

KAZUISTIKA

IDIOPATICKÁ FOKÁLNÍ GRANULOMATÓZNÍ MYOZITIDA

V. HORČIČKA, Jr., M. DUŠKOVÁ¹, J. KUČERA², V. HORČIČKA, Sen.

IDIOPATHIC FOCAL GRANULOMATOUS MYOSITIS

III. interní klinika LFUP a FN, Olomouc

Přednosta: prof. MUDR. V. Ščudla, CSc.

¹Ústav patologické anatomie LFUP a FN, Olomouc

Přednosta: prof. MUDr. J. Dušek, CSc.

²Klinika otorhinolaryngologie LFUP a FN, Olomouc

Přednosta: prof. MUDr. J. Klačanský, CSc.

Souhrn

Granulomatózní myozitida je onemocnění nejčastěji spojované se sarkoidózou. Jsou však známy i případy idiopatické granulomatózní myozitidy. V předložené práci informujeme o případě idiopatické fokální granulomatózní myozitidy u 35leté ženy projevující se nebolestivou uzlovou formací v pravém musculus sternocleidomastoideus s průvodními subfebriliemi a artralgiemi. Byly přítomny zvýšené hladiny titrů na boreliózu, ale na podkladě jediného pozorování se nelze s určitostí vyjádřit, zdali oba zmíněné procesy byly v příčinné souvislosti nebo pouhou koincencí. Námi zaznamenané histologické změny v oblasti příčně pruhovaného svalstva však nebyly dosud u lymfské boreliózy popsány. Známky systémového granulomatózního onemocnění nebyly nalezeny. Součástí sdělení je rozbor dostupných dosud zveřejněných obdobných případů a vztahu idiopatické granulomatózní myozitidy k sarkoidóze. Je známo, že granulomatózní myozitida může být prvním projevem sarkoidózy, často však zůstává idiopatickou, bez systémových projevů. Patogeneza granulomatózní myozitidy zůstává stále nejasná.

Klíčová slova: granulomatózní myositis.

ÚVOD

Granulomatózní myozitida je zánětlivé postižení svalové tkáně granulomatózního nekaseifikujícího charakteru. Nejčastěji bývá pozorována v souvislosti se sarkoidózou, objevuje se však i při Wegenerově granulomatóze, Crohnově chorobě, dermatomyozitidě i polymyozitidě, při smíšené nemoci pojivové tkáně (MCTD), tuberkulóze, myastenia gravis, dysgerminomu, eosinofilní granulomatóze s Langerhansovými buňkami, lymfomatoidní granulomatóze, angioimunoblastické lymfadenopatii, Kawasakiho syndromu. Příčinou bývá i filarióza, histoplazmóza, trypano-

Summary

Granulomatous myositis is induced by sarcoidosis most often but may be seen in association with a wide variety of other disorders or in isolation. There is a report of a case of 35 year old woman with localized idiopathic granulomatous myositis affecting sternocleidomastoideus muscle by a painless nodule of 4x4 cm accompanied by subfebrility, arthralgia and serological signs of Lyme disease. There are no signs of other organ or systemic granulomatous affection. We cannot decide on basis of one case if there is any causal relationship between Lyme disease and granulomatous myositis or if there is only occasional coincidence. These histological changes at a patient with the Lyme disease are not mentioned in the literature so far. The close relationship between idiopathic granulomatous myositis and sarcoidosis is discussed too. The granulomatous myositis can be the first sign of sarcoidosis but granulomatous myositis may stay in isolation. We present an analysis of similar findings of other authors too. The pathogenesis of granulomatous myositis remains unclear.

Key words: granulomatous myositis.

somiáza, coccidioidomykóza (4, 8, 13). V odborné literatuře se můžeme setkat i s případy izolované granulomatózní myozitidy bez přítomnosti jiného systémového onemocnění (4, 6, 8, 13, 14). V předloženém sdělení předkládáme základní charakteristiku námi pozorovaného onemocnění.

POPIS PŘÍPADU

35letá úřednice upozorovala po prodělané maxilární sinusitidě v průběhu následujícího roku sklon k subfebriliím. V dalších 3 měsících došlo před pravým musculus sterno-



Obr. 1. CT-snímek krku zachycující zduření v musculus sternocleidomastoideus vpravo v příčném řezu.

Fig. 1. Computed tomography scan of neck reveals the swellness in right sternocleidomastoid muscle in cross section.

cleidomastoideus (m. SCM) k vývinu nebolestivé rezistence dosahující postupně velikosti 4x4 cm, bez známek zarudnutí a fluktuace, s velmi těsným vztahem k m. SCM. Ultrasonografické vyšetření prokázalo vřetenovité rozšíření svalových struktur, přilehlé uzliny nad bifurkací karotidy velikosti do 1 cm, gl. parotis ve ventrodorzálním rozměru 2,3 cm. Počítačová tomografie tento náález potvrdila. Na obrázku 1 (CT-snímek krku) je zachyceno zduření v pravostranném musculus sternocleidomastoideus v příčném řezu.

