.

## Výsledky

### Výskyt zubního kazu v souboru lebek nedospělých jedinců (obr. 1, 2)

Na žádné z lebek nedospělých jedinců nebyla zaznamenána intravitální ztráta trvalého zubu. V době smrti probíhala u části dětí kategorie infans I a II fyziologická výměna dentice.

CF:

Z 96 hodnocených lebek byl zubní kaz přítomen u 21,88 % lebek (n = 21), v kategorii infans I u 21,74 % lebek (n = 5), v kategorii infans II u 23,21 % lebek (n = 12) a v kategorii juvenis u 17,65 % lebek (n = 3).

Procento kariézních zubů:

Mezi persistujícími zuby (n = 393) bylo nalezeno 6,36 % (n = 25) kariézních zubů, a to v kategorii infans I 7,79 % (n = 6), v kategorii infans II 6,96 % (n = 16) a v kategorii juvenis 3,49 % (n = 3).

Topika kazů:

Z 25 nalezených kazů postihlo 96 % kazů korunky (n = 24) a 4 % (n = 1) kořeny zubů. Většina diagnostikovaných kazů (72 %, n = 18) patřila do kategorie aproximálních kazů korunky, 12 % kazů (n = 3) bylo zařazeno do kategorie fisurálních kazů korunky a rovněž ve 12 % (n = 3) se jednalo o kazy s rozsáhlou devastací korunek dočasných zubů - „zubní torza“.

Pořadí kazivosti zubů:

Kazy byly nalezeny výhradně u molárů, a to u obou dočasných stoliček a první stálé stoličky. Zbývající perzistující zuby obou dentací byly prosty kazu. V celém souboru lebek nedospělých jedinců byl z 25 kariézních zubů nejkazivějším zubem první dočasný molár (52 %, n = 13), následován druhým dočasným molárem (28 %, n = 7) a prvním stálým molárem (20 %, n = 5). V kategoriích infans I a infans II byl z celkového počtu 22 zubů s kazem nejčastěji postižen opět první dočasný molár (59,09 %, n = 13), následován druhým dočasným molárem (31,82 %, n = 7) a prvním trvalým molárem (9,09 %, n = 2). V kategorii juvenis byla kazivým zubem výhradně první trvalá stolička (100 %, n = 3).

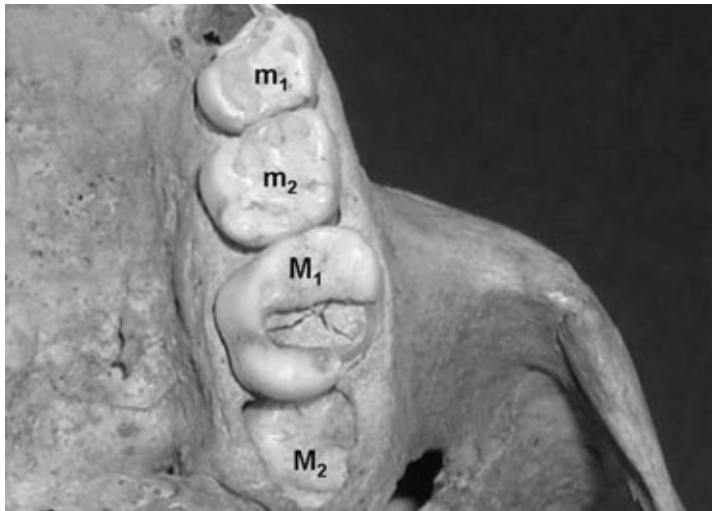
### Výskyt zubního kazu v souboru lebek dospělých jedinců (obr. 3–7)

CF:

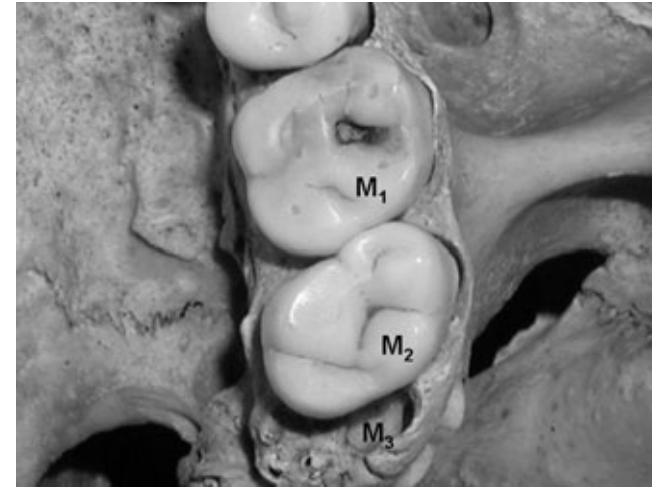
Dosahuje v celém souboru hodnoty 79,63 % (n = 512): u lebek mužů 86,92 % (n = 279), u lebek žen 70,08 % (n = 171) a u lebek s neurčeným pohlavím 79,49 % (n = 62). Pohlavní diference v hodnotě CF vykazuje statistickou významnost  $/P(t_p = 4,8) < 0,01/$ . V jednotlivých věkových kategoriích jsou hodnoty CF následující: kategorie adultus - muži 78,92 % (n = 131), ženy 60,12 % (n = 104), alofycké lebky 76,60 % (n = 36); kategorie



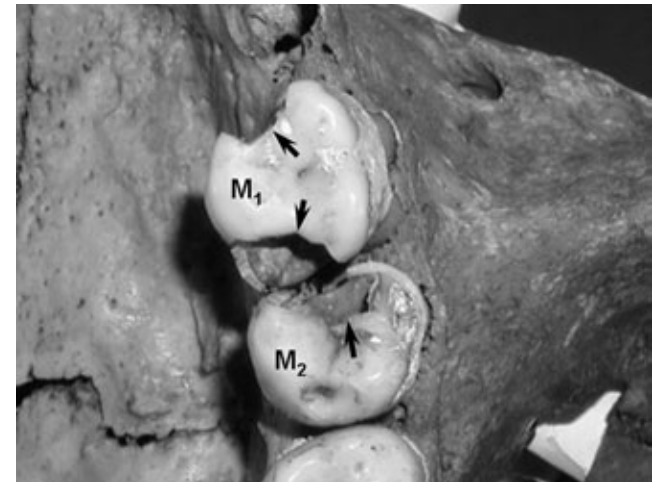
**Obr. 1:** Aproximální kaz na meziální ploše korunky prvního pravého dočasného moláru. Dítě - infans II, smíšená dentice.



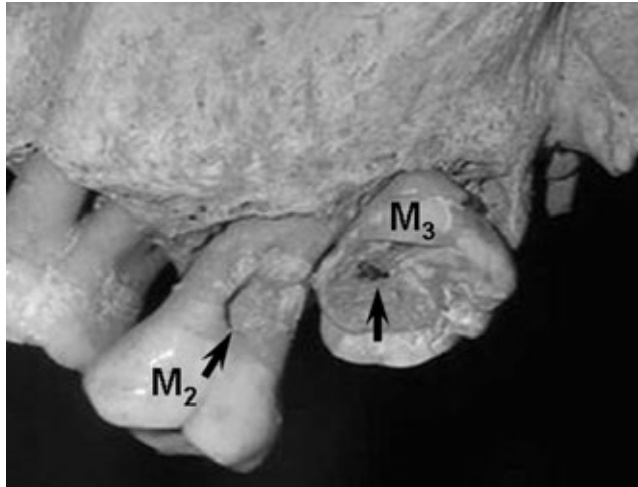
**Obr. 2:** Hluboký kaz na okluzní ploše korunky prvního stálého moláru vlevo. Dítě - infans II. V čelisti jsou přítomny obě dočasné stoličky, M<sub>2</sub> není prořezán.



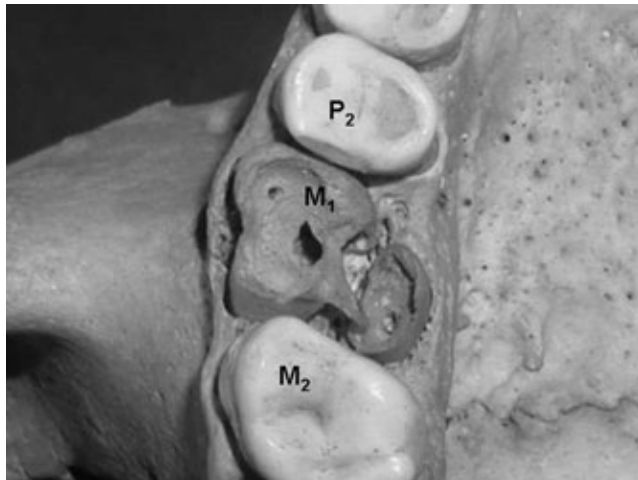
**Obr. 3:** Fisurální kaz korunky prvního stálého moláru vlevo. Žena - adultus I (asi 20 let), třetí molár dosud neprořezán.



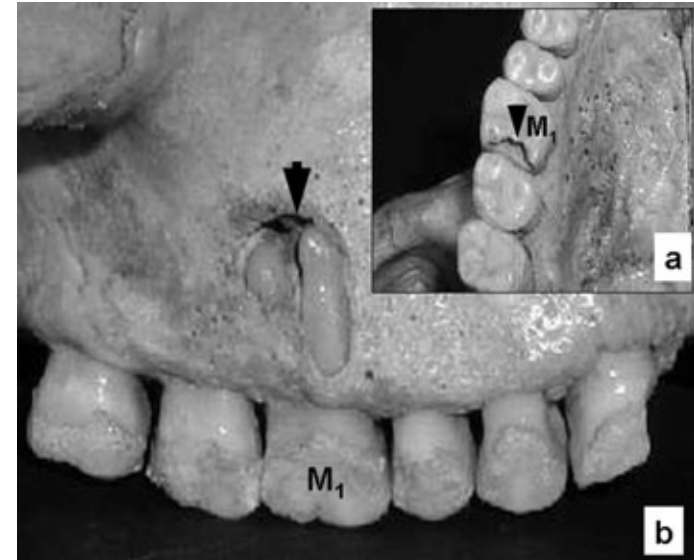
**Obr. 4:** Na snímku zachyceny tři aproximální kazy (šipky) u M<sub>1</sub> a M<sub>2</sub> vlevo: první molár postižen dvěma kazy (na meziální i distální ploše korunky), u M<sub>2</sub> kaz na meziální ploše korunky. Žena - adultus I, kolem dvacátého roku věku. Špatný stav chrupu - mnohočetné kazy.



**Obr. 5:** Kaz kořene  $M_2$  a okluzní kaz korunky semiretinovaného a odchylně postaveného  $M_3$  (šípky) u mladého jedince se známkami pokročilé parodontopatie: ztelná recese alveolárního výběžku a značné obnažení kořenů zubů. Muž – adultus I.



**Obr. 6:** Devastující kaz prvního pravého stálého moláru – „zubní torzo“. Postižena je korunka i kořeny zubu. Kaz penetroval do dřevné dutiny, na několika místech je patrné otevření kořenových kanálků. Změna barvy zubu svědčí o jeho devitalizaci. Muž – adultus I.



**Obr. 7:** Aproximální (distální) kaz korunky  $M_1$  vpravo (a, šípka) je doprovázen kostními známkami odontogenního zánětu: dutina po perapikálním abscesu, lytická léze lamina externa alveolárního výběžku (b, šípka): Žena – adultus I (kolem 20. roku věku).

maturus – muži 95,04 % (n = 134), ženy 92,86 % (n = 52), alofycké lebky 81,48 % (n = 22); kategorie senilis – muži 100 % (n = 14), ženy 100 % (n = 15) a rovněž alofycké lebky 100 % (n = 4).

