ISSN 1427-440X

ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE

SZCZECIN 2012, 58, 1

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie ukazują się od 1951 roku. Są wydawnictwem naukowym, ciągłym, recenzowanym i cytowanym m.in. w Index Medicus (Medline), Biological Abstract, Chemical Abstract. Dostępne w ponad 150 bibliotekach krajowych i zagranicznych.

Do druku przyjmowane są prace oryginalne i poglądowe oraz prezentujące ważną kazuistykę z zakresu nauk podstawowych, klinicznych oraz humanistyki medycznej autorów z Pomorskiej Akademii Medycznej oraz z innych ośrodków w kraju i za granicą.

Zamieszczony materiał publikowany jest według przyjętego schematu wydawniczego, w języku polskim i/lub angielskim, z krótkimi streszczeniami odpowiednio dla języka polskiego – po angielsku, a dla języka angielskiego – po polsku. Każdy tom obejmuje części stałe: przemówienie rektora na inaugurację roku akademickiego, oryginalne prace naukowe o objętości 1–1,5 arkusza wydawniczego, w tym skondensowane rozprawy doktorskie, doniesienia naukowe itp. W suplemencie publikowana jest kronika PAM za poprzedni rok wraz ze spisem jednostek naukowo-dydaktycznych oraz bibliografią dorobku piśmienniczego uczelni.

REGULAMIN PUBLIKOWANIA PRAC*
w *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej*

Redakcja *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej* przyjmuje oryginalne prace naukowe, w trybie ciągłym. Można publikować materiały ze wszystkich dziedzin nauk medycznych, również te, które są zbyt obszerne na zamieszczenie w czasopismach specjalistycznych.

Materiał powinien mieć nie więcej niż 20–25 stron maszynopisu formatu A-4, łącznie z rycinami, tabelami, podpisami i piśmiennictwem tylko cytowanym w tym dziele (ograniczonymi do minimum) oraz streszczeniami.

Manuskrypt napisany w języku polskim i angielskim, na białym papierze, bez wyróżnień. Zadrukowana może być tylko pierwsza strona kartki, druga pozostaje niezadrukowana (czysta). Używać należy 12-punktowej czcionki, z zachowaniem podwójnego odstępu między wierszami. Strony numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Zachować kolejność układu: strona tytułowa, tekst podstawowy, materiał ilustracyjny, piśmiennictwo.

Strona tytułowa

Imię i nazwisko autora (autorów); tytuł pracy w dwóch językach; miejsce uzyskania stopnia naukowego (dotyczy doktoratów) lub pracy autora (nazwa i adres placówki naukowej, tytuł i stopień naukowy jej kierownika); słowa kluczowe w dwóch językach wymienianych w katalogu MeSH; miejsce i nazwa instytucji, gdzie wykonano pracę; szczegółowe dane dotyczące dysertacji (dotyczy prac doktorskich – promotor, liczba: stron, rycin, tabel i piśmiennictwa).

Tekst podstawowy

S u m m a r y: streszczenie pracy w języku angielskim i/lub innym. Powinno się w nim znaleźć: cel badania lub próby, podstawowe procedury (wybór badanych w doświadczeniu, metody obserwacji lub analizy), główne wyniki (istotne dane i ich statystyczne znaczenie) oraz wnioski. Należy podkreślić nowe i istotne aspekty pracy. W s t ę p: podać cel artykułu i podsumować uzasadnienie wykonanego badania lub obserwacji z możliwością przywołania piśmiennictwa. M e t o d y: opisać w sposób łatwo zrozumiały dobór materiału badawczego oraz zastosowanych metod i statystyki. W y n i k i: przedstawić w tekście w logicznej kolejności. Nie powtarzać danych z tabel i rycin, podkreślić i podsumować tylko ważne obserwacje. D y s k u s j a: podkreślić należy nowe oraz ważne aspekty badania i wynikające z nich wnioski, nie powtarzać szczegółowo danych przedstawionych w rozdziałach Wstęp i Wyniki. Porównać własne obserwacje z innymi autorami, którzy wykonali zbliżone badania. W n i o s k i: powiązać z celami badania i przedstawić w sposób zwięzły. S t r e s z c z e n i e s t r u k t u r a l n e (wstęp, materiał i metody, wyniki, konkluzje): w języku podstawowym pracy, zawierające kwintesencję tego, co jest w tekście, od 200 do 250 słów. S k r ó t y użyte w tekście po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu. L i c z b o w e w a r t o ś c i i s y m b o l e wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI. S ł o w a k l u c z o w e: 3–6 terminów, nie powinny powtarzać słów zawartych w tytule pracy, wymienianych w katalogu MeSH.