Opakovaná punkční cytologie z oblasti zduření nepotvrdila původní podezření na zhoubný proces a svědčila spíše pro zánětlivé granulomatózní změny. Na obrázku 2 je vidět zřetelná obrovská mnohoaderná buňka a skupina epiteloidních buněk s protáhlými doutníkovitými jádérky v okolí bílkovitých sraženin (barvení CG – Giemsa).

Zastření zjištěné v paranazálních dutinách po léčbě antibiotiky ustoupilo. Přesto pro trvající klinické podezření na zhoubný charakter léze v oblasti pravého m. SCM byla provedena bloková resekce krčních uzlin, exstirpace podčelistní žlázy, disekce zduření na horní a dolní třetině m. SCM a kyretáž nosohltanu. Histologické vyšetření získané tkáně se vyznačovalo přítomností četných vláken kosterní svaloviny obklopené proliferujícím vazivem endomyzia a perimyzia s převažující přítomností velmi četných lymfocytů T i B. T-lymfocyty byly topograficky vázány na regresivně změněná svalová vlákna. Místy byly přítomny svalové elementy s bazofilní cytoplazmou. V zánětlivém infiltrátu byly dále patry granulomy s epiteloidními a obrovskými mnohoadernými buňkami, nebyly nalezeny buňky ganglioidního typu vyskytující se při proliferativní myo-

zitidě či fasciitidě. Histologický náález byl uzavřen jako granulomatózní myozitida. Na obrázku 3 vidíme v přehledném zvětšení reziduální vlákna kosterní svaloviny zanikající ve fibroproduktivní zánětlivé infiltraci.

Na obrázku 4 imunohistologické vyšetření dokládá přítomnost rezavě zbarvené, zřetelně převažující T-lymfocytární složky v markeru pan T-CD 45 RO+, jež je pro granulomatózní tkáň charakteristická.

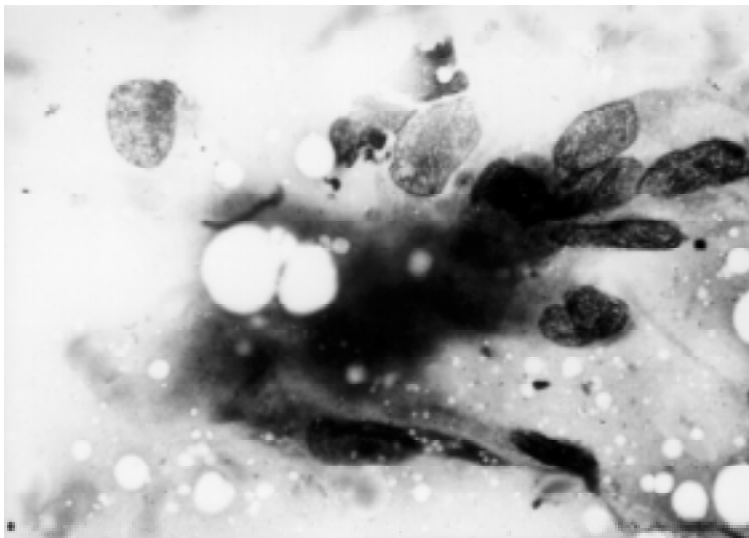
Pooperační rána se hojila příznivě, v dané lokalizaci nedošlo k vývoji kontraktury. V období po operaci nebyly přítomny laboratorní známky jiného orgánového, případně systémového onemocnění, či známky svalové léze. V laboratorním obraze bylo zaznamenáno zvýšení titru protilátek proti boreliím: IgM 0,62 pozitivní, IgG negativní, Western blott IgM pozitivní v P 41,39, OspA,C,P18 jinak IgM a IgG negativní. Byly zaznamenány normální hodnoty sedimentace erytrocytů, hemogramu, CRP, kreatinínázy, myoglobinu, AST, ALT, ELFO plazmatických bílkovin, kožního testu podle Mantoux. Sérová angiotenzin konvertáza SACE 48 U byla normální, stejně jako titr latexového fixačního testu. Titr antinukleárního faktoru byl taktéž negativní, extrahovatelný nukleární antigen nebyl prokázán. ANCA protilátky, LE buňky ani protilátky proti štítnici nebyly přítomny. Serologická vyšetření na brucelózu, toxoplazmózu, tularemii, varicellu zoster byla negativní, titry protilátek proti leptospirám, yersiniím, chlamydiím, mykoplazmatům, proti virům hepatitidy A, B, C, virům herpes simplex, chřipky typu A,B, adenovirům, RS a coxsackie B1-6 virům byly v mezích normy. Paul Bunnellův test, OCH a IM testy na mononukleózu byly také normální. Rtg vyšetření srdce a plic neprokázalo zvětšení hilových uzlin svědčících pro sarkoidózu, sonografický náález na bříse a štítné žláze rovněž neprokázal patologické změny. V průběhu dalších 8 měsíců přetrvávaly subfebrilie, stěhovavé artralgie drobných kloubů horních a dolních končetin spojené s prosáknutím bez zarudnutí. Artralgie ustoupily po léčbě diklofenakem. Vzhledem k subfebriliím a pozitivitě titrů na borelie byla nemocná léčena po dobu 3 týdnů doxycyklinem. Po uvedené léčbě došlo k ústupu pozitivitity titrů Western blott, avšak i v odstupu přetrvávala pozitivita boreliových protilátek v třídě IgM. V rámci dosavadního, déle nežli 10měsíčního sledování od operačního zákroku je nemocná v celkově dobrém stavu, došlo k vymizení subfebrilií, lokální pooperační náález je příznivý, nedošlo k recidivě zánětlivých granulomatózních změn v operační, či jiné krajině.