*Procentuální zastoupení kariézních zubů (z celkového počtu dochovaných zubů):*

Z celkového počtu dochovaných zubů (n = 2055) bylo kazy postiženo 6,67 % (n = 137). Procento kazivých zubů činí u mužů 6,61 % (n = 60), u žen 6,69 % (n = 65), u jedinců s neurčeným pohlavím 6,86 % (n = 12). V kategorii adultus bylo v celém souboru nalezeno 6,75 % kazivých zubů (n = 98), z toho u mužů 5,36 % (n = 35), u žen 7,66 % (n = 52) a u jedinců s neurčeným pohlavím 9,24 % (n = 11). V kategorii maturus bylo v celém souboru 6,48 % zubů s kazy (n = 39): u mužů 9,88 % (n = 25), u žen 4,44 % (n = 13) a u jedinců s neurčeným pohlavím 1,79 % (n = 1). V kategorii senilis nebyly nalezeny žádné kazivé zuby, ve všech případech šlo o bezzubé čelisti.

*Procentuální zastoupení intravitálně ztracených zubů (z celkového počtu prázdných alveolů):*

Z celkového počtu prázdných alveolů (n = 7756) bylo 36,9 % zubů (n = 2862) ztraceno intravitálně. Procento intravitálních ztrát činí u mužů 41,51 % (n = 1624), u žen 29,82 % (n = 884), u jedinců s neurčeným pohlavím 38,86 % (n = 394). V kategorii adultus nalezeno celkem 22,52 % intravitálních ztrát (n = 994), z toho u mužů 26,23 % (n = 494),



u žen 17,59 % (n = 341), u jedinců s neurčeným pohlavím 26,86 % (159 ztrát). V kategorii matusus činily intravitální ztráty v celém souboru 49,53 % (n = 1425): u mužů 51,04 % (n = 936), u žen 45,95 % (n = 312), u jedinců s neurčeným pohlavím 48,63 % (n = 177). V kategorii senilis byly intravitální ztráty nejvyšší: v celém souboru 95,27 % (n = 443), u mužů 99,49 % (n = 194), u žen 90,09 % (n = 191), u jedinců s pohlavím neurčeným dokonce 100 % (n = 58 ztrát).

*CI:*

V souboru lebek dospělých jedinců je hodnota CI 30,57 % - u mužů 34,94 %, u žen 23,91 % a u jedinců s neurčeným pohlavím 34,15 %. Ve věkové kategorii adultus jsou hodnoty následující: v celém souboru 18,62 %, u mužů 20,86 %, u žen 15,01 % a u jedinců s neurčeným pohlavím 23,91 %. V kategorii matusus je CI v celém souboru 42,08 %, u mužů 46,05 %, u žen 33,44 % a u jedinců s pohlavím neurčeným 42,38 %. V kategorii senilis je celková hodnota CI 94,86 %, u mužů 98,48 %, u žen 90,09 % a u jedinců s pohlavím neurčeným 100 %.

*Topická kategorizace kazů:*

Ze 153 kazů nalezených na 137 zubech bylo 66,01 % (n = 101) klasifikováno jako kazy korunky, 11,11 % (n = 17) jako kazy krčku, 4,58 % (n = 7) jako kazy kořene a 18,3 % (n = 28) jako rozsáhlé kazy typu „zubního torza“. Nejčastějším nálezem byly apromální kazy korunky (50,98 %; n = 78). Fisurální kazy korunky (9,15 %; n = 14) se vyskytovaly výhradně u laterálních zubů mladých dospělých jedinců (kategorie adultus I, 20.-30. rok věku). Okluzní kazy korunky reprezentovaly 5,88 % (n = 9) kazů a byly asociovány - až na jedinou výjimku (obr. 5) - s pokročilou abrazí korunky laterálních zubů u věkové kategorie matusus II (věk 50-60 let). Kazy kořene byly nacházeny u jedinců, jejichž čelisti nesly známky pokročilé parodontopatie (recese alveolárního výběžku, značná expozice kořenů zubů, v jednom případě navíc generalizovaná alveolární hyperostóza). Kazy penetrující do dřevné dutiny byly asociovány s kostními projevy odontogenních zánětů (destrukce stěn alveolů periapikálním zánětlivým procesem, kavity abscesů, kostní fistuly).

*Pořadí kazivosti zubů:*

Nejkazivějším zubem dospělých jedinců byl první molár (23,68 % kazivých zubů, n = 710), následován druhým molárem (23,51 %, n = 705), druhým premolárem (14,24 %, n = 427), prvním premolárem (12,17 %, n = 365), druhým řezákem (7,57 %, n = 227), špičákem (7,50 %, n = 225) a prvním řezákem (6,73 %, n = 202). Nejméně kazivým zubem byl třetí molár (4,60 %, n = 137).

## Diskuze

Nemoci zubů jsou stejně staré jako lidstvo samo. Nálezy kazivých zubů, periapikálních ostitid, čelistních abscesů i osteomyelitid jsou přítomny již v kosterním materiálu z doby kamenné (3,4,36). Onemocnění zubů byla od pradávna provázána bolestí, od níž si lidé pomáhali nejrůznějšími způsoby - celkovými a místními tisíci prostředky, modlitbami ke sv. Apoleně - patronce postižených zubními neduhy, i pokusy o léčbu kariéz-ních zubů, např. vypalováním žhavým železem (34). White a spol. (40) popsali vzácný

doklad paleostomatologické péče z území dnešního Colorada (z období asi 1000 A.D.). Na mandibule dospělého jedince našli arteficiálně kónusovitě provrtanou korunku stálého špičáku a dle paralelního nálezu periapikálního abscesu usoudili, že zde nešlo o „zkrášlovací“ zákrok, ale o léčbu zubu postiženého komplikacemi zubního kazu. Zajímavá fakta o historii léčby zubního kazu uvádí Paichl (29). První, byť primitivní zubní vrtačka je popsána Hippokratem, Aristotéles uvádí vytláčení kariézních zubů roztaveným olovem - takovéto „výplně“ však nesloužily k sanaci kazů, ale ke zpevnění zubů před extrakcí. Ve středověku byla veškerá péče o chrup vložena do rukou laiků, nanejvýše pak řemeslných odborníků - nápravníků, mastičkářů, lazebníků a zubotrhačů - a ošetření chrupu spočívalo v extrakcích zubů. Nástup novověku znamenal kvalitativní pokrok v poskytování stomatologické péče. V 17. století vstupuje na scénu zubní vrtačka, konstruovaná k vrtání zubů kulovitými vrtáčky, a postupně pak i modernější instrumentárium. V 18. století začínají zubní lékařství praktikovat vysokoškolsky vzdělaní odborníci a stomatologie je konečně začleněna do systému lékařských věd - zprvu jako podobor chirurgie, později jako samostatný obor. Krátký historický exkurz je zajímavý z pohledu paleostomatologických broumovských nálezů, kde sice byly u řady lebek nalezeny známky laikových a často drastických stomatochirurgických zákroků, zato však žádný doklad, který by svědčil o léčbě zubního kazu.

Při hodnocení stavu chrupu v antropologickém kosterním materiálu je bezesporou výhodou skutečnost, že zuby zůstávají díky tvrdosti svých tkání uchovávány lépe než kosti. Na straně druhé však při manipulaci s kosterními ostatky dochází k častým postmortálním ztrátám zubů a u kosterního materiálu z hromadných hrobů či kostnic nelze takto izolované zuby již ke korespondujícím lebkám přiřadit.

V hodnocení kazivosti zubů se v klinické medicíně používá řada indexů, které však pro osteologický materiál nejsou vhodné. Při hodnocení kosterního materiálu jsou proto používána kritéria speciální (6,23). I v předkládané práci byly proto zvoleny standardní paleostomatologické metody hodnocení kazivosti zubů, tj. stanovení frekvence a intenzity kazu. Jak bylo v metodické části uvedeno, při stanovení CF i CI se u dospělých jedinců hodnotí všechny intravitální ztráty zubů jako ztráty vzniklé v důsledku zubního kazu. Toto hodnocení je pochopitelně zatíženo určitou chybou, neboť ne všechny intravitální ztráty spadají na vrub kariézních zubů (28). Bennikeová (5) uvádí, že vedle zubního kazu existují další dvě časté příčiny intravitálních ztrát zubů, a to pokročilá parodontopatie a vysoký stupeň abrazie zubů. Z nálezů na macerovaných kostech je ovšem nemožné určit, jaké onemocnění ke ztrátě zubu vedlo. Hardwick (16) se pokusil stanovit kritéria (odvozená od procentuální hodnoty nalezených kariézních zubů), která by dovolila určit přibližný podíl zubního kazu na intravitálních ztrátách zubů. Při respektování Hardwickových kritérií lze odhadnout, že v broumovském souboru dospělých jedinců - kde procento kazivých zubů činí 6,57 % - se zubní kaz podílel na intravitálních ztrátách asi v 33 %.

Zubní kaz provází lidstvo od paleolitu po současnost (3,4,5,11,18,19,21). U člověka starší doby kamenné se vyskytoval pouze sporadicky (4), zatímco v novověku se stal chorobou pandemickou a v současnosti postihuje více než 90 % populace planety (17) a téměř 100 % obyvatelstva civilizované Evropy (23).

Nálezy kariézních zubů z mladší době kamenné ovšem již vzácností nejsou (14). Na území střední Evropy tehdy zubní kaz postihoval 20–30 % dospělé populace a 2–5 % persistujících zubů, vyskytoval se však výhradně u premolárů a molárů (4). Naprostou převahu měl již tehdy aproximální kaz korunky (3). Naproti tomu fisurální kazy korunky byly vzácné, zřejmě proto, že chrup byl – v důsledku vysokého podílu abraziv v potravě – postihoval rychle progredujícím otěrem, který počínající kazy ve fisurách zubů „likvidoval“ (4). V materiálu z našeho území z doby bronzové byl zubní kaz přítomen u 3–8 % persistujících zubů (36). V období římském (od změny letopočtu do r. 400 n. l.) postihoval na území romanizované Galie (dnešní Francie a Švýcarsko) 35–65 % populace a 6–14 % zachovaných zubů a kazivý proces se navíc přesunul do oblasti frontálních zubů, které do té doby zůstávaly ušetřeny (34).

U Slovanů, žijících na našem území v 7.–12. století, zaznamenali Strouhal a Bareš (36) výrazné rozdíly v kazivosti zubů obyvatel venkova (1–2 % kazivých zubů) a obyvatel velkomoravských hradišť (6–9 % kazivých zubů). Značný výskyt zubního kazu uvádějí Ludikovský a Snášil (26) v materiálu z mladohradištního slovanského pohřebiště ve Velkých Hoštěřádkách z 11.–12. století (CF 68,2 %) nebo Blajerová (7) v kosterním materiálu z Oškobrhu z 13.–15. století (CF 70,3 %, CI 27,8 %) a 16.–17. století (CF 70 %). Bennikeová (5) referuje zastoupení kazivých zubů u středověkého obyvatelstva Dánska v 3,7 %. V broumovském souboru má frekvence i intenzita kazu vysokou hodnotu (CF 79,63 %, CI 30,57 %). Také procento kazivých zubů (6,67 %) je u broumovské populace poměrně vysoké. U broumovských nálezů je ovšem nutno přihlídnout ke skutečnosti, že byly hodnoceny pouze zuby horního zubního oblouku, které jsou kazem postihovány poněkud častěji než zuby oblouku dolního (5,31).

Co se pohlavních rozdílů ve frekvenci kazu týče, byla v broumovského souboru vyšší hodnota (statisticky významně) zaznamenána u mužů, přičemž největší pohlavní diference spadají do věkové kategorie adultus.

U dospělé broumovské populace byl zubním kazem nejčastěji postižen první a druhý molár (23,68 %, 23,51 %), naopak nejméně kazivým zubem byl třetí molár (4,6 %). Kazivost frontálních zubů byla poměrně nízká: první incisivus 6,73 %, druhý incisivus 7,57 % a caninus 7,5 %, což je u současné populace nejméně kazivý zub (31). Tyto nálezy souhlasí s pozorováním Bennikeové (5), která u středověké dánské populace pozorovala postižení frontálních zubů pouze výjimečně, a jako nejvíce kazivý zub označila první horní stálý molár.