Materiał ilustracyjny

Obejmuje ryciny (kreski – wykresy, diagramy oraz siatki – zdjęcia), tabele, tablice, opatrzone tytułami (pod rycinami, nad tabelami). Powinny być dostarczone na oddzielnych kartkach, z oznaczeniem góra–dół i kolejności numeracji wg cytowania w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele. Fotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery – wyraźnie uwidocznione na tle. Kolorów używać tylko wtedy, jeśli barwa czarno-biała nie odda istoty przekazu. Tytuły oraz inne informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim. Na marginesie maszynopisu zaznaczyć numery tabel i rycin w miejscu, gdzie mają być wstawione.

Piśmiennictwo

Numerując, należy podawać w kolejności cytowania. Każdy numer piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Pozycji nie należy dublować. Cytowane w tekście piśmiennictwo podać w nawiasach kwadratowych, ze spacją między numerami. Podajemy nazwisko autora/-ów z pierwszymi literami imion. Przytaczamy wszystkich autorów, jeśli jest ich sześciu. Powyżej tej liczby – sześciu z dopiskiem *et al.* Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Redakcja wymaga przedłożenia pracy w dwóch egzemplarzach wraz z wersją elektroniczną (dyskietka lub CD-ROM) z zaznaczeniem programu zapisu. Tekst powinien być zapisany w programie Word.

---

* Opracowany na podstawie wytycznych Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych, opublikowanych w *Problemach Medycyny Nuklearnej* 1997, 11 (21), 67–87.

A N N A L E S

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

R O C Z N I K I

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE

SZCZECIN 2012, 58, 1

Redaktor naczelny
Editor-in-Chief
prof. dr hab. n. med. IRENEUSZ KOJDER

Międzynarodowa Rada Naukowa
International Scientific Council
Prof. Dr. *Raymond Ardaillou* (Paryż, F), prof. dr hab. n. med. *Andrzej Cretti*,
Prof. Dr. *Antonio J.G. Ferreira* (Lizbona, P), prof. dr hab. n. med. *Janusz Fydryk*,
Prof. Dr. *Yücel Kanpolat* (Ankara, TR), prof. dr hab. n. med. *Irena Karłowska*,
Prof. Dr. *Koichi Kono* (Osaka, J), prof. dr hab. n. med. *Ireneusz Kojder*,
Prof. Dr. *Falk Oppel* (Bielefeld, D), Prof. Dr. *Mary Osborn* (Getynga, D),
prof. dr hab. n. med. *Andrzej Paradowski*, Prof. Dr. *Wolfgang Straube* (Rostok, D),
prof. dr hab. n. med. *Eugeniusz Szmatłoch*

Komitet redakcyjny
Editorial committee
prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*, prof. dr hab. n. med. *Maria Jastrzębska*,
prof. dr hab. n. med. *Mariusz Lipski*, prof. dr hab. n. med. *Anhelli Syrenicz*,
prof. dr hab. n. med. *Andrzej Żyluk*, dr hab. n. med. *Anna Machoy-Mokrzyńska*,
dr hab. n. med. *Alicja Walczak*, dr hab. n. hum. *Aleksandra Żukrowska*,
mgr *Dagmara Budek*, mgr *Bożena Opiela*

Tłumacz redakcji
Editorial translator
dr n. med. *Tomasz Dutkiewicz*

Redakcja i korekta
Editor and proofreader
Wojciech Markowski
Bożena Opiela
Ryszard Sędkiewicz