ROZPRAVA

Klinický obraz granulomatózní myozitidy bývá pestrý. Od asymptomatického průběhu, přes svalovou slabost až po obraz recidivujících akutních myozitid nejrůznější lokalizace s postihem jazyka, bránice, předloktí, m.

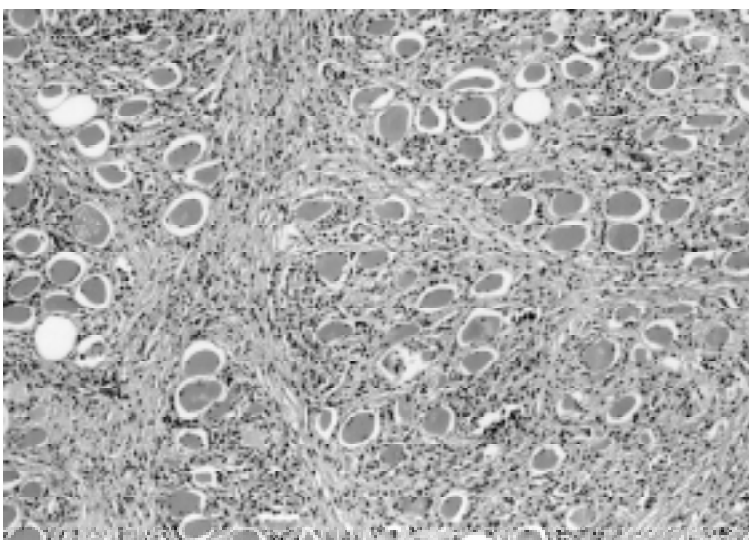
Obr. 2. Aspirační cytologie: zřetelná obrovská mnohojaderná buňka, skupina epiteloidních buněk s protáhlými doutníkovými jádry v okolí blízkovitých sraženin. Barvení MCG - Giemsa.

Fig. 2. Fine needle aspiration cytology reveals the giant multinucleated cell and several epithelioid cells in its neighbourhood.



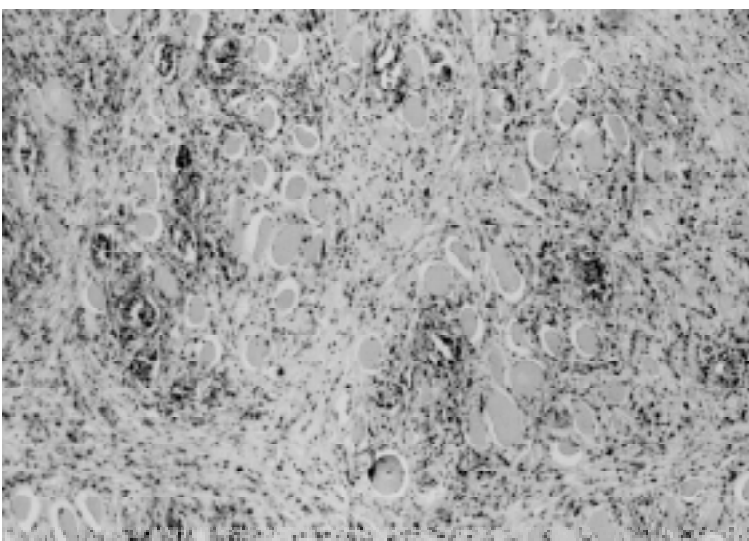
Obr. 3. V přehledném zvětšení zastižena reziduální vlákna kosterní svaloviny zanikající ve fibroproduktivní zánětlivé infiltraci.

Fig. 3. Histology of the lesion in small magnification with residual muscle cells in dense inflammatory infiltration.



Obr. 4. Imunohistologicky doložena zřetelně převažující rezavě zbarvená T-lymfocytární složka v markeru pan T=CD45RO+, jež je pro granulomatózní tkáň charakteristická.