Literárním údajům (4,16) odpovídá zjištění, že u dospělých broumovských jedinců postihoval kaz častěji korunky než krčky a kořeny zubů, stejně jako konstatování, že nejčastějším typem kazu dospělých broumovských jedinců byl aproximální kaz korunky. Fisurální kaz se vyskytoval vzácně, výhradně pak u mladých jedinců (věková kategorie adultus I), kde reliéf okluzní plochy korunky byl abrazií dosud poznamenán málo. Naproti tomu okluzní kazy byly – až na jedinou výjimku (obr. 5) – spojeny s vysokými stupni abraze laterálních zubů u starších jedinců (věková kategorie maturus II) (32). I tyto nálezy korelují s konstatováním Aufderhaidea a Rodríguez-Martina (4), že právě vyšší stupně abraze jsou v paleoantropogickém materiálu asociovány s výskytem okluzního kazu. Všechny broumovské nálezy kazů krčku a kořene byly sdruženy s výraznými

kostními projevy parodontopatií (recese alveolárních výběžků, značné obnažení kořenu zubů). U kazů penetrujících do dřevnaté dutiny byly většinou patrné kostní projevy chronických periapikálních procesů (obr. 7).

V porovnání s dospělými jedinci byla frekvence kazu u nedospělých broumovských jedinců výrazně nižší, a to jak v celém souboru, tak v jednotlivých věkových kategoriích. Zubní kaz zde byl nacházen výhradně u molárů (u obou dočasných stoliček a první stálé stoličky), ostatní persistující zuby byly intaktní. U dětí kategorie infans I a II byly kazem nejčastěji postiženy dočasné moláry (59,09 %), v kategorii juvenis byl kazivým zubem výhradně první stálý molár. Převládajícím typem kazu byl, shodně s jedinci dospělými, aproximální kaz korunky. Také v chrupu dětí, i když méně často než u dospělých jedinců, byly nalezeny rozsáhlé devastující kazy typu „zubního torza“. Blajerová (7) nachází u nedospělých středověkých jedinců (13.–15. století, pohřebiště Oškobrhu) zubní kaz u 33,3 % hodnocených lebek – tedy poněkud častěji než my u nedospělých broumovských jedinců (21,88 %), zatímco Bennikeová (5) uvádí, že u dánských středověkých dětí se zubní kaz vyskytoval jenom zřídka. V porovnání s poměrně nízkým výskytem zubního kazu u nedospělých jedinců středověku a novověku do 18. století (5,7,30, broumovský soubor) je caries dentis u současných dětí značným zdravotním problémem (1,2,15,20,22,27,33,37,42).

Studium prevalence zubního kazu v kosterním archeologickém materiálu je jednou z cest, jak rekonstruovat skladbu stravy i úroveň zubní hygieny v různých etnických skupinách i sociálních vrstvách té které historické společnosti. Nesporný vliv složení diety na vznik zubního kazu referuje např. Delgado-Darias a spol. (10), který zaznamenal u prehispanického obyvatelstva Kanárských ostrovů výrazně vyšší výskyt kazu u zemědělců, kteří konzumovali na cukry bohatou rostlinnou stravu, než u rybářů žijících se kariostatickou dietou z mořských živočichů. Kariogenní účinek cukrů obsažených v potravě potvrzují i další studie paleostomatologické (13,24,25,39) a klinické (12,16,35,38). Závěrem lze dodat, že předkládaná práce je skromným příspěvkem k paleodemografii zubního kazu na našem území.

## Literatura

1. Abreu MH, Pordeus IA, Modena CM. Dental caries in schoolchildren from rural communities in Itauna (MG) Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16:334–44.
2. Adam C, Eid A, Riordan PJ, Wolikow M, Cohen F. Caries experience in the primary dentition among French 6-year-olds between 1991 and 2000. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;33:333–40.
3. Andrik P, Münchnerová Z. K výskytu zubného kazu v předhistorických dobách. *Čs Stomat* 1961;61: 347–53.
4. Aufderheide AC, Rodríguez-Martín C. *The Cambridge encyclopedia of human paleopathology*. Cambridge University Press. 1998:478.
5. Bennike P. *Paleopathology of Danish skeletons. A comparative study of demography, disease and injury*. Copenhagen: Akademik Forlag, 1985:272.
6. Bílý B. Význam paleodontologického vyšetření. In: Jelínek J, Dočkalová M, eds. *Nové nálezy a názory v paleopatologii*. Brno: Moravské Muzeum, Ústav Anthropos 1998:11–20.
7. Blajerová M. Kosterné pozůstatky ze středověkého pohřebiště na Oškobrhu (Crania Bohemica 4). Praha: Archeologický ústav ČSAV, 1974:169.
8. Boing AF, Peres MA, Kovaeski DF, Zange SE, Antunes JL. Social stratification in epidemiological studies of dental caries and periodontal diseases: a profile of the scientific literature in the 1990s. *Cad Saude Publics* 2005;21:673–8.

9. Caufield PW. Dental caries: an infectious and transmissible disease where we been and where we going? N Y State Dent 2005;71:23-7.
10. Delgado-Darias T, Velasco-Vasquez J, Arnay-de-la-Rosa M, Martin-Rodriguez E, Gonzales-Reimers E. Dental caries among the prehistoric population from Gran Canaria. Am J Phys Anthropol 2005;114 (v tisku).
11. Djuric-Srejec M, Stefanovic S. Tooth diseases in the medieval population of Gracanica near Valjevo. Srp Arh Celok Lek 1998;126:430-6.
12. Frydrych AM, Davies GR, McDermott BM. Eating disorders and oral health: a review of the literature. Aust Dent J 2005;50:6-15.
13. Gagne G. Mouth diseases in a prehistoric agricultural population of northeastern North America. J Can Dent Assoc 1993;59:686-92.
14. Garlowska E. Disease in the neolithic population of the Lengyel culture (4300-4000 B.C.) from the Kulawy region in north-central Poland. Z Morphol Anthropol 2001;83:43-57.
15. Gashi LL, Soares Mda C, Forni TI, Vieira V, Wada RS, Sousa ML. Dental caries in 15-to-19-year-old adolescents in Sao Paulo State, Brazil, 2002. Cad Saude Publica 2005;21:1383-91.
16. Hardwick JL. The incidence and distribution of caries throughout the ages in relation to the Englishman's diet. Br Dent J. 1960;108:9-17.
17. Holst D. Causes and prevention of dental caries: a perspective on cases and incidence. Oral Health Prev Dent. 2005;3:9-14.
18. Chazel JC, Tramini P, Valcarcel J, Pelissier B. A comparative analysis of periapical health based on historic and current data. Int Endod J 2005;38:277-84.
19. Chazel JC, Valcarcel J, Tramini P, Pelissier B., Mafart B. Coronal and apical lesions, environmental factors: study in a modern and an archeological population. Clin Oral Invest 2005;9:197-202.
20. Chu C, Fung D, Lo E. Dental caries status of preschool children in Hong Kong. Br Dent J. 1999;11:616-20.
21. Keenleyside A. Skeletal evidence of health and disease in pre-contact Alaskan Eskimos and Aleuts. Am J Phys Anthropol 1998;107:51-70.
22. Levin L, Rosenberg M. Oral hygiene, caries status and bad breath among young Israeli recruits. Refuat Hapeh Vehashinayim 2005;22:27-31.
23. Ležovič J, et al. Novosti v stomatologii III. Vybrané kapitoly zo stomatológie. Martin: Osveta 1988:240.
24. Littleton J, Frohlich B. Fish-eaters and farmers: Dental pathology in the Arabian Gulf. Am J Phys Anthropol 1993;92:427-47.
25. Lucacs JR. Dental paleopathology and agricultural intensification in south Asia: new evidence from Bronze Age Harappa. Am J Phys Anthropol 1992;87:133-50.
26. Ludikovský K, Snášil R. Mladohradištní kostrové pohřebiště ve Velkých Hostěrádkách (o. Břeclav). Praha: Academia 1975:108.
27. Mahesh Kumar P, Joseph T, Varma RB, Jayanthi M. Oral health status of 5 years and 12 years school going children in Chennai city - An epidemiological study. Indian Soc Pedod Prev Dent 2005;23:17-22.
28. Neely AL, Holford TR, Loe H, Anerud A, Boysen H. The natural history of periodontal disease in humans: risk factor for tooth loss in caries free subjects receiving no oral health care. J Clin Periodontol 2005; 32:984-93.
29. Paichl P. Dějiny zubní medicíny. Praha: Nuga, 2000:223.
30. Pendrys DG, Psoter WJ, Morse DE, Zhang H, Mayne ST. Historical evolution of primary dentition caries pattern definitions. Pediatr Dent 2004;26:508-11.
31. Poncová v, Mrklas L. Náchylnost jednotlivých typů stálých zubů ke kazu. Čs Stom 1961;61:430-5.
32. Pospíšilová B, Procházková O. Proces abraze zubů u historických populací Broumova. Acta Medica (Hradec Králové) Suppl 2004;47:3-11.
33. Ramalingam L, Messer LB. Early childhood caries: an update. Singapore Dent J. 2004;26:21-9.
34. Skutil J. Z poslední literatury o pravěké medicíně. ČLČ 1947;27:842-6.
35. Stillman-Lowe C. Dietary factors and dental caries. Evid Basel Dent 2003;61:331-40.
36. Strouhal E, Bareš L. K prehistorii zubního kazu. Prak Lék 1961;41:567-9.
37. Sudha P, Bhasin S, Anegundi RT. Prevalence of dental caries among 5-13-year-old children of Manlaroge city. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2005;23:74-9.
38. Touger-Decker R, van Loveren C. Sugars and dental caries. Am J Clin Nutr 2003;78:881-92.
39. Walker PL. Sex differences in the diet and dental health of prehistoric and modern hunter-gatherers. In: Proceedings of the VI European Meeting of the paleopathology Association, Universidad Complutense de Madrid 1988:249-60.
40. White TD, Degusta D, Richards GD, Baker S. Brief communication: Prehistoric dentistry in the American Southwest: A drilled canine from Sky Aerie, Colorado. Am J Phys Anthropol 1997;103:409-14.
41. Woelfel JB, Scheid RC. Dental anatomy: its relevance to dentistry. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:422.
42. Zeng X, Luo Y, Du M, Bedi R. Dental caries experience of preschool children from different ethnic groups in Guangxi Province in China. Oral Health Prev Dent 2005;3:25-31.

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

KLINICKO-PATOLOGICKÁ KONFERENCE ZE DNE 31. KVĚTNA 2006

## TUBERKULÓZA VERSUS WEGENEROVA GRANULOMATÓZA

*Jana Hatlová<sup>1</sup>, Zdeněk Nožička<sup>1</sup>, Vladimír Nerad<sup>2</sup>, Pavel Čermák<sup>3</sup>*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Fingerlandův ústav patologie<sup>1</sup>; Klinika gerontologická a metabolická<sup>2</sup>; Ústav klinické mikrobiologie<sup>3</sup>

**Souhrn:** Tuberkulóza nadále zůstává v některých případech velmi obtížně diagnostikovatelným onemocněním, které může imitovat množství etiologicky různorodých chorob, a jen úzká spolupráce lékařů různých oborů může vést ke správné diagnóze. V tomto případě byla diagnóza potvrzena až po provedené pitvě, ale ani zde nebyla situace jednoznačná, docházelo k překrývání obrazů dvou etiologicky odlišných, ale mikroskopicky velmi podobných granulomatózních procesů – tuberkulózy (TBC) a Wegenerovy granulomatózy (WG).

### Souhrn klinických údajů

Žena, 78 let

Rodinná anamnéza – bezvýznamná

Osobní anamnéza – přibližně před pěti lety zjištěna arteriální hypertenze, naordinovaná léčba byla pacientkou přerušena.

Až do konce roku 2005 se pacientka necítila nemocná, na přelomu roku upadla a uhořela se do hlavy.

Nynější onemocnění (hospitalizace od 2. 1. 2006 do 30. 3. 2006).

78letá žena byla přijata 2. 1. 2006 na oddělení A pro nově zjištěnou renální insuficienci. Byl zahájen dialyzační program a naplánována vyšetření zaměřená na etiologii renálního selhání.