Skład i łamanie
Publishing layout
Waldemar Jachimczak

© Copyright by Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, 2012

Adres redakcji
Editorial office address
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
70-204 Szczecin, ul. Rybacka 1
www.pum.edu.pl/uczelnia/wydawnictwo
wydawnictwo@pum.edu.pl

WYDAWNICTWO POMORSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W SZCZECINIE
Wydanie I. Nakład 520 egz. Format A-4. Objętość: ark. druk. 10,8.
Druk i oprawa: PPH ZAPOL, Dmochowski, Sobczyk, Spółka jawna, Szczecin, tel. 91 435 19 00, e-mail: zarzad@zapol.com.pl

SPIS TREŚCI

Przedmowa 5

Przemysław Nowacki
Przemówienie rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie podczas inauguracji roku akademickiego 2011/2012 7

1. *Zbigniew Żuber, Lidia Rutkowska-Sak*
Idiopatyczne miopatie u dzieci – wybrane zagadnienia 11

2. *Sebastian Grzeszewski, Zbigniew Ziętek, Andrzej Żyluk, Maciej Zalewski, Grzegorz Gerlecki, Grzegorz Stańko, Klaudia Winiecka-Socha, Marek Kamiński*
Wysoka niedrożność przewodu pokarmowego spowodowana kamieniem żółciowym – doświadczenia własne 18

3. *Małgorzata Kwiatkowska, Lidia Rutkowska-Sak, Zbigniew Żuber*
Twardzina układowa i miejscowa (ograniczona) u dzieci – wybrane aspekty 23

4. *Marta Madej, Ewa Morgiel, Anna Łuczak, Bożena Kowalewska, Piotr Wiland*
Współwystępowanie twardziny układowej oraz dny moczanowej? Znaczenie hiperurykemii u pacjenta z rozpoznaniem twardziny układowej – opis przypadku. Przegląd piśmiennictwa 28

5. *Ewa Wielosz, Olga Borys, Piotr Błaszczak, Maria Majdan*
Zajęcie serca w twardzinie układowej na podstawie analizy czterech przypadków klinicznych 33

6. *Magdalena Lewicka, Marta Makara-Studzińska, Magdalena Sulima, Artur Wdowiak, Grzegorz Bakalczuk, Anna Polska, Marzena Stasiak-Kosarzycka, Henryk Wiktor*
Analiza poziomu depresji u kobiet leczonych operacyjnie na oddziale ginekologii 40

7. *Elwira Szychot, Andrzej Brodkiewicz, Jarosław Peregud-Pogorzelski*
Zasadność hipofrakcyjnej radioterapii dużej dawki z modulowaną intensywnością u pacjentów z rakiem stercza – krótki przegląd 45

8. *Maria H. Listewnik, Jarosław Peregud-Pogorzelski, Bożena Birkenfeld, Monika Matacz, Piotr Zorga, Elwira Szychot, Hanna Piwowarska-Bilska, Andrzej Brodkiewicz*
Scyntygrafia dynamiczna z zastosowaniem ^{99m}Tc-DTPA dla oceny czynności nerek u dzieci po zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfatycznej 49

9. *Marcin Ziętkiewicz, Adam Hajduk, Anna Wojteczek, Żaneta Smoleńska, Zenobia Czuszyńska, Zbigniew Zdrojewski*
Zespół aktywacji makrofagów – opis trzech przypadków 55

10. *Anna Nowak, Adam Klimowicz, Stanisława Bielecka-Grzela, Magda Piechota*
Inulina – cenny składnik żywieniowy 62

11. *Ewa Łodygowska, Damian A. Czepita*
Lęk szkolny u dzieci z dysleksją 66

12. *Sylwia Sobota*
Oddziaływanie związków lipidowych na zawartość fluorków w porożach i kościach czaszki saren (*Capreolus capreolus L.*) 71