Fig. 4. Immunohistologically documented prevalence of T lymphocytes in CD45RO+ which is typical for granulomatous tissue.



triceps brachii, m. sternocleidomastoideus (4, 5, 6, 13, 14). Občasně, a to nejčastěji u sarkoidózy a polymyozitidy, byl prokázán v postižené lokalitě rozvoj kontraktury (13), či svalové atrofie, popř. neuropatie. Vzácné však nejsou ani případy spontánního zhojení (13, 14). Je popsán i případ 58leté ženy s 6 měsíců trvajících kontrakturami prstů obou rukou, s pozitivitou latexového fixačního testu, SACE 63 U a s vývojem vaskulitidy a glomerulopatie s tvorbou srpků, se zvýšenými hladinami CIK, ANF, ANCA. Nález pomalu progredoval i po léčbě prednisonem (13). Granulomatózní myozitida byla registrována i v souvislosti se smíšenou nemocí pojivové tkáně (MCTD), kdy po 10 letech léčby pouze nesteroidními antirevmatiky se dostavily generalizované myalgie, artralgie a teploty s pozitivitou zánětlivých markerů a laboratorními známkami svalové léze, spojené s histologickým průkazem akutní izolované sarkoidózy svalu (1).

V histologickém obraze granulomatózní myozitidy obvykle dominuje epiteloidní a mnohojaderná velkobuněčná infiltrace obklopená makrofágy a monocyty s nekrotickými a regenerativními změnami (10, 13, 14). Artralgie a subfebrilie byly pozorovány při idiopatické granulomatózní myozitidě (2, 3), v našem případě však mohly souviset i s mitigovanou boreliovou infekcí. Vztah mezi lymfskou boreliózou a granulomatózní myozitidou dosud nebyl v dostupné odborné literatuře popsán, nelze tedy vyloučit, že u našeho pozorování šlo pouze o náhodnou koincidence. Nepřítomnost obvyklých laboratorních známek svalové léze stejně jako zánětlivých markerů může souviset s časovým odstupem laboratorních testů od resekce útvaru. Nutno však podotknout, že vzestup kreatinkinázy v séru byl popsán pouze u pěti ze sedmi sledovaných nemocných se sarkoidní granulomatózní myozitidou a pozitivita SACE jen u 1/3 pacientů s granulomatózní myozitidou při sarkoidóze (14). Laboratorní známky svalové léze a elektromyografický nález byly jediným příznakem granulomatózní idiopatické myozitidy, histologicky potvrzené v případě 14letého chlapce (4). Ze zobrazovacích vyšetření se jeví v nejpříznivějším světle nukleární magnetická rezonance a ultrasonografie. Sonograficky se granulomatózní myozitida projevuje hyperechogenitou a hypertrofií granulomatózně změněného svalu odpovídající spíše přítomnosti tuku, nežli fibróze svalové tkáně (7, 12). Dosud zveřejněné případy fokální – lokalizované granulomatózní myozitidy byly popsány dosti neurčitě, stejně jako jejich případný přechod v generalizovanou polymyozitidu. Nejasný zůstává vztah granulomatózní myozitidy k sarkoidóze. Z dosavadních pozorování vyplývá, že granulomatózní myozitida může být prvním projevem sarkoidózy (6, 8, 11, 13, 14), avšak může zůstat i lokalizovanou a idiopatickou (4, 6, 13, 14). Patogenetický mechanismus vzniku granulomatózní formace je zřejmě u idiopatické granulomatózní myozitidy a sarkoidové granulomatózní myozitidy podobný, neboť fenotyp T-lymfo-

cytů účastnících se patologického procesu se u těchto jednotek neliší – CD 4+ T lymfocyty v centru a CD 8+ v periférii zánětlivého svalového procesu (14, 15). Předpokládá se, že makrofágy uvolňují tumor nekrotizující faktor alfa (TNF alfa), interleukin 1 (IL-2), a tak zvyšují expresi leukocytárního funkčního antigenu (LFA-1) a intercelulární adhezni molekuly 1 (ICAM-1). Tyto cytokiny a adhezni molekuly sa pak podílejí na spuštění lokální proliferace T-lymfocytů (10). Podle názoru dalších autorů hraje u granulomatózní myozitidy důležitou roli interleukin 1, na rozdíl od polymyozitidy a dermatomyozitidy (2, 3). Léčebně se doporučují nesteroidní antiflogistika, steroidy v pulzní i dlouhodobé léčbě. Klinickou studií dosud zůstává neověřen přímý účinek cyklosporinu. V souvislosti s vaskulitidou byl zaznamenán i příznivý efekt azathioprinu, zkoušeno bylo rovněž nitrožilní podání vysokých dávek imunoglobulinů (9, 10, 13, 14).

ZÁVĚR

Granulomatózní myozitida je onemocnění nejčastěji spojované se sarkoidózou. Jsou však známy i případy idiopatické granulomatózní myozitidy. V předložené práci informujeme o případě idiopatické fokální granulomatózní myozitidy u 35leté ženy projevující se nebolestivou uzlovou formací velikosti 4x4 cm v pravém m. SCM s průvodnými subfebriliemi a artralgiemi. Byly přítomny zvýšené hladiny titrů na boreliózu, ale na podkladě jediného pozorování se nelze s určitostí vyjádřit, zdali oba zmíněné procesy byly v příčinné souvislosti nebo pouhou koincidence. Námi zaznamenané histologické změny v oblasti příčně pruhozaného svalstva však nebyly dosud u lymfské boreliózy popsány. Znamky systémového granulomatózního onemocnění nebyly nalezeny. Součástí sdělení je rozbor dostupných dosud zveřejněných obdobných případů a vztahu idiopatické granulomatózní myozitidy k sarkoidóze. Je známo, že granulomatózní myozitida může být prvním projevem sarkoidózy, často však zůstává idiopatickou, bez systémových projevů. Patogeneza granulomatózní myozitidy zůstává stále nejasná.