Dne 6. 1. 2006 byla přeložena na JIP pro paroxysmus fibrilace síní. Podán betablokátor, LMW heparin, pro anémii podány 3 erymasy. Dále byla zjištěna hypothyreóza a zahájena substituční léčba. Během hospitalizace recidivují SV tachyarytmie, ponechána fibrilace síní jako základní rytmus.

Na RTG a CT hrudníku nález ložisek v obou plicních křídlech. Zvažováno metastatické postižení bez známého primárního ložiska a Wegenerova granulomatóza.

Dne 9. 1. 2006 febrilie a 3 epileptické paroxysmy grand-mal s poruchou vědomí a hypoventilací. Intubována, napojena na umělou plicní ventilaci (podpírné režimy), provedena tracheostomie. Stav hodnocen jako nozokomiální pseudomonádová bronchopneumonie s iritací mening a sekundárními epi-paroxysmy. Přechnodně zajištěna Rivotrilem i.v., epileptické paroxysmy se neopakovaly. Byla podávána antibiotika (cefotaxim, ciprofloxacín, dle kultivace z bronchoalveolární laváže (BAL) přítomna pseudomonáda). Pro intoleranci enterální výživy živena parenterálně.

Prováděna punkce pravostranného a 1krát levostranného hydrothoraxu, cytologicky měštnavý až mírně zánětlivý výpotek, malignita ani infekce nebyla potvrzena.

Doplněno CT břicha, nenalezen primární tumor ani abdominální lymfadenopatie. Dle kontrolního CT přibylo kulovitých ložisek charakteru metastáz a suspekce na centrální tumor při pravém hilu. Klíčková biopsie ani kartáčková cytologie malignitu neprokázaly. Další CT plic s nálezem regrese ložiskového postižení plic. Pomýšleno opět na Wegenerovu granulomatózu. Odběr protilátek nebyl přínosný – pozitivní atypické ANCA protilátky dle revmatologa znamenají jen nespecifický nález. Dle onkologa se nejspíše jedná o generalizovaný bronchogenní karcinom, vzhledem k celkovému stavu je vhodný symptomatický postup. Tracheostomická kanyla ponechána za účelem kvalitní toalety dýchacích cest.

Dne 13. 3. 2006 našita AV fistule.

Dne 24. 3. 2006 progredující dušnost. Indikováno UZ vyšetření hrudníku s cílem zaměření vhodného místa punkce. Během vyšetření další progres dušnosti. Po příjezdu na oddělení bez dechu a srdeční akce, resuscitace neúspěšná. Jako příčina úmrtí se jeví nejspíše respirační selhání kombinované etiologie se sekundární asystolií.

### Laboratorní výsledky

KO: HB 103, HTK 0,328, LKCS 10,28, ERY5 3,45, OCK 95,1, TRC 278.

DIFF: Seg 84, T 5, My 1, Mono 2, Lymfo 7, Mmy 1.

Biochemie séra: UREA 13,3, KREA 332, TP 62,2, Na 140, K 4,7, Cl 99, CRP 146-92, Hormony štít. žlázy: fT3 1,7, fT4 10,4, TSH 14,82

BAL-IF: (9. 1. 2006) V BAL nemocné je zvýšené zastoupení lymfoidních buněk, které činí zhruba 12 %, jsou představovány populací T lymfocytů s výraznou převahou CD4+ T lymfocytů. Výrazně vyšší je podíl neutrofilních granulocytů, který činí zhruba 50 %. Zastoupení makrofágových buněk je sníženo.

Autoimunita: (20. 1. 2006) ANCA imunofluor. pozit+++, ANCA myeloperoxidáza 2,6, ANCA Proteináza 3 4,40. ANCA fluorescence pozitivní, pravděpodobně tzv. atypická ANCA „pozitivita“. ELISA: Ab anti MPO, PR-3, laktoferin, BPI, elastáze, kathepsinu G negativní.

RTG plic (6. 1. 2006): Jde pravděpodobně o kombinaci starých specifických změn v obou hrotech a výsev okrouhlých ložisek nestejně velikostí, který svědčí spíše pro hematogenní rozsev tumoru, intersticiem je zhrubělé přiměřeně věku, ale navíc jsou zde

patrný pruhovité stíny charakteru Kerleyho A linií, takže současná tumorózní lymfangitida přichází rovněž v úvahu.

Pro interpretaci hrotových změn jako tuberkulózních svědčí také kalcifikace lymfatických uzlin v pravém hilu.

CT hrudníku – nativ. (6. 1. 2006): Víceložiskové postižení plicního parenchymu – v dif. dg. meta, avšak vzhledem k ne zcela typické lokalizaci nález nutí myslet i na možnost WG. Zánětlivá etiologie je sice méně pravděpodobná, ale nelze ji vyloučit.

CT hrudníku nativ+bol (20. 1. 2006): Tumor při pravém plicním hilu s atelektázou a pneumonitidou v pravém středním laloku a mediastinální lymfadenopatie. Několik ložisek v obou plicích, vzhledem k výše popsanému nálezu na prvním místě metastázy, ložiska nejsou kavítovaná, WG je méně pravděpodobná.

CT břicha s k.l.p.o. (20. 1. 2006): V.s. nefropatie a ojed. retroperitoneální lymfadenopatie.

Revmatologie (9. 2. 2006): Opakovaně byla nalezena ANCA pozitivita, která není směřována ani proti proteináze 3, ani myeloperoxidáze a ani proti dalším specifikovaným antigenům. Jde o atypickou ANCA pozitivitu, nespecifickou. Tento nález není podporou pro stanovení diagnózy WG.

Onkologie (8. 2. 2006): V.s. tumor pravého plicního hilu s meta ložisky v obou plicních křídlech, mediastin. lymfadenopatie, histologie není. Nejspíše se jedná o generalizovaný primární bronchogenní karcinom, chemoterapie kontraindikována, symptomatický postup.

### Klinická diagnóza – souhrn

Respirační selhání kombinované etiologie (24. 3. 2006)

Vícečetná kulovitá ložiska v plicích bilaterálně nejasné etiologie, v dif. dg. tumorózní etiologie, či WG, bilaterální klinicky významný pleurální výpotek, stav po opakovaných punkcích, neúplná atelektáza dolních plicních laloků bilaterálně.

Recidivující nozokomiální bronchopneumonie – umělá plicní ventilace od 9. 1. do 20. 1. 2006.

Chronická renální insuficience nově zjištěná – susp. podíl hypertenzní nefrosklerózy, nelze vyloučit subakutní glomerulonefritidu při WG, zahájena pravidelná dialyzační léčba, našita AV fistule vlevo dne 13. 3. 2006.

Arteriální hypertenze II. st. (dle WHO).

Ischemická choroba srdeční – chronická fibrilace síní od 1/2006.

Hypothyreóza nově zjištěná, zahájena substituční léčba.

Stav po třech epileptických paroxysmech typu grand mal dne 9. 1. 2006, v.s. při meningeálním dráždění při bronchopneumonii, bez recidivy a nutnosti antiepileptické terapie.

### Patologicko-anatomický nález

Tělo 78leté ženy, výšky 158 cm, váhy 51 kg, chudší výživy.

Mozek (1250 g) s naznačeným okcipitálním konusem oboustranně. Cévy na bazi s mírnými aterosklerotickými změnami I.-II. st., postranní komory mírně dilatované, kri-

brózní stav bazálních ganglií, v oblasti pravého putamen je drobná postmalatická pseudocysta prům. 3 mm. Při bazi, v oblasti temporálního laloku v pravé hemisféře, je ložisko prům. 10 mm s narezlými okraji (mikroskopicky se jedná o ložisko staršího krvácení s depozity hemosiderinu ve stěně).

Pleurální dutiny jsou vyplněny čirou nažloutlou tekutinou vlevo 800 ml, vpravo 900 ml. Oboustranně jsou patrné vazivové pleurální srůsty v hrotech.

Srdce (300 g), pravá síň i komora jsou dilatované. Myokard levé komory bez fibróz, tloušťky 15 mm. Chlopeč aorty s drobnými dystrofickými kalcifikacemi v rámci degenerativních aterosklerotických změn, vlna bez srůstů. Věčité tepny s aterosklerózou II.-III. stupně. Aorta přiměřeně široká s aterosklerózou II.-III. st.

Obě plicy jsou výrazně edematózní, bazální partie stlačeny pleurálním výpotkem, pleura jemná, lesklá, s prosvítající antrakotickou pigmentací. Na řezu je tkáň edematózní, překrvená, s ložiskovou kondenzací. Na CT popisovaná kulovitá ložiska nenacházíme, pouze ložiskovou zánětlivou kondenzací (mikroskopicky prokázána ložiska kaseózní bronchopneumonie) a vazivové změny plicní tkáně s maximem v hrotech (vzhledu posttuberkulózní antrakofibrózy, mikroskopicky s projevy reaktivace tuberkulózního procesu - obr. 3) a v oblasti hilu a dále zvětšené, výrazně antrakoticky pigmentované hilové uzliny, které jsou tužší konzistence, zfibrotizované, s kalcifikacemi s mikroskopickým obrazem granulomatózního zánětu s centrální kazeózní nekrózou. Plicnice s mírnou sklerózou, v lumen nebyly nalezeny emboly.

Bifurkační uzliny mírně zvětšené, na řezu jsou v nich zastížena šedobílá ložiska (mikroskopicky antrakofibróza s ložisky specifického zánětlivého procesu). Z těchto míst byl odebrán materiál na kultivaci mykobakterií a PCR - vyšetření vycházejí pozitivně na TBC.

V okolním mediastinu jsou rovněž zvětšené, vazivově změněné uzliny.

Štítná žláza je zmenšená, atrofická, souměrná, na řezu homogenní struktury, šedohnědé barvy.

V průdušnici je otvor po tracheotomii, okolí mírně zarudlé.

Hrtan, hltan a jícen má sliznici jemnou, bledou, bez jakýchkoliv granulomatózních změn.

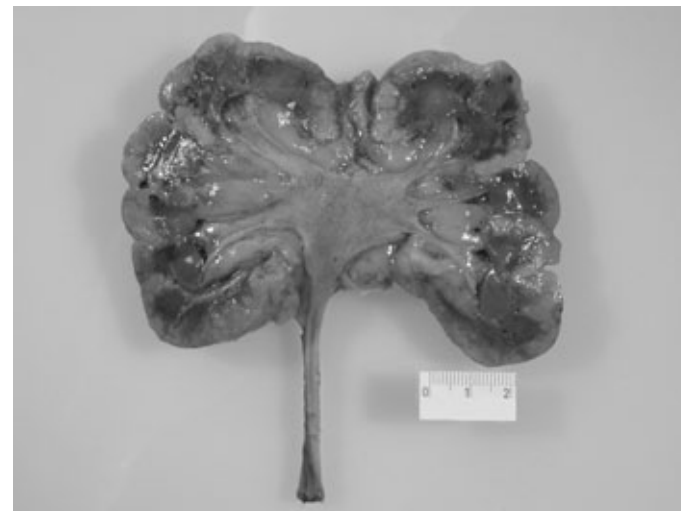
Vedlejší nosní dutiny nevyšetřovány.

Sliznice žaludku a duodena s drobnými petechiálními hemoragiemi.

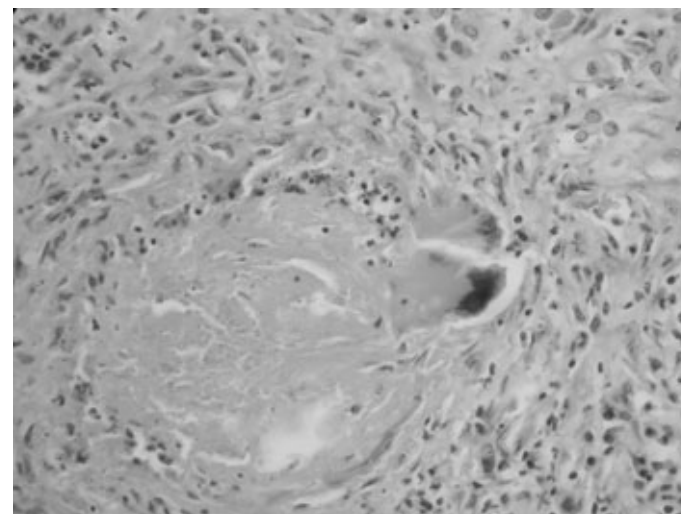
Struktura jater na řezu odpovídá změnám při venostáze.