13. *Maciej Zalewski, Zbigniew Ziętek, Sebastian Grzeszewski, Grzegorz Gerlecki, Grzegorz Stańko, Klaudia Socha, Marek Kamiński*
57. Zjazd Towarzystwa Chirurgów Polskich – 6–9 września 1995 roku – przyczynek do historii Zachodniopomorskiego Oddziału Towarzystwa Chirurgów Polskich 78

CONTENTS

Preface 5

Przemysław Nowacki
Address by the Rector of the Pomeranian Medical University in Szczecin inaugurating the academic year of 2011/2012 7

1. *Zbigniew Żuber, Lidia Rutkowska-Sak*
Some aspects of idiopathic myopathies of childhood 11

2. *Sebastian Grzeszewski, Zbigniew Ziętek, Andrzej Żyluk, Maciej Zalewski, Grzegorz Gerlecki, Grzegorz Stańko, Klaudia Winiecka-Socha, Marek Kamiński*
Management of small bowel obstruction caused by a gallstone 18

3. *Małgorzata Kwiatkowska, Lidia Rutkowska-Sak, Zbigniew Żuber*
Some aspects of systemic and localized (limited) sclerosis in children 23

4. *Marta Madej, Ewa Morgiel, Anna Łuczak, Bożena Kowalewska, Piotr Wiland*
Coexistence of systemic sclerosis and gout? Hyperuricemia in systemic sclerosis: case report and literature review . . . 28

5. *Ewa Wielosz, Olga Borys, Piotr Błaszczak, Maria Majdan*
Heart involvement in systemic sclerosis: analysis of four cases 33

6. *Magdalena Lewicka, Marta Makara-Studzińska, Magdalena Sulima, Artur Wdowiak, Grzegorz Bakalczuk, Anna Polska, Marzena Stasiak-Kosarzycka, Henryk Wiktor*
Level of depression in women undergoing gynecologic surgery 40

7. *Elwira Szychot, Andrzej Brodkiewicz, Jarosław Peregud-Pogorzelski*
The rationale behind hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy in patients with localized prostate cancer: short review 45

8. *Maria H. Listewnik, Jarosław Peregud-Pogorzelski, Bożena Birkenfeld, Monika Matacz, Piotr Zorga, Elwira Szychot, Hanna Piwowarska-Bilska, Andrzej Brodkiewicz*
Dynamic renal scintigraphy with ^{99m}Tc-DTPA for the assessment of renal function after therapy of acute lymphoblastic leukemia in children 49

9. *Marcin Ziętkiewicz, Adam Hajduk, Anna Wojteczek, Żaneta Smoleńska, Zenobia Czuszyńska, Zbigniew Zdrojewski*
Macrophage activation syndrome: report on three cases 55

10. *Anna Nowak, Adam Klimowicz, Stanisława Bielecka-Grzela, Magda Piechota*
Inulin: a valuable nutritional component 62

11. *Ewa Łodygowska, Damian A. Czepita*
School phobia in children with dyslexia 66

12. *Sylwia Sobota*
The influence of lipid compounds on the content of fluorides in antlers and cranial bones of roe deer (*Capreolus capreolus L.*) 71

13. *Maciej Zalewski, Zbigniew Ziętek, Sebastian Grzeszewski, Grzegorz Gerlecki, Grzegorz Stańko, Klaudia Socha, Marek Kamiński*
57th Congress of the Polish Association of Surgeons in September 6–9, 1995. A contribution to the history of the West Pomeranian Branch of the Polish Association of Surgeons 78

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2012, 58, 1, 5

PRZEDMOWA

Do rąk Czytelnika oddajemy kolejny tom *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*. Pierwszy ukazał się w 1951 r. Pismo obchodziło 60-lecie bez przerw w edycji, co nie jest udziałem wielu. Zmieniało ono w tym czasie charakter, od wyraźnie kronikarskiego i archiwizującego wydarzenia uczelniane, nie tylko naukowe, poprzez prezentację przyjętych rozpraw doktorskich, do ogólnokrajowego, a nieraz międzynarodowego.