Rozbor uvedeného bioptického případu byl proveden v rámci semináře International Academy of Pathology prof. MUDr. Z. Lukášem, DrSc., z II. ÚPA Brno.

LITERATURA

1. Arai, H., Itoh, A., Ohta, I.: A case of mixed connective tissue disease associated with uncommon acute myopathy caused by isolated muscle epithelioid granuloma. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi*, 100, 1990, s. 721–727.
2. Authier, F.J., Mhiri, C., Chazaud, B., Christov, C., Cherin, P., Barlovatz-Meimon, G., Gherardi, R.K.: Interleukin-1 expression in inflam-

matory myopathies: evidence of marked immunoreactivity in sarcoid granulomas and muscle fibres showing ischaemic and regenerative changes. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 23, 1997, s. 132—140.

3. Belec, L., Authier, F.J., Chazaud, B., Piedouillet, C., Barlowatz-Meimon, G., Gherardi, R.K.: Interleukin-1 and IL-1 beta mRNA expression in normal and diseased skeletal muscle assessed by immunohistochemistry, immunoblotting and reverse transcriptase-nested polymerase chain reaction. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56, 1997, s. 651—663.

4. Crisetti, M., Dell'Olio, L., Crociani, P.: Miosite granulomatosa idiopathica in eta pediatrica. *Minerva Pediat*, 48, 1996, s. 271—263.

5. Dewberry, R.G., Schneider, B.F., Cale, W.F., Philips, L.H.: Sarcoid myopathy presenting with diaphragm weakness. *Muscle Nerve*, 16, 1993, s. 832—835.

6. Khan, A.R., Bertorini, T.E., Horner, L.H.: Tongue involvement in patient with granulomatous myositis. *South Med J*, 90, 1997, s. 937—939.

7. Levine, C.D., Miller, J.J., Stanislaus, G., Wachsberg, R.H., Simmon, M.Z.: Sarcoid myopathy: imaging findings. *J Clin Ultrasound*, 25, 1997, s. 515—517.

8. Mastaglia, F.L.: Inflammatory diseases of muscle. Oxford, Blackwell Scientific 1988.

9. Mastaglia, F.L., Laing, B.A., Zilko, P.: Treatment of inflammatory myopathies. *Baillieres Clin Neurol*, 2, 1993, s. 717—740.

10. Mathur, A., Kremer, J.M.: Immunopathology, musculoskeletal features and treatment of sarcoidosis. *Cur Opin Rheum*, 5, 1993, s. 90—94.

11. Reichmann, H., Schalke, B., Seibel, P., Naumann, M., Toyka, K.: Sarcoid myopathy and respiratory chain defects: clinicopathological, biochemical and molecular biological analyses. *Neuromuscular Disorders*, 5, 1995, s. 277—283.

12. Reimers, C.D., Fleckenstein, J.L., Witt, T.N., Muller-Felber, W., Pongratz, D.E.: Muscular ultrasound in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol Sci*, 116, 1993, s. 82—93.

13. Simmonds, N.J., Hoffbrand, B.I.: Contracturing granulomatous myositis: a separate entity. *J Neurol Neurosurg Psych*, 53, 1990, s. 998—1000.

14. Takanashi, T., Suzuki, Y., Yoshino, Y., Nonaka, I.: Granulomatous myositis: pathologic reevaluation by immunohistochemical analysis of infiltrating mononuclear cells. *J Neurol Sci*, 145, 1997, s. 41—47.

15. Tews, D.S., Pongratz, D.E.: Immunohistological analysis of sarcoid myopathy. *J Neurol Neurosurg Psych*, 59, 1995, s. 322—325.

Do redakcie došlo 14.1.1999.

Adresa autora: MUDr. V. Horčíčka Jr., Kollárovo nám. 2, 772 00 Olomouc, Česká republika.

JUBILEUM

30 ROKOV SLOVENSKEJ REUMATOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

Základy modernej európskej reumatológie sa viažu na kongres Medzinárodnej spoločnosti pre lekársku hydrologiu, ktorý sa konal roku 1920 v Piešťanoch a na ktorom sa založil Výbor pre reumatizmus ako zárodok neskoršej Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR). No skutočný rozvoj reumatológie nastal až po 2. svetovej vojne, keď sa vo viacerých krajinách oddelila reumatológia od balneológie a fyziatrie, ba aj od atomizujúcej sa internej medicíny. V bývalej ČSR boli hlavnými nositeľmi rozvoja reumatológie Výskumný ústav reumatických chorôb v Prahe (1952) a v Piešťanoch (1953), no v rámci Čs. lekárskej spoločnosti J.E. Purkyňu to bola Fyziatrická spoločnosť, na pôde ktorej vznikla Reumatologická sekcia. Až koncom 50. rokov vzniká nezávislá Čs. reumatologická spoločnosť s celoštátnym výborom, v ktorom mali pomerné zastúpenie reumatológovia z Čiech, Moravy a Slovenska. Obrodný proces roku