Slezina výrazně zmenšená (70 g), její pouzdro je vazivově změněné a přirostlé k okolním strukturám. Na řezu je pulpa spíše kašovitá, s drobnými bělavými disperzními ložisky průměru kolem 1 mm. Mikroskopicky ve slezině zastížena převážně podél arterií a pod pouzdrům drobná granulomatózní ložiska (obr. 6), převážně zjizvená, s hyalinní přeměnou. Cévy poblíž uzlíků mají ztlustělou stěnu a téměř obliterované lumen. Fibroidní nekrózy nejsou přítomné.

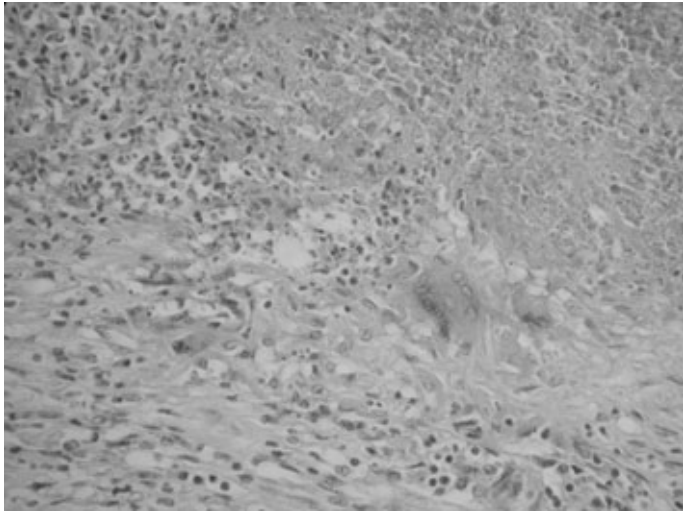
Ledviny obě dohromady váží 180 g, jsou výrazně zmenšené, pouzdro je velmi špatně slupitelné. Jejich povrch je hrubě granulovaný, nepravidelný, s plochými i hluboko vtaženými jizvami. Kůra je nezvykle světle žlutohnědá (obr. 1), na řezu granulovaná, neostře ohraničená od červenofialové dřene. Pánvičky nejsou rozšířeny, sliznice mírně edematózní, s nastříknutými cévami. Obě renální artérie s aterosklerózou II. st. s maximem změn při odstupech z aorty.



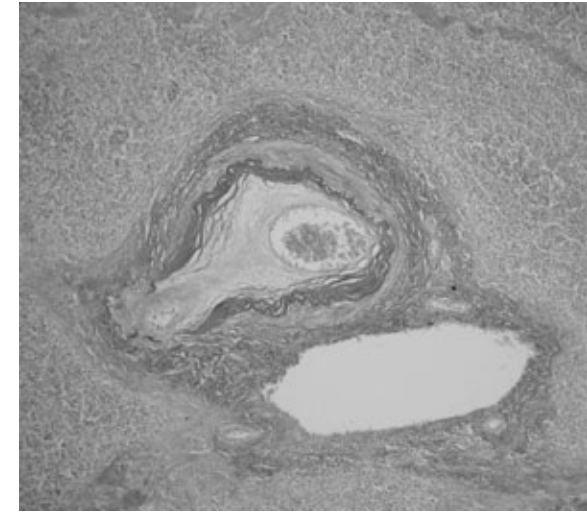
**Obr. 1:** Ledvina - atrofická, s nápadně světlou kůrou granulomatózního vzhledu (makroskopický i mikroskopický obraz byl u obou ledvin shodný).



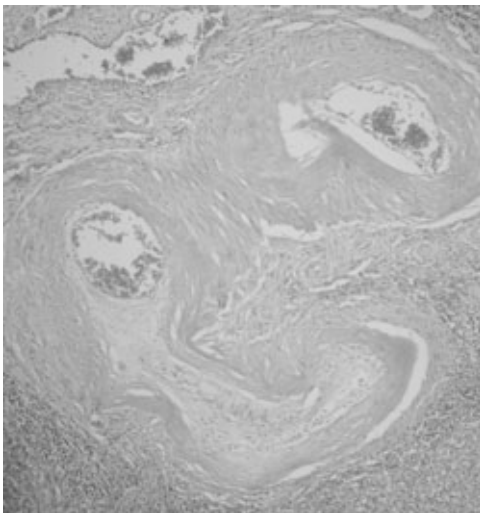
**Obr. 2:** Granulomatózní proces v ledvině - poblíž nekrotického ložiska je mnohojaderná buňka Langhansova typu.



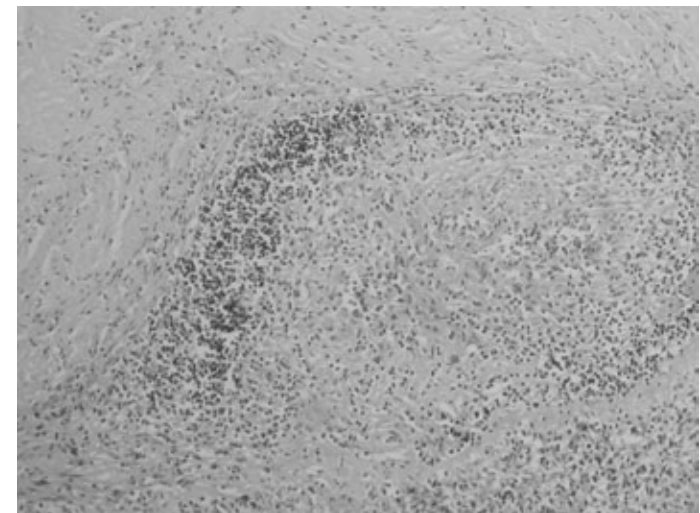
**Obr. 3:** Granulomatózní proces v plicích - nekróza, lem epiteloidních buněk a mnohojaderná buňka Langhansova typu.



**Obr. 5:** Slezina (barvení na elastiku) - vazivově změněný uzlík v souvislosti s cévou, která má vazivově obliterované lumen s patrnou rekanalizací.



**Obr. 4:** Zjizvená stěna plicních tepen s vazivovou obliterací lumen a se známkami rekanalizace.



**Obr. 6:** Slezina - částečně vazivově změněný granulomatózní uzlík pod pouzdrém sleziny.



Mikroskopicky se jedná o difuzní granulomatózní zánět, převážně kůry obou ledvin, s výraznou destrukcí parenchymu. Jsou patrné nekrózy s lemy epiteloidních buněk, ojedinele přítomny mnohojaderné buňky (obr. 2), dále neutrofilové, lymfocyty, plazmatické buňky, monocytové. Nekrózy nejsou centrovány ani na glomeruly ani na cévy. Dále je patrná intersticiální fibróza, tubulární atrofie, hyalinní zánik glomerulů. Ani zde nebyly nalezeny fibrinoidní nekrózy ve stěně cévní.

V dutině děložní zastižen benigní polyp prům. 8 mm.

**Tab. 1:** Průkaz mykobaktérií – Ziehl Neelsen, kultivace, PCR, AMB (imunohistochemický marker pro průkaz mykobakterií) a speciální barvení pro průkaz plísni (Grocott).

Vyšetření	plic	Bifurkační uzliny	ledviny
Ziehl Neelsen	Negat.	Negat.	Negat.
Kultivace (MGIT)		Pozit.	
PCR		Pozit.	Negat.
AMB	Negat.	Negat.	Negat.
Grocott			Negat.

### Patologicko-anatomická diagnóza

- I. Posttuberkulózní antrakofibróza obou hrotů plic s projevy reaktivace TBC procesu plic.  
Tuberkulózní lymfadenitis antrakofibroticky změněných uzlin hilových plicních a bifurkačních.  
Specifický granulomatózní proces v atrofické slezině zavzaté do adhezi s okolím.  
Oboustranná tuberkulózní pyelonefritida pokročilého stupně.  
Stav po dialyzační léčbě.  
Arteriální hypertenze (klin. údaj) – v.s. nefrogenní
- II. Vazivové pleurální srůsty v oblasti hrotů plicních.  
Tekutina v obou dutinách pleurálních (vlevo 800 ml, vpravo 900 ml).  
Částečná kompresivní atelektáza obou dolních plicních laloků.  
Dilatace pravé komory srdeční.  
Venostáza v orgánech.  
Otvor po tracheotomii s mírnými zánětlivými změnami v okolí.
- III. Kardiorespirační selhání
- IV. Stav po třech epileptických paroxysmech (9. 1. 2006).  
Starší krvácení do mozku – hemoragické ložisko prům. 10 mm v temporálním laloku při bazi pravé hemisféry.  
Povšechná ateroskleróza (mozkových tepen I.-II. st., věnčitých tepen II.-III. st., aorty I.-II. st.)

Kribozní stav bazálních ganglií.

Postmalatická pseudocysta průměru 3 mm v oblasti bazálních ganglií v pravé mozkové hemisféře.

V dutině děložní benigní polyp.

### Diskuze

Je prezentován případ plný nejednoznačných klinických, laboratorních, ale i makro a mikroskopických nálezů.

K pitvě byla odeslána zemřelá s nejasným nálezem na plicích a s nově zjištěnou renální insuficiencí. Podle klinické zprávy lékaře zajímá zvláště nález na ledvinách a na plicích, kde bylo vysloveno, dle rentgenologického a CT vyšetření, podezření buď na tumorózní proces, nebo na WG. Na CT vyšetření plic byla na obou stranách opakovaně prokazována vícečetná kulovitá ložiska. Při pitvě však přesvědčivá ložiska kulovitého charakteru nebyla nalezena, nicméně změny na plicním parenchymu a na uzlinách byly výrazné. V oblasti hilu byly nalezeny zvětšené a vazivově změněné uzliny, v jejich okolí pak zánětlivá kondenzace plicního parenchymu a výrazné vazivové změny. Zvláště v obou hrotech je patrná výrazná antrakofibróza. Některé cévy v této lokalizaci jsou rovněž vazivově změněné, obliterované, se známkami rekanalizace (obr. 4). Ani po pečlivém opakovaném prokrájení plic nebyla nalezena žádná jiná ložiska. Rovněž mediastinální uzliny jsou zvětšené a antrakofibroticky změněné, nejvíce v oblasti bifurkace a v okolí. Tento nález při pitvě budil podezření na tuberkulózní proces, proto byl z bělavého ložiska v mediastinální uzlině odebrán materiál na kultivaci TBC a zároveň na PCR vyšetření. Oba výsledky jsou pozitivní. Mikroskopicky prokazujeme typické specifické zánětlivé změny s nálezem granulomatózního procesu s centrálními nekrozami, epiteloidními buňkami a mnohojadernými buňkami Langhansova typu. Ve speciálním barvení podle Ziehl Neelsena se nám však ani po opakovaném vyšetření nepodařilo acidorezistentní tyčky v plicní tkáni a v uzlinách prokázat. Toto barvení je běžně používáno při mikroskopickém průkazu mykobaktérií v histologických i cytologických preparátech, ale je limitováno počtem mykobaktérií ve tkáních.

Další zajímavý nález při pitvě byl učiněn na slezině, která byla abnormálně malá (vážila pouhých 70 g) a velmi těžko vypreparovatelná pro výrazné vazivové adheze k okolním strukturám. Na řezu byl pak velmi suspektní nález disperzích drobných uzlíčků šedé barvy velikosti jehly. I tento nález nás při pitvě spíše utvrzoval, že by se mohlo jednat o tuberkulózu. Mikroskopicky byl podkladem popsanych uzlíků granulomatózní proces staršího data (obr. 6). Uzlíky byly v těsné souvislosti s cévami a naprostá většina z nich byla vazivově až hyalinně změněná (obr. 5). Rovněž na cévách byly patrné známky proběhlého zánětu – nejspíše reaktivních změn – vazivové ztlustění stěny, někde až s obliterací lumina a se známkami rekanalizace. Ve všech případech se jednalo o staré změny, nikde jsme nenalezli čerstvé zánětlivé změny, ani fibrinoidní nekrózy. Barvení podle Ziehl Neelsena bylo opět negativní.