Filozofia edycji aktywności naukowej w medycynie, wpisanej w przyrzeczenie ślubowania od czasu Hipokratesa, nie pozwala na ograniczenia rodzaju prac. Jest tak unikatowo w medycynie, jak w żadnej innej dziedzinie nauki. Nigdy bowiem nie ma pewności, jak praca nawet najmniej znacząca w pierwszym oglądzie, zwłaszcza zdominowanym przez materialistyczny dogmat, odegra rolę w budowaniu intuicyjnego widzenia czytelnika; dogmat deprecjonujący aprioryczne myślenie, a oparty na *evidence based science*.

Powody, dla których obecnie „akademicy" publikują, są dwa główne – jedni, ponieważ mają coś ich zdaniem ważnego do przekazania; drudzy, bo są zindoktrynowani i podporządkowani potrzebie bibliometrycznej oceny. *Annales AMS – Roczniki PAM* zawsze były otwarte dla obu.

Redakcja

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2012, 58, 1, 7–9

PRZEMYSŁAW NOWACKI

PRZEMÓWIENIE REKTORA POMORSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W SZCZECINIE PODCZAS INAUGURACJI ROKU AKADEMICKIEGO 2011/2012

ADDRESS BY THE RECTOR OF THE POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY IN SZCZECIN INAUGURATING THE ACADEMIC YEAR OF 2011/2012

Ekscelencjo, Panie Wojewodo, Panie Marszałku,
Panie Prezydencie, Państwo Parlamentarzyści,
Państwo Rektorzy, Szanowni Państwo!

Wkraczamy w kolejny, 64. rok działalności naszej uczelni, drugi jako Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Za nami rok akademicki 2010/2011. Czy był to rok inny, bo „uniwersytecki"? Nie, gdyż, poza świadomością zmiany statusu naszej szkoły, toczył się pod dyktando spraw bieżących, w każdej sferze naszej działalności. Nie oznacza to, że był spokojny, a sprawy biegły same wcześniej utartym trybem.

Najwięcej uwagi wymagało skupienie się nad pakietem ustaw, które weszły lub wchodzą w życie właśnie teraz. To ustawa „Prawo o szkolnictwie wyższym", ustawa o stopniach i tytule naukowym, ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty, wreszcie ustawa o działalności leczniczej. Wydawać by się mogło, że najważniejsze dla uczelni są dwie pierwsze z wymienionych. Tymczasem, ze względu na specyfikę polskich uczelni medycznych, nie mniej ważna jest ustawa o działalności leczniczej. Wprowadza ona likwidację stażu podyplomowego. W to miejsce pojawi się praktyka zawodowa na VI roku studiów kierunku lekarskiego i na V roku kierunku lekarsko-dentystycznego, pociągając za sobą konieczność reorganizacji całych studiów na obu kierunkach. Ostatecznie założenia tej ustawy mają być wypełnione w 2018 r., ale o wiele wcześniej zmuszeni będziemy wprowadzać zmiany do programów nauczania. Pociągną one za sobą znaczne koszty, o które wprawdzie pyta Ministerstwo Zdrowia, ale czy spełni obietnice finansowe, pozostaje sprawa otwartą. Wiele emocji budzą zapisy ustawy o działalności leczniczej. Dbałość o kondycję finansową i sprawność działania powierzonych jednostek, a przez to szpitali, spoczywa na każdym kierowniku. Ma to wagę fundamentalną w świetle obowiązku przekształcenia się w spółki prawa handlowego tych szpitali, które nie utrzymają równowagi finansowej. Uczelnia zostałaby wówczas zmuszona do pokrycia długu lub w przeciwnym razie do przekształcenia szpitali bądź ich likwidacji. Ten mechanizm domina rozpisany jest już na konkretne daty i zostanie uruchomiony w 2012 r. Korzystanie z bazy obcej w nadchodzącej rzeczywistości mogłoby okazać się barierą nie do przebycia. Jeszcze raz proszę o świadomość, jak bardzo jesteśmy odpowiedzialni za powierzone nam zadania.