1968 priniesol nielen ideu „socializmu s ľudskou tvárou“, ale aj realizáciu federalizácie ČSSR, ktorá sa uzákonila až v čase okupácie roku 1969. Po rozdelení celoštátnej lekárskej spoločnosti vznikli oddelené odborné spoločnosti, teda aj Slovenská reumatologická spoločnosť SLS s paritným zastúpením ČSR a SSR vo Federálnom výbore. Pracovalo sa stále intenzívne a v dobrom priateľskom ovzduší, čoho dôkazom sú úspešné Čs. reumatologické kongresy s medzinárodnou účasťou v Piešťanoch a Pražské reumatologické sympóziá a v tomto trende sa pokračuje aj po rozdelení bývalej ČSFR na dva samostatné štáty, SR a ČR 1.1.1993, ako to dokazujú tradičné spoločné podujatia, vrátane nedávneho 43. zjazdu slovenských a českých reumatológov v starodávnej Nitre.

D. ŽITŇAN

ÚVAHA

NESTEROIDNÍ ANTIREVMATIKA: BUDE SELEKTIVNÍ INHIBICE CYKLOOXYGENÁZY-2 OPRAVDU VÝHODNÁ?

K. TRNAVSKÝ, M. KRŠIAK

IPVZ, Praha

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta KU, Praha

V posledních letech se objevují kritické poznámky k vývoji selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) ze skupiny nesteroidních antirevmatik (NSAD). Tyto inhibitory jsou vyvíjeny za předpokladu, že selektivní inhibice COX-2 (která je indukována v zánětlivém ložisku některými cytokiny) zachová protizánětlivý účinek NSAD a současně zabrání vzniku nežádoucích účinků v oblasti trávicího traktu i ledvin. Tato hypotéza vychází z předpokladu, že nežádoucí působení NSAD na sliznici trávicího traktu je výsledkem především současné neselktivní inhibice cyklooxygenázy-1 (COX-1), která udržuje syntézu fyziologicky potřebných prostaglandinů.

Kanadský profesor farmakologie J.L. Wallace exponuje v lednovém čísle prestižního farmakologického časopisu *Trends in Pharmacological Sciences* některé problémy, které poněkud zpochybňují jednoznačnost COX-1—COX-2 hypotézy. Jeho úvaha je příznačně nazvaná: „Selektivní COX-2 inhibitory – začíná voda být zkalená?“ Wallace v úvodu poukazuje na to, že u většiny nemocných, kteří berou standardní NSAD, nedochází ke klinicky významnému poškození žaludeční sliznice. K poškození dochází spíše u nemocných, kteří jsou vnímaví na gastrotoxické účinky těchto léčiv. V pokusech na zvířatech je sliznice trávicího traktu poškozena NSAD tehdy, je-li přítomen současně zánět této sliznice. Je tedy pravděpodobné, že pro vznik nežádoucích účinků NSAD v oblasti trávicího traktu je nutná přítomnost určitých predisponujících faktorů. Početné experimentální studie hodnotily vliv selektivních inhibitorů COX-2 na zmíněných modelech gastrointestinálního poškození a zánětu. Tak se podařilo zjistit, že převaha prostaglandinů vytvářených sliznicí u krys s experimentální kolitidou je výsledkem působení COX-2. Jednorázové podání selektivního inhibitoru COX-2 v dávce, která neinhibovala COX-1, vyústila ve významné potlačení tvorby prostaglandinů v sliznici

a rozsah poškození kolon se značně zvýšil. Týdenní léčba vedla pak k perforacím a 100 % úmrtí pokusných zvířat. Tento pokus zpochybňuje základ COX-2 hypotézy a síce předpoklad, že prostaglandiny zodpovědné za udržení integrity sliznice trávicího traktu, jsou vytvářeny pouze via COX-1. Dále se ukázalo, že COX-2 hraje významnou roli v hojení ulcerativních změn v oblasti žaludku. NSAD v zásadě s hojivým procesem interferují. Nedávno se podařilo zjistit, že v sliznici žaludku myši, u kterých byly vyvolány pokusné vředy, docházelo k intenzivní indukcii mRNA pro COX-2. Léčba selektivním inhibitorem COX-2 vedla k významnému potlačení hojivých procesů. Mimo to v sliznici trávicího traktu dochází k rychlé indukcii COX-2 už při minimálním podráždění sliznice. Tak už do jedné hodiny po podání aspirinu, nebo indometacinu je indukována COX-2 v krysím žaludku. Jelikož této indukci je možno zabránit podáváním prostaglandinů, je pravěpodobné, že zvýšení exprese COX-2 je výsledkem snížení koncentrace prostaglandinů v sliznici. Řada autorů poukazuje na to, že COX-2 má významnou roli v tzv. „adaptivní cytoprotekci“, tj. zvýšení odolnosti sliznice trávicího traktu vůči mírné iritaci. Několik účinných inhibitorů COX-2, které jsou v experimentálně-farmakologickém testování, podaných v dávkách potřebných pro protizánětlivé působení, vedlo k potlačení obranné reakce žaludku na mírný iritační podnět. COX-2 má rovněž podpůrný účinek na obranné mechanismy u vředové choroby vznikající v důsledku stresu. Autor přehledu si dále klade otázku, zda inhibice COX-2 je dostačující pro dosažení plného protizánětlivého účinku. Toto je zásadní otázka, protože hypotéza vychází z předpokladu, že v místě zánětu COX-2 jediná odpovídá za produkci prostaglandinů. Jestliže ovšem COX-1 přispívá významným dílem k produkci prostaglandinů v místě zánětu, pak selektivní lok COX-2 nevyústí v takový stupeň protizánětlivého účin-