Zprvu se jako velmi nejasný jevil nález na ledvinách. Oboustranné difuzní postižení (zvláště kůry) granulomatózním procesem s destrukcí parenchymu bylo velmi neobvyklé.

Po vyloučení jiných granulomatózních procesů jsme nakonec usoudili, že by se mohlo jednat buď o proces tuberkulózní, anebo o projev těžce probíhající granulomatózní vaskulitidy, Wegenerovy granulomatózy. Jde o dvě uznávaně odlišné choroby, ale v tomto případě nebylo jednoduché určit jednoznačnou diagnózu. Granulomatózní zánět v ledvinách byl velmi rozsáhlý, granulomy s nepravidelnými nekrózami splývaly, jednoznačně vyloučit Wegenerovu granulomatózu jsme nemohli. Nepomohla nám ani pomocná vyšetření. Barvení dle Ziehl Neelsena, imunohistochemické barvení na mykobakteria (AMB) a PCR bylo v ledvině negativní (kultivace provedena nebyla). K dispozici jsme měli výsledky vyšetření ANCA protilátek. Opakovaně byla nalezena ANCA pozitivita, která však nebyla směřována ani proti proteináze 3, ani proti myeloperoxidáze, ani proti dalším specifickým antigenům. Šlo o atypickou ANCA pozitivitu, diagnosticky nespecifickou, která nepotvrzuje diagnózu WG, ale ani nevylučuje přítomnost ANCA pozitivní vaskulitidy.

Při podrobném mikroskopickém vyšetření jsme našli ložiska popraškových nekroz s lemy epiteloidních buněk, ojediněle s mnohояadernými buňkami, dále byly přítomny neutrofilny, lymfocyty, plazmatické buňky, monocyty. Tento obraz bývá téměř shodný u obou diagnóz. V případě Wegenerovy granulomatózy jsou však granulomy centrovány na cévy (5). Fibrinoidní nekrózy cév, které jsou typickým znakem WG (5), nebyly přítomny, pouze starší vazivové změny na cévách, podobného vzhledu jako ve slezině i v plicích. Domníváme se, že tyto změny jsou reaktivní při okolních zánětlivých změnách. Neutrofilny nejsou typické pro TBC zánět, ale byly popsány u tuberkulózy imunoprimovaných a hemodialyzovaných pacientů (4). Rovněž srpků v glomerulech, časté při glomerulonefritidě u WG (2, 5), nebyly přesvědčivě vyjádřeny. Pozorujeme pouze periglomerulární fibrózu a hyalinní zánik glomerulů. Dále byla přítomna intersticiální fibróza a tubulární atrofie.

Pečlivě byla vyšetřena sliznice horních dýchacích cest (pouze vedlejší nosní dutiny nevyšetřeny), která nejevila známky granulomatózního zánětu.

WG je onemocnění neznámé etiologie, patří mezi tzv. ANCA-pozitivní vaskulitidy postihující malé a středně velké cévy (kapiláry, venuly, arterioly, artérie) zejména v plicích a horních dýchacích cestách a dále v ledvinách, ale i v jiných lokalizacích (6). V ledvinách se WG může projevovat jako tzv. pauci-immunní nekrotizující glomerulonefritida často s přítomností srpků (5, 6). Diagnózu WG má podporovat pozitivní ANCA test, zejména průkaz c-ANCA protilátek (proti proteináze 3) (5, 6). Zánětlivé poškození cév v ledvinách je průvodním jevem i u jiných onemocnění – polyarteritis nodosa, mikroskopická polyangiitida a Churg-Straussův syndrom. Od těchto jednotek se WG liší přítomností nekrotizujícího granulomatózního zánětu (2, 5). V případě polyarteritis nodosa obvykle nejsou postiženy plíce (6).

Tuberkulóza ledvin většinou navazuje na plicní formy tuberkulózy, tvoří kolem 10 % extrapulmonálních lokalizací TBC (3). Nejčastější bývá forma miliární a kaseózně kavernózní, mohou vznikat solitární nebo mnohotné tuberkuly (3), vzácnější je obraz tuberkulózní pyelonefritidy (1). Popisuje se, že destrukce parenchymu vedoucí k hypertenzi a renálnímu selhání bývá vzácná (3).

V našem případě se prolínají znaky typické pro TBC s některými projevy připomínajícími Wegenerovu granulomatózu (nekrotizující granulomatózní zánět, zánětlivé změ-

ny na cévách staršího data v plicích, ledvině a slezině). Vzhledem k nálezům popsaným výše se spíše přikláníme k diagnóze TBC, nemůžeme však jednoznačně vyloučit přítomnost obou procesů.

Současný výskyt obou afekcí nemusí být důsledkem nahodilé koincidence, nýbrž může být mezi nimi dokonce kauzální vztah. Zejména uvážíme-li existenci hyperergických projevů u TBC nebo okolnost, že mykobakteria jsou součástí Freundova adjuvans používaného k navození modelových laboratorních autoimunitních chorob.

Dále je třeba zmínit nález ložiska staršího intracerebrálního krvácení při bazi temporálního laloku vpravo, které zhruba stářím odpovídá době, kdy pacientka udávala pád s úderem do hlavy. Tento nález by vysvětloval vznik několika epileptických záchvatů typu grand-mal. Ložisko mělo 10 mm v průměru, ale na CT vyšetření hlavy nebylo zachyceno, takže klinik stav zhodnotil jako meningeální dráždění při bronchopneumonii se sekundárními epileptickými záchvaty.

## Literatura

1. Bednář B et al.: Patologie. Praha: Avicenum, 1983; 252–66.
2. D'Agati VD, Jennette JCH, Silva FG. Granulomatous Interstitial Nephritis. In: D'Agati VD, Jennette JCH, Silva FG. Atlas of Nontumor Pathology. 1st series. Fascicle 4. Non Neoplastic Kidney Diseases. Maryland: Silver Spring. 2005; 590–2.
3. D'Agati VD, Jennette JCH, Silva FG. Tuberculosis of the Kidney. In: D'Agati VD, Jennette JCH, Silva FG. Atlas of Nontumor Pathology. 1st series. Fascicle 4. Non Neoplastic Kidney Diseases. Maryland: Silver Spring. 2005; 563–5.
4. Herout V, Vortel V, Erben J, Vaněk C. Tuberkulóza u zemřelých s renální insuficiencí v dlouhodobém hemodialyzačním programu. Československá Patologie, 1979; 2, 97–102.
5. Jennette JCH, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Microscopic Polyangiitis, Wegener's Granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. In: Jennette JCH, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998; 1074–88.
6. Rosai J. Wegener's granulomatosis. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 2, 8 th ed. Mosby, Edinburg 2004; 1207–8.

*MUDr. Jana Hatlová,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové,  
Fingerlandův ústav patologie,  
Sokolská 581,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: jana.hatlova@atlas.cz*

ZE ŽIVOTA FAKULTY

**Výtah z přednášky k příležitosti pořádání Slavnostního Bednova dne  
v Hradci Králové (26. 9. 2006)**

**CHIRURGICKÁ LÉČBA ICHS**

*Jan Harrer*

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



Jan Bedrna (1897–1956) provedl první úspěšnou operaci srdce v našem státě spočívající v ligatuře otevřené tepenné dučeje (1947). Dalším jeho významným krokem v rozvoji kardiochirurgie u nás byl první intrakardiální výkon na zavřeném srdci (mitrální komisurolyza – 1951).

Bedrna se rovněž zabýval chirurgickou léčbou ischemické choroby srdeční. Na 2. schůzi Spolku lékařů východních Čech v lázních Poděbradech přednesl 22. května 1937 sdělení Chirurgické léčení anginy pectoris. Ve své zprávě uvedl: „Angina pectoris jest nemocí, při níž veškeré léčebné snahy kardiologů často selhávají. Chirurgie se proto snaží již delší dobu na základě některých anatomických a fyziologických předpokladů přispěti k léčení této svízelné choroby.“ Konkrétně pak rozdělil možnosti chirurgie z tehdejšího hlediska do následujících variant zásahu:

1. Výkony přerušující nervový reflex, který je příčinou anginózní krize, a případně způsobující dilataci věnčitých tepen (výkony na krčním sympatiku)
2. Výkony snižující nárok na srdeční činnost a tím odlehčující nemocnému srdci (např. thyreoidektomie)
3. Výkony zlepšující novými cévními spojkami výživu myokardu (abraze perikardu, vytvoření muskulárních cévnatých laloků či laloků z omenta a jejich přišití na srdeční povrch).

V závěru svého přehledného sdělení uvedl: „I když výsledky chirurgického snažení nejsou vždycky stoprocentní, práce ukazuje přehled sestav důvěryhodných autorů, že máme dnes po ruce řadu chirurgických výkonů, kterými, byť ne vždy, ale přece ve značném procentu případů, můžeme zmírnit utrpení těch nemocných, u nichž vnitřní medicína selhává.“

Práce byla otištěna v časopise Praktický lékař, 1937, 20, s. 485–488.

Vlastní zkušenosti s léčbou anginy pectoris shrnul Bedrna a spol. v práci autorů: Bedrna J., Mládek, J., Petr R., Procházka J.: Novokainisace a vynětí hvězdotivé uzliny u cévních poruch na horních končetinách a u anginy pectoris v elektrokardiografickém obraze (Lék. listy, 136-141, 1951). Zde autoři uvedli své zkušenosti s 10 pacienty operovanými pro vasomotorické potíže na horních končetinách a s 10 pacienty operovanými pro anginu pectoris.

Z historických milníků v chirurgické léčbě ICHS si zmínku zaslouží následující:

Jonnesco (1916) – denervace srdeční, spočívající v hrudní sympatektomii. Vineberg (1950) – zavedl užívání mamární tepny, kterou implantoval do ischemického myokardu. Až později, po zavedení možnosti angiografické kontroly (Sones, 1958), bylo prokázáno, že opravdu dochází k náhodnému vzniku spojek do ischemického myokardu.

První přímé koronární revaskularizace byly uskutečněny na bijícím srdci. Bailey a spol. popsali již v roce 1957 první dva případy úspěšné endarterektomie ramus interventricularis anterior /RIA/. Většího rozšíření však revaskularizační výkony dosáhly na zastaveném srdci. To bylo možné po zavedení přístroje pro mimotělní oběh /MO/ do klinické praxe (Gibbon, 1953). Revaskularizační operace srdce se staly zlatým standardem v chirurgické léčbě ICHS (Garret, Denis, De Bakey, 1964 první revaskularizace myokardu v mimotělním oběhu).

Ačkoliv se zdálo, že použití MO bude pro myokardiální revaskularizace podmínkou, je pozoruhodné, že v některých zemích se pro nemocné s určitým anatomickým postižením koronárních tepen začaly prosazovat operace bez použití MO. K rozvoji operací bez MO došlo především v Argentíně (Benetti) a v Brazílii (Buffolo). Jedním z důvodů, proč právě v těchto zemích, byla jejich ekonomická situace.

Od roku 1995 došlo k významnějšímu rozšíření provádění koronárních rekonstrukcí též na bijícím srdci, a to bez použití mimotělního oběhu. Výhodou takového postupu je menší zátěž pro pacienta. V této souvislosti mluvíme o miniinvazivních operacích. Neužitím MO se vyhneme negativnímu dopadu MO na organismus. Není tak nutná hemodiluce, nedochází k mechanickému poškozování krevních elementů, nenastává komplex zánětlivé odpovědi na MO, není poškozena krevní srážlivost. Odpadá riziko embolizace případně uvolněných sklerotických plátů ze vzestupné aorty, neboť na aortu nejsou nakládány uzavírací svorky.