Przechodząc do podsumowania ubiegłego roku akademickiego, pragnę poinformować, że w murach PUM pracują 1062 osoby, w tym 613 nauczycieli akademickich, wśród nich 69 z tytułem profesora i 79 ze stopniem naukowym doktora habilitowanego. Spośród nauczycieli akademickich na emeryturę odchodzą panie profesor: Danuta Karczewicz, Izabela Rzepka-Górska, docent Teresa Korwin-Piotrowska, prof. Wenencjusz Domagała, rektor PAM w latach 2002–2005. Żegnają się z nami także koleżanki i koledzy spoza grona nauczycieli. Wszystkim państwu gorąco dziękuję za oddanie sprawie uczelni.

Pragnę przywołać tych spośród nas, którzy odeszli na zawsze: profesorów Tadeusza Słowika, Tadeusza Mikulskiego, Mariana Borowskiego-Besztę, Kazimierza Kośmidra i panią magister Lucynę Grudzień. Uszanujmy ich pamięć chwilą skupienia.

W minionym roku akademickim tytuł profesora uzyskało dziewięć osób: po cztery na Wydziale Lekarskim i Wydziale Nauk o Zdrowiu, jedna na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym. Osoby te to pani profesor Marta Wawrzynowicz-Syczewska oraz panowie profesorowie Romuald Bohatyrewicz, Marek Brzosko, Zbigniew Celewicz, Leszek Domański, Tomasz Grodzki, Adam Klimowicz, Andrzej Modrzejewski i Andrzej Starczewski. Sześć

osób powołano na stanowisko profesora zwyczajnego PUM, są to profesorowie: Stefania Giedrys-Kalemba, Danuta Karczewicz, Barbara Wiszniewska, Damian Czepita, Mariusz Ratajczak i Mieczysław Walczak.

Stopnie naukowe doktora habilitowanego nauk medycznych nadano siedmiu koleżankom i kolegom: na Wydziale Lekarskim Agnieszce Brodowskiej, Marii Gańczak, Annie Jakubowskiej, Violetcie Sulżyc-Bielickiej, Tomaszowi Byrskiemu i Jerzemu Świerkotowi, na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym Damianowi Lichocie.

Stopnie naukowe doktora nauk medycznych uzyskało 68 osób: na Wydziale Lekarskim – 39, na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym – 15, a na Wydziale Nauk o Zdrowiu 14 koleżanek i kolegów.

Profesor Elżbieta Urasińska objęła funkcję kierownika Katedry Patologii oraz kierownika Zakładu Patomorfologii, kolega Wojciech Lubiński – kierownika Katedry i Kliniki Okulistyki, a kolega Janusz Menkiszak – kierownika Katedry i Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt.

Największym osiągnięciem w obszarze działalności naukowo-badawczej było przyznanie pierwszej kategorii Wydziałowi Lekarskiemu i Wydziałowi Nauk o Zdrowiu, trzeciej kategorii Wydziałowi Lekarsko-Biotechnologicznemu i Medycyny Laboratoryjnej (Wydział jest bardzo młody). Niestety, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny otrzymał kategorię czwartą, co napawa wielkim niepokojem. Wydział Lekarski został uznany za najlepszy w swojej grupie wśród uczelni medycznych. Od przyznanej kategorii zależy dotacja na finansowanie działalności statutowej, a więc byt naukowy wydziału.

W roku akademickim 2010/2011 na uczelni realizowano 70 projektów badawczych, finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, w tym 17 z ostatniego konkursu. Zakład Genetyki i Patomorfologii uczestniczy w Europejskich Badaniach nad Czerniakiem, a Samodzielna Pracownia Kształcenia Lekarza Rodzinnego w międzynarodowym projekcie dotyczącym szkodliwego działania alkoholu, realizowanym w ramach 7. Programu Ramowego UE. Pracownicy PUM opublikowali 1198 prac, w tym w czasopismach z listy filadelfijskiej – 217 (rok wcześniej 180). Z roku na rok prac tych przybywa. Wydawnictwo PUM zaoferowało 22 tytuły. Na uczelni zorganizowano 32 konferencje i zjazdy, w tym wiele międzynarodowych.