ku jako při použití látek, které inhibují obě izoformy enzymu. Zvláštní pozornost vzbuzuje skutečností že některé vysoce selektivní inhibitory COX-2 potlačují zánět a bolest u experimentálního otoku krysí končetiny, ale v dávkách 100krát vyšších, nežli jsou dávky potřebné k inhibici syntézy prostaglandinů, zprostředkované COX-1. Je možné, že rozhodující pro protizánětlivý a analgetický efekt byla inhibice COX-1. To se potvrdilo v pokusech se známými inhibitory COX-2 (nimesulid, etodolac), které potlačovaly experimentální zánět pouze tehdy, když byly podány v dávce, která inhibovala COX-1. Potlačení zánětu v těchto pokusech korelovalo významně s inhibicí COX-1 a nikoliv se supresí COX-2. Tyto výsledky vedou k závěru, že COX-1 se významnou mírou podílí na syntéze prostaglandinů v místě zánětu (aspoň v některých modelech zánětu). Tyto nálezy jsou dále podloženy pozorováním u myši, které nemají geny pro COX-2. U těchto myši bylo možno vyvolat různé typy pokusných zánětů podobně jako u normálních, divoce žijících myši. Naproti tomu myši, které neměly gen pro COX-1, byly neschopny reagovat na dráždivý podnět zánětlivou odezvou!

Výše uvedené studie nasvědčují tomu, že hranice mezi úlohami COX-1 (syntéza prostaglandinů v trávicím traktu) a COX-2 (syntéza prostaglandinů v místě zánětu) není tak jednoznačná, jak se původně předpokládalo. Existují situa-

ce, v který prostaglandiny syntetizované COX-2 hrají významnou úlohu v zachování integrity gastrointestinální sliznice – zvláště v případě, že je přítomen zánět sliznice, nebo vředové změny. Naproti tomu existují studie u lidí a pokusných zvířat, které svědčí pro to, že COX-1 produkované prostaglandiny přispívají v rozvinutí zánětlivé reakce. Z toho vyplývá, že protizánětlivý účinek selektivních inhibitorů COX-2 nemusejí být tak intenzivní jako protizánětlivý účinek dosažený kombinovanou inhibicí COX-1 a COX-2. Mimo to selektivní inhibice COX-2 může za některých okolností vyústit v poškození trávicího traktu a navíc je-li třeba podávat inhibitory COX-2 ve vysokých dávkách tak, aby bylo dosaženo protizánětlivého účinku, mohou se objevit nežádoucí účinky ze současné inhibice COX-1. Výhodnost selektivní inhibice COX-2 může být upřesněna, vyvrácena, nebo potvrzena jen v praxi širokým používáním selektivních inhibitorů COX-2 u velkého počtu nemocných. Při této klinické terapii je dobře tyto experimentální nálezy mít na paměti.

LITERATÚRA

Wallace, J.L.: Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *TIPS*, 20, 1999, s. 4–6.

RECENZIA

MOMENTY Z DEJÍN SLOVENSKEJ CHIRURGIE PROFESOR KOSTLIVÝ, JEHO ŽIACI A NASLEDOVNÍCI

P. KOTHAJ A KOLEKTÍV

Prievidza, Patria I, s.r.o., 1999, 397 strán, 167 farebných a čiernobielych obrázkov, 2 tabuľky, 2 registre, ISBN 80-95674-05-X

Doc. MUDr. Kothaj, CSc., vedúci Chirurgickej kliniky Nemocnice F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici, predseda Slovenskej chirurgickej spoločnosti, a spoluautor doc. MUDr. Ján Junas, CSc., v spolupráci s primármi chirurgických oddelení na Slovensku vytvorili priekopnícke dielo s cieľom predstaviť zdravotníckej aj občianskej verejnosti históriu jedného zo základných odborov medicíny. Súčasne vzdali hold zakladateľovi I. chirurgickej kliniky v Bratislave, vynikajúcemu chirurgovi európskeho formátu prof. Stanislavovi Kostlivému.