V posledním období se v léčbě ICHS rychle rozvinuly intervenční kardiologické metody. Především perkutánní transluminální koronární angioplastika /PTCA/, o jejíž rozvoj v léčbě ICHS se nejvíce zasloužil Andreas Grüentzig (Zürich, 1977), a zavedení koronárních stentů zaznamenaly z důvodů menší zátěže pro pacienta široké praktické použití. PTCA, i s užitím stentů, jsou však zatíženy vznikem restenóz. To bylo jedním ze stimulů pro vývoj léky potahovaných stentů. Nyní se bohužel ukazuje, že tyto mají závažné komplikace v podobě pozdní trombózy stentů s vyšším rizikem úmrtí.

Přesto, že v souvislosti s rozvojem a se zdokonalováním intervenčních katetrizačních metod došlo k určité restrikci v indikacích k chirurgické léčbě, má chirurgická léčba ICHS i nadále své významné postavení. Chirurg však řeší převážně ty stavy, které již intervenční kardiolog řešit nemůže, nebo stavy, které by byly při intervenčním řešení až příliš rizikové

(např. postižení kmene levé koronární tepny, bifurkační stenózy, „in stent“ stenózy, difúzní změny). Rovněž u vícečetného postižení koronárních větví, a především přední mezi-komorové větve (RIA), jsou výsledky chirurgické léčby z dlouhodobého hlediska lepší. Je méně vynucených reintervencí a u diabetiků je i delší dlouhodobé přežívání.

Menší zátěž, plynoucí z operování bez mimotělního oběhu, je výhodou především pro starší a polymorbidní pacienty. Jsou-li tyto operace prováděny ze sternotomie, užívá se pro ně dnes název OP-CAB („off-pump coronary artery bypass grafting“). Kromě vyhnutí se mimotělnímu oběhu může miniinvazivnost dále spočívat i v šetrnější přístupové cestě k srdci.

Miniinvazivní výkony představují menší zátěž pro nemocného, a přitom si podržují hlavní výhodu chirurgické revaskularizace, tj. dlouhodobý profit vyplývající především z užití arteria mamma interna /IMA/, ale i jiných štěpů.

Vedle klasického operačního přístupu střední sternotomií, jenž dovoluje komplexní revaskularizaci všech věnčitých tepen, je dnes nejčastěji prováděn miniinvazivní přístup levostrannou krátkou přední torakotomií ve 4. (někdy v 5.) mezižebří („left anterior small thoracotomy“ /LAST/). Tento přístup je volen k revaskularizaci RIA pomocí LIMA a vžil se pro něj název MID-CAB („miniinvasive direct coronary artery bypass grafting“).

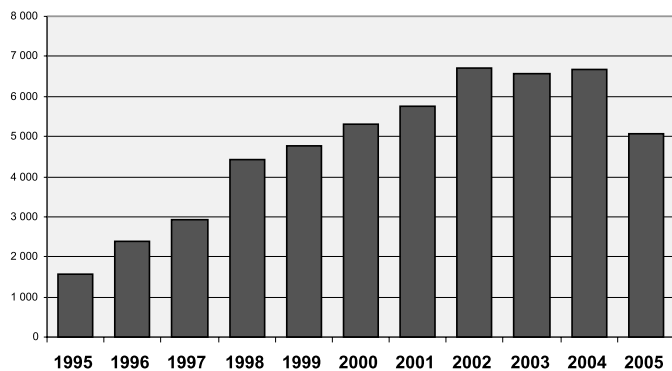
Tyto výkony byly zahájeny poté, co nezávisle na sobě Subramanian a Benetti (1994) přednesli na konferenci v Římě první zkušenosti s revaskularizací RIA pomocí LIMA z LAST přístupu. První multicentrickou studii o revaskularizačních operacích bez MO publikoval v roce 1995 Subramanian.

S tímto výkonem máme na našem pracovišti poměrně dobré zkušenosti. Za 9 let od jeho zavedení bylo provedeno více než 750 výkonů s mortalitou do 2 %. Sám si dovoluji konstatovat, že po získání zkušeností s OP-CAB výkony a konkrétních dovedností s MID-CAB výkony jde o dobře reprodukovatelnou, šetrnou a mnohdy (u pacientů s vyšším operačním rizikem) život umožňující operaci. U převážné většiny nemocných lze z roztažení mezižebří na 3 cm při přístupové cestě LAST (aby nedošlo k nalomení žebra) provést bezpečně jak odběr LIMA, tak i napojení anastomózy LIMA-RIA. Výkon není při správně vedené analgezii pro pacienta nijak zvláště stresující.

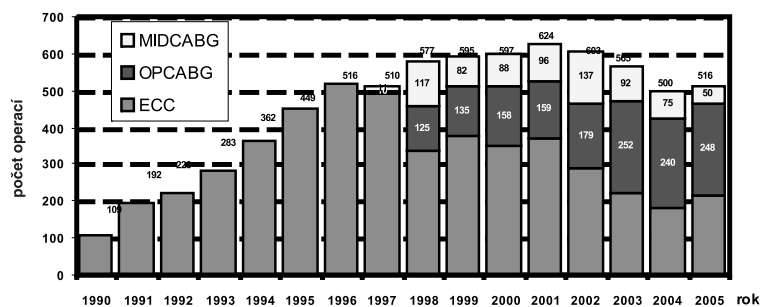
U MID-CAB výkonů prováděných u pacientů zvláště rizikových pro operaci v MO může být upuštěno od požadavku úplné revaskularizace s vědomím, že i neúplná revaskularizace myokardu může u rizikových pacientů významně zlepšit symptomatologii a prodloužit život. Chirurgický výkon je někdy možno u takovýchto neúplných chirurgických revaskularizací kombinovat s PTCA („hybrid procedure“).

MID-CAB výkony z LAST přístupu mají též uplatnění u reoperací. Výhodné je, že se vyhneme riziku resternotomie.

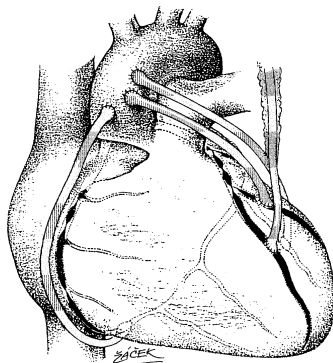
MID-CAB operaci považujeme za jednu z nejefektivnějších operací. Samozřejmě za předpokladu správné indikace a bezchybného provedení operace chirurgem. U tohoto výkonu je velmi šetrným (málo zatěžujícím) přístupem využito potenciálu přírody, kdy je do postižené největší výtokové tepny (RIA) přiveden ten nejlepší příkon (LIMA), který příroda skýtá. LIMA prakticky nede degeneruje. Pacient je většinou již do dvou týdnů po operaci plně zrehabilitován a může pokračovat v běžných zvyklostech.



Graf 1: Vývoj počtu operací pro ICHS v ČR (Český kardiovaskulární registr MZ).



Graf 2: Operace pro ICHS 1990–2005, Kardiologická klinika, FN Hradec Králové.



Obr. 1: Schéma čtyřnásobného bypassu pro postižení koronárních tepen.

## Co může chirurgie přinést dnes?

V souvislosti s užíváním arteriálních štěpů je výhodou chirurgických revaskularizací dobrý dlouhodobý efekt výkonu. V poslední době byly publikovány práce o výhodnosti užití obou mamárních tepen. Lepší dlouhodobé přežívání se začíná projevovat ve druhé dekádě po revaskularizaci (Lytle et al., Ann Thorac Surg, 2004).

Při preparaci obou mamárních tepen je lépe použít preparaci skeletonizované mamární tepny. Důvodem je šetrnější odběr s lepším hojením sternotomické přístupové cesty a též možnost získání delšího štěpu.

Užití radiální tepny je doporučováno tam, kde se v důsledku závažné stenózy (70–80 %) předpokládá dobrý průtok. Za takových okolností je možné očekávat desetiletou průchodnost kolem 87 % (Posatti et al., Circulation, 2003).

V poslední době je vyvíjena technika bypassevých operací bez otevření hrudníku. Celý výkon provádí chirurg nástroji zavedenými do hrudníku přes tři až čtyři několikamilimetrové otvory v mezižebních prostorech. Chirurg se orientuje podle obrazovky, na kterou je obraz snímán kamerou, jejíž optika je zavedena do hrudníku rovněž z několikamilimetrového řezu.

Pro endoskopicky prováděné revaskularizace myokardu se vžil název ECAB („endoscopic coronary artery bypass grafting“).

Úplnou novinkou je napojování bypassev s pomocí robotů. Ovládání nástrojů zavedených z malých otvorů do hrudníku je prováděno na dálku pomocí robotické techniky. Operace jsou ovšem velmi náročné, a to jak z hlediska techniky vlastní operace, tak z hlediska ekonomického. Širší uplatnění těchto postupů je z dnešního pohledu málo pravděpodobné.

Pro budoucnost bude potřebné, abychom prováděli ty nejlepší možné výkony vzhledem k bezpečnosti, výsledkům a nákladům. Máme k dispozici bohaté zkušenosti a důkazy o dlouhodobých výsledcích našeho počínání. Víme, která technika a které štěpy jsou nejlepší.

Arteriální revaskularizace může být dosahována s mortalitou v rozmezí 0,8–3,0 %. Otázku, proč neprovádíme více než 12 % s užitím obou mamárních tepen si ve své práci položil Barner – Saint Louis (USA). „Je to chirurgická netečnost, nebo lenost? Když existuje soupeření o pacienta, musíme v zájmu nemocného užívat těch nejlepších zbraní (operací), které máme. Musíme použít těch nejlepších konduktů na ty nejlepší koronární tepny. A to s tou nejnižší mortalitou, morbiditou a cenou. Let's not be slackers!“

Další přednosti chirurgické léčby ICHS tkví v možnosti ovlivnit pokročilé difúzní změny na koronárních tepnách. Zde se uplatňují mnohočetné anastomózy. U takových, jinak neoperabilních stavů, připadá v úvahu rovněž endarterektomie. Výhodiskem může být i transplantace srdce. Tu lze však pro nedostatek dárců nabídnout jen malému počtu pacientů.

Při úvaze o miniinvazivních výkonech je potřebné zmínit, že by neměly být prováděny na úkor kompletnosti revaskularizace tam, kde pacient bez vyššího rizika snese operaci s užitím mimotělního oběhu. Anastomóza na bijícím srdci musí být stejně dokonale, jako ta, co se provádí na zastaveném srdci (důležitost chirurgické techniky, uží-

vání „vnitřního shuntu“). Rovněž užití kratších (menších) přístupů nesmí být na úkor šetrného zacházení s tkáněmi (např. hmoždění tkání při nešetrné retrakci). Nelze zapomenout na základní chirurgický princip tzv. „fyziologického operování“. Šetrnost přístupu ke tkáním znamená v této souvislosti užití co nejméně zatěžujících postupů s co nejlepším efektem.

Přednášku bych si dovilil zakončit slovy, která pronesl nejbližší žák a velký obdivovatel prof. Bedrny, prof. Jaroslav Procházka, při příležitosti prvního Bedrnova dne v roce 1986: „Každá nová myšlenka, nejen ve vědě, více nebo méně dlouho zraje, a když už je na spadnutí, musí přijít přemýšlivá a prozíravá osobnost, která má nejen dost zkušeností, ale i odvahu uvést ji do života. Proto jméno akademika Jana Bedrny bude navždy spjato se vznikem československé srdeční chirurgie.“

*doc. MUDr. Jan Harrer, CSc.,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové,  
Kardiochirurgická klinika,  
Sokolská 581,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: jharrer@seznam.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2006;51(4):331-

ZE ŽIVOTA FAKULTY

## **KLINIKA NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ - HISTORIE A SOUČASNOST**

*Valerie Hassmanová*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Klinika nemocí z povolání

### **Základní informace o oboru nemocí z povolání**

Jedná se o interdisciplinární obor zabývající se sledováním vlivu práce a pracovních podmínek na zdravotní stav zaměstnanců a prevencí nemocí z povolání. Diagnostikuje, posuzuje a uznává nemoci z povolání, navrhuje jejich jednorázové odškodnění a účastní se řešení vhodného pracovního zařazení.