Naszym naukowcom przyznano w mijającym roku akademickim wiele znaczących nagród. Profesor Piotr Milkiewicz otrzymał Zachodniopomorskiego Nobla, koleżanka Anna Jakubowska z Zakładu Genetyki i Patomorfologii Nagrodę Prezesa Rady Ministrów za rozprawę habilitacyjną, profesorowie Wenancjusz Domagała, Maria Chosia i Elżbieta Urasińska – zespołową nagrodę dydaktyczną, a zespół kierowany przez prof. Jana Lubińskiego – kolejny raz zespołową Nagrodę Naukową Ministra Zdrowia. Serdecznie gratuluję.

Z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego pozyskaliśmy ponad 6,1 mln zł na inwestycje aparaturowe.

W nowy rok akademicki wkraczamy z liczbą 4200 studentów, w tym 551 anglojęzycznych: na Wydziale Lekarskim będzie studiować 1746 osób, na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym – 565, na Wydziale Nauk o Zdrowiu – 1507, a na Wydziale Lekarsko-Biotechnologicznym i Medycyny Laboratoryjnej – 380. Studia podejmie rekordowa liczba 124 studentów anglojęzycznych: na Wydziale Lekarskim – 106, a na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym – 18. W murach PUM gościmy koleżanki i kolegów nie tylko ze Skandynawii, ale i innych części Europy, a także z Azji i Ameryki. Niejednokrotnie już podkreślałem, że dydaktyka anglojęzyczna przyczynia się do stałego podnoszenia poziomu nauczania, a jednocześnie umacnia rangę naszej uczelni jako szkoły uniwersyteckiej o zasięgu międzynarodowym. Wyróżnia to nas w województwie zachodniopomorskim.

Jedno z trzech głównych zadań statutowych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego – działalność lecznicza, a także większa część pozostałych zadań dydaktycznych i naukowych realizowana jest na terenie szpitali klinicznych. Bez nich nie wyobrażamy sobie pracy na naszej uczelni. W SPSK-1 w ubiegłym roku akademickim zakupiono tomograf rezonansu magnetycznego, otwarto Przychodnię Przyklniczną, oddano do użytku lądowisko dla śmigłowców, zakończono remont jednej z ostatnich klinik – otolaryngologicznej; rozpoczęta została rozbudowa bloku operacyjnego i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Obecnie trwają zakrojone na wielką skalę prace termomodernizacyjne budynków szpitala, które niejako zwieńczą wieloletni trud modernizacji placówki. W SPSK-2 zakończono remont budynku okulistyki, przeprowadzono kapitalny remont apteki, pozyskano wiele sprzętu, na przykład echokardiograf i aparat do krążenia pozaustrojowego. Pani dyrektor Marii Ilnickiej-Mądry i panu dyrektorowi Ryszardowi Chmurowiczowi oraz kierowanym przez nich zespołom, lekarzom, pielęgniarkom i służbom technicznym serdecznie dziękuję za olbrzymi, wspólny wysiłek wkładany w prawidłowe funkcjonowanie placówek będących wizytówką PUM.

Myślę, że nadszedł czas na wstępne podsumowanie sześciu lat przypadających na dwie mijające kadencje. Staraliśmy się wypełniać nasze zadania z należytą troską. Obejmowały one różne obszary życia Uniwersytetu.