Význam predloženej knihy je zdôraznený tým, že vychádza v jubilejnom roku 80. výročia založenia Univerzity Komenského v Bratislave.

Knihu vytlačili na prvotriednom papieri a v dokonalom vyhotovení vlastným nákladom vydali Tlačiarne Patria I v Prievidzi v počte 2000 výtlačkov. Celý náklad venovali ako sponzorský dar členom Slovenskej chirurgickej spoločnosti, lekárske knižniciam a vybraným inštitúciám.

Knihy má 6 častí: *O chirurgoch a nemocniciach, Dejiny slovenskej chirurgie, História chirurgických oddelení na Slo-*

vensku, *Vývoj chirurgických odborov na Slovensku, Chirurgia v rámci inštitúcií, Registre a tabuľky a krátky výstižný záver.*

Veľkým kladom celého diela je, že v úvode jednotlivých kapitol podáva historický prehľad situácie v európskom, prípadne celosvetovom meradle. Týka sa to budovania nemocníc, zavádzania liečebných postupov, vývoja chirurgických odborov a pododborov, inštitúcií (lekárskych škôl a fakúlt), takže možno porovnať v danej otázke situáciu na Slovensku a v situáciu v Európe, prípadne vo svete.

Rozsiahlu a cennými fotografiami dokumentovanú kapitolu tvorí časť venovaná žiakom profesora Kostlivého. Vysvitá z nej, že tento velikán vychoval 14 profesorov, 5 docentov a vyše 30 primárov pôsobiacich priamo, alebo prostredníctvom svojich žiakov na celom Slovensku.

Z prehľadu vzniku chirurgických oddelení na Slovensku vidieť, že v 16 prípadoch okresné a iné nemocnice vznikali ako tzv. monoprimariáty. To znamená, že nemocnica sa delila na mužské a ženské oddelenie a celú viedol všeobecne vzdelaný chirurg, gynekológ, internista aj pediater v jednej osobe. Isté je, že medicína bola ešte nedávno celkovo jednoduchšia, bolo menej diagnostických a terapeutických metód, či už chirurgických, alebo nechirurgických, ale predsa len zodpovedné riešenie všetkých prípadov vyžadovalo rozsiahlu erudíciu i prax. Príslušníci mladej a strednej generácie lekárov len s prekvapením uveria, že napríklad aj banskobystriická nemocnica bola do roku 1945 monoprimariátom. Viedol ju primár MUDr. Daniel Petelen, skvelý Kostlivého žiak, ktorý rovnako zručne vykonával náročné brušné, ako aj niektoré hrudné, krčné, gynekologické, urologické a ortopedické operácie.

O dobrej úrovni chirurgickej starostlivosti u nás svedčí aj jedna z posledných kapitol: *Slovenská chirurgovia s akademickými hodnotami*, kde je uvedených 68 lekárov habilitovaných z odboru všeobecná chirurgia, alebo nadstavbo-

vých odborov traumatológia, detská chirurgia, plastická chirurgia a kardiochirurgia. Každému sa venuje samostatná kapitolka so stručným životopisom, miestom výučby, pôsobenia, dátumom habilitácie, prípadne úmrtia. Podobne sa rieši aj kapitola *Známi slovenskí primári chirurgických oddelení* (z obdobia prvej ČSR a primári vykonávajúci post viac ako 20 rokov). Tu ich je zaradených 38.

Knihu uzatvárajú registre: Priekopnícke svetové operácie a významné udalosti v chirurgii od odelenia prvého titulu doktor medicíny roku 1100 na Lekárskej škole v Salerni v Taliansku, až po súčasnosť. Podobne je zostavený prehľad významných udalostí na Slovensku. Cenné údaje o chronológii vzniku 65 nemocníc na Slovensku sú v tabuľke 1 a najdlhšie pôsobiaci chirurgickí primári v našich nemocniciach sú v abecednom poradí, prehľadne zoradení v počte 75 v tabuľke 2.

Záverom treba vysoko hodnotiť iniciatívu doc. MUDr. Petra Kothaja, CSc., ktorý za pomoci chirurga, neskôr profesionálneho historika doc. MUDr. Jána Junasa, CSc., a ochoty vedúcich lekárov chirurgických pracovísk zozbieral množstvo cenných údajov a často unikátnych fotografií, prehľadne ich roztriedil a účelne uplatnil v tejto hodnotnej knihe, dôstojne reprezentujúcej slovenskú chirurgiu a životné dielo jej vynikajúceho učiteľa prof. Kostlivého. Kniha je významným prínosom v oblasti našej literatúry faktu.

Vďaka patrí aj vydavateľstvu Patria I v Prievidzi, ktoré veľkoryso zdarma sprístupnilo knihu slovenským chirurgom a prostredníctvom knižníc aj lekárskej verejnosti.

Kiež by sa našli nadšení autori a vytvorili podobné diela aj o histórii iných odborov medicíny a mali by šťastie stretnúť rovnako štedrých vydavateľov.

T. URBÁNEK