Charakter oboru nemocí z povolání určuje, že dominantní je vazba na praktické lékaře, lékaře závodní preventivní péče, odborné konziliáře na krajské úrovni i odborníky okresní. Nezbytná je trvalá spolupráce s orgány ochrany veřejného zdraví (hygienická služba) a samozřejmě se zaměstnavateli. Tím se zásadně liší od jiných klinických pracovišť.

Základním právním předpisem, o který se opírá, je seznam nemocí z povolání, který v průběhu let doznal řady novel. Poslední je přílohou Nařízení vlády 290/1995 Sb. V něm jsou v šesti kapitolách, označujících charakter rizika, uvedena pod jednotlivými položkami onemocnění, která lze v České republice jako nemoc z povolání uznat. Současně jsou stanovena diagnostická kritéria a pracovní podmínky, které toto uznání podmiňují. Citace celé řady dalších právních předpisů, jejichž znalost je pro práci oboru nezbytná, přesahuje rámec tohoto sdělení.

### **Historický přehled**

V roce 1949 vznikl z iniciativy MUDr. Jiřiny Jindřichové jako součást interní kliniky Ústav pracovního lékařství se společným přednostou prof. MUDr. Pavlem Luklem.

Z tohoto ústavu se v roce 1953 stalo samostatné oddělení nemocí z povolání, jehož vedoucí lékařkou byla MUDr. Jiřina Jindřichová. K ní se pak připojili další lékaři, kteří tvořili dlouholetý stabilní základ pracoviště (MUDr. Vladimír Medek, pozdější zástupce

přednosta pro LPP, MUDr. Andrej Šimko, MUDr. Pavel Hassman a od roku 1963 MUDr. Valerie Hassmanová-Černíková). Částečně se na chodu rozvíjejícího se pracoviště podíleli v 50. letech minulého století externí lékaři, mezi nimi i pozdější přednosta I. interní kliniky prof. MUDr. František Černík a MUDr. Vladimír Váňa, pozdější pracovník ministerstva zdravotnictví. Neopominutelnou úlohu zastávala vrchní sestra Libuše Rezková, která byla klinice věrná po celou svoji pracovní kariéru.

V roce 1968 se stalo oddělení Klinikou nemocí z povolání. Přednostkou byla jmenována tehdy již doc. MUDr. Jiřina Jindřichová, CSc. (1918–2001). Po jejím odchodu byl od 1. 1. 1974 ustanoven přednostou doc. MUDr. Pavel Hassman, CSc. (1930–1999), který tuto funkci zastával až do své smrti. Zástupcem přednosta pro LPP byl MUDr. Václav Spousta, a po jeho odchodu z kliniky, od roku 1982 MUDr. Eva Korolová. Ta byla po smrti doc. Hassmana pověřena vedením kliniky. Od 1. 1. 2007 je do funkce přednosta kliniky jmenován doc. MUDr. Jiří Chaloupka, CSc.

Klinika nikdy nedisponovala velkým počtem zaměstnanců a prošla jí celá řada lékařů, z nichž někteří, a to i ti, kteří již složili atestaci z oboru a jevíli se pro další chod kliniky jako perspektivní, ji z nejrůznějších důvodů opustili. Tato skutečnost mnohokrát zkomplikovala plánované předpoklady a „starý“ kádr musel stále znovu začínat s výchovou nových lékařů. V současnosti je naděje, že nynější personální složení kliniky bude zárukou její stability a dalšího rozvoje.

Ambulantní část kliniky se vždy nacházela mimo areál Fakultní nemocnice v centru Hradce Králové a několikrát měnila své umístění. Až od roku 1995 je ve společné budově s Klinikou rehabilitace a protetiky ve „Staré nemocnici“.

Lůžková část byla v 50. letech minulého století na interním oddělení nemocnice v Novém Bydžově, kam lékaři dojížděli. Od roku 1960 až do svého zrušení v roce 1992 byla s počtem deseti lůžek umístěna na I. interní klinice.

Vlastní toxikologická laboratoř byla v roce 1994 v rámci centralizace laboratoří převezena pod Ústav klinické biochemie a diagnostiky.

### Charakteristika práce kliniky a její obsah

Maximální soustředění oddělení a pozdější kliniky bylo a je na ambulantní péči o pracovníky, jejichž práce je spojena s nejrůznějšími riziky specifikovanými v seznamu nemocí z povolání, nebo kteří vyžadují pro výkon své práce odborné vyjádření o způsobilosti dané jinými právními předpisy. Na počátku se tato péče týkala zaměstnanců z rizikových pracovišť celého Východočeského (nyní Královéhradeckého) kraje, později, po vzniku Oddělení nemocí z povolání v Pardubicích, jeho podstatné části.

V roce 1972 převzal péči o rizikové pracovníky okresu Trutnov Experimentální odbor pracovního lékařství při OHS Trutnov, kterému byla předána veškerá zdravotní dokumentace sledovaných pracovníků, především horníků. Od roku 1976 se z něho stalo oddělení nemocí z povolání začleněné pod trutnovskou nemocnici a vedené MUDr. Dušanem Kalášem. Po jeho předčasné smrti byla velice krátce vedoucí lékařkou MUDr. Helena Příhodová. Koncem roku 1995 bylo toto oddělení zrušeno a zajištění péče o uváděné pracovníky trutnovského okresu se vrátilo na hradeckou kliniku.



Obr. 1: První řada vlevo dr. Jindřichová, dr. Černík, prof. Lukl.



Obr. 2: Doc. Hassman v dřívějších dobách výuky posluchačů.





Obr. 3: Část pracovníků kliniky v roce 2002.



Obr. 4: Budova kliniky nemocí z povolání v roce 2006.

V roce 1975 byla klinika pokynem ministerstva zdravotnictví pověřena péčí o československé občany služebně vyjíždějících do epidemiologicky, klimaticky a jinak zdravotně náročných oblastí zahraničí, a tak bylo zřízeno krajské středisko, které tuto péči zajišťovalo. K její vysoké kvalitě, díky zkušenostem získaným během dlouholetého pracovního pobytu v Zambii, významně přispěla MUDr. Zdeňka Rondiaková, spolu s ní MUDr. Hassmanová a později i MUDr. Korolová, všechny jako pracovnice kliniky.

Od roku 1995 toto pracoviště pod novým názvem Středisko cestovní medicíny poskytuje zdravotní služby i soukromým cestovatelům. V roce 2002 byla péče rozšířena o široké spektrum nařízených nebo doporučených očkování.

V úzké návaznosti na kliniku pracuje poradna pro kožní nemoci z povolání. Zpočátku, až do roku 1982, byla jako součást kožní kliniky umístěna na klinice nemocí z povolání, od tohoto roku až do současnosti je přímo na kožní klinice. Od počátku ji odborně zajišťovala MUDr. Margot Chytilová, po jejím odchodu poradnu dosud vede MUDr. Jaroslava Vaněčková.

Jak vyplývá z výše citovaného seznamu, je pro posuzování nemocí z povolání, které se týkají téměř všech medicínských oborů, nezbytná spolupráce s mnoha dalšími klinikami a odděleními, dominantní je ale vazba na kliniku neurologickou, ortopedickou, otorinolaryngologickou, rentgenologickou a ústav klinické imunologie a alergologie. Samozřejmostí je trvalá spolupráce s odborníky na okresních úrovních.

Od roku 1996 je součástí kliniky závodní zdravotní středisko, jehož dvě lékařky zajišťují péči o všechny zaměstnance Fakultní nemocnice.

### Výuka a odborné zaměření

Do výuky posluchačů všeobecného směru LF jsou lékaři kliniky zapojeni v rámci vnitřního lékařství od počátku 60. let minulého století. Na ní se vedle doc. Jindřichové podíleli jako zaměstnanci LF UK doc. Hassman, od roku 1972 odborná asistentka MUDr. Hassmanová, CSc. a od poloviny 80. let i lékaři kliniky kmenově zaměstnaní ve FN.

Zájem doc. Jindřichové se soustřeďoval především na zdravotní problematiku zemědělských pracovišť, pneumokoniózy u svářečů a pneumokoniózy způsobeném prachem obsahujícím oxid křemičitý. Posuzováním pneumokonióz z oxidu křemičitého se nyní zabývá především dr. Hassmanová, jejíž sdělení Pohled na silikózy vzniklé po práci v dnes již historickém riziku oxidu křemičitého, které bylo následně publikováno, bylo na II. kongresu nemocí z povolání s mezinárodní účastí v Luhačovicích v roce 2004 oceněno jako nejlepší původní práce.

Více než 50 let jsou předmětem zájmu onemocnění z azbestového prachu (dr. Medek, doc. Hassman, dr. Hassmanová). Již počátkem 80. let minulého století vznikly studie o vývoji hyalinóz pleury v obrazu počítačové tomografie (společně s doc. Hegerem). Poslední práce - Onemocnění z azbestového prachu a trend jejich vývoje u exponovaných pracovníků v letech 1951–2003 vyšla z pera Dr. Hassmanové a byla publikována v Acta Medica (Hradec Králové), Suppl. 2004.

Práce shrnující dlouholeté zkušenosti se sledováním zdravotního stavu kuličů skla (dr. Medek, dr. Šimko a doc. MUDr. Jaromír Kovařík, CSc. z neurologické kliniky) získala v roce 1968 Hůskovu cenu.

Publikace doc. Hassmana – Epidemiologická studie o zdravotním stavu dlouholetých pracujících s trinitrotoluenem s nálezem TNT katarakty byla v roce 1977 národní prioritou, v západní literatuře ale ve své době nemohla být, s ohledem na charakter výroby spojené se státním tajemstvím, publikována.

Posuzování stále více aktuálních profesionálních alergických onemocnění, především bronchiálního astmatu a alergické rinitidy, je doménou MUDr. Karin Boušové, Ph.D. Ta je i spoluautorkou doporučených postupů pro praktické lékaře – Profesionální průduškové astma a profesionální alergická rinitida, reg. č. o/037/039 (projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3 v roce 2001).

Autorkami řady prací vycházejících z praxe střediska cestovní medicíny jsou MUDr. Hassmanová, CSc. a MUDr. Korálová, Ph.D. Obě se spolu s ostravským pracovištěm podílely na vypracování doporučeného postupu pro praktické lékaře – Péče o pracovníky vyjíždějící do zahraničí reg. č. o/037/011 (Projekt MZ ČR zpracovaná ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3 v roce 2001).

Klinika je v současnosti akreditovaným školicím pracovištěm pro přípravu lékařů k atestaci v oboru pracovní lékařství. Lékaři kliniky jsou spoluautory celostátních učebnic (Základy vnitřního lékařství autorů Jan Bureš, Jiří Horáček a spol., Galén 2003, Pracovní lékařství – základy primární pracovní lékařské péče – kolektiv autorů, Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, Brno 2005) a řady dalších publikací. Byli a dále jsou členy výboru odborných společností a aktivní účastí přispívají rozvoji oboru na mnoha odborných setkáních.

## **Závěr**

Klinika nemocí z povolání je pracoviště poskytující specializované pracovní lékařské služby, včetně uznávání nemocí z povolání, a je jediným zařízením svého druhu v Královéhradeckém kraji.

Přes mnoho úskalí a problémů v průběhu její, nyní již téměř šedesátileté existence, si vybudovala pozici, která je jejími stálými partnery respektována a oceňována a kvalita práce je vysoce hodnocena i reprezentanty oboru.

Chci věřit a přejít jí, aby její další vývoj byl stejně úspěšný a aby ho za řadu let se stejně dobrým pocitem z vykonané práce mohli zhodnotit moji následovníci.

*MUDr. Valerie Hassmanová, CSc.,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové,  
Klinika nemocí z povolání,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: hassmanova@fnhk.cz*

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2006;51(4)

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

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

Editor: prof. MUDr. 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. Mokrý, 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](mailto:psenicovap@lfhk.cuni.cz)

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

Grafická úprava, lito: Jiří Procházka - JPA (603 446 774, [jpahk@tiscali.cz](mailto:jpahk@tiscali.cz))  
Polygrafická výroba: Libor Dvořák, Hradec Králové (775 195 154, [tisk.dvorak@wo.cz](mailto:tisk.dvorak@wo.cz))

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v březnu 2007