Jednym z najtrudniejszych zadań, jakich podjęliśmy się zaraz na początku kadencji 2005–2008, było wznowienie inwestycji na terenie SPSK-1 – Centrum Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Dziedzicznych, będącej bazą Onkologii Akademickiej. Wartość projektu to prawie 74,5 mln zł. Dofinansowanie ze środków unijnych wynosi ponad 51 mln, wkład własny, wspierany dotacjami Ministerstwa Zdrowia – ponad 23 mln zł. Zgodnie z decyzją Senatu PUM, znajdą tu swoje miejsce Kliniki: Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Urologii i Onkologii Urologicznej oraz Oddział Transplantacji Szpiku Kliniki Hematologii, Klinika Chemioterapii i Oddział Terapii Izotopowej. Realizacja okazała się wyjątkowo trudna, tak finansowo, jak i organizacyjnie. Powinniśmy zamknąć

pierwszy etap do końca bieżącego roku, a jeśli pozwolą na to środki z Urzędu Marszałkowskiego, na które bardzo liczymy po długich i wnikliwych rozmowach, zakończyć całą inwestycję w następnym roku kalendarzowym. Prac przysparza równoległa realizacja drugiego wielkiego zadania – budowa Centrum Nowych Technologii Medycznych, będąca zarazem wsparciem dla Centrum Nowotworów. Wspomniany kompleks istotnie odciąży bazę kliniczną SPSK-2, umożliwiając przeprowadzenie tam remontu bloku operacyjnego, Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej oraz rozbudowę Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej. Beneficjentem zadania w SPSK-1 będzie także, a może przede wszystkim SPSK-2. Bardzo gorąco dziękuję panu kanclerzowi Jerzemu Łuczakowi za wyjątkowe poświęcenie się realizacji tego gigantycznego projektu.

Z innych istotnych wydarzeń inwestycyjnych mijającego okresu należy wymienić: modernizację nowej bazy dydaktycznej dla WNoZ przy ul. Żołnierskiej, rewitalizację budynku Rektoratu, oddanie nowej siedziby Biblioteki Głównej PUM. Te zadania zainicjowano i prowadzono w większości podczas urzędowania poprzednich władz pod kierunkiem pana rektora Wenancjusza Domagały.

Ważnym wydarzeniem w życiu PUM był zakup i przyłączenie do SPSK-1 szpitala w Policach. Tu za zaangażowanie dziękuję przede wszystkim pani prorektor Zdzisławie Kornacewicz-Jach, kwestor Marii Nowackiej i dyrektor Marii Ilnickiej-Mądry. W ostatnim roku zakończono projekt współfinansowany przez Regionalny Program Operacyjny Województwa Zachodniopomorskiego – wyposażenie bazy dydaktycznej dla dietetyki i rewitalizacja do tego celu budynku przy ul. Broniewskiego. Było wiele innych inwestycji, których z braku czasu nie sposób wymienić. Łącznie nakłady na inwestycje i aparaturę wyniosły w ostatnich sześciu latach prawie 148,5 mln zł, z czego uczelnia pozyskała 92 mln.

Istotnemu, bo aż dwukrotnemu zwiększeniu uległa liczba studentów, rozpoczęliśmy nauczanie w języku angielskim na WL-S – obecnie studiują tam 62 osoby. Wzrosła liczba kierunków – z trzech do dziewięciu. By sprostać zadaniom dydaktycznym, rozpoczęliśmy realizację kolejnego dużego projektu ze środków Ministerstwa Zdrowia – Centrum Edukacyjnego PUM w SPSK-2. Zadania dydaktyczne mogą utrudniać realizację zadań naukowych, to prawda. Jednak należy pamiętać, że bez uruchomienia nowych kierunków, zwłaszcza na WNoZ, niemożliwe byłoby pozyskanie kolejnych uprawnień do nadawania stopni naukowych, a więc uzyskanie statusu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. To naczynia połączone. Rozpoczynaliśmy z trzema uprawnieniami, obecnie mamy ich osiem, w tym trzy do nadawania stopnia naukowego doktora habilitowanego, a wniosek na czwarte uprawnienie został niedawno wysłany. O potencjale naukowym PUM niech świadczy liczba uzyskanych od 2005 r. tytułów i stopni naukowych. Tytuł profesora otrzymało 28 osób, a stopień naukowy doktora habilitowanego 47 koleżanek i kolegów. Zadaniem naszym jest pozyskanie jak najwięcej tych najwyższych uprawnień.

Zdaję sobie sprawę, że nadchodzi czas walki o studenta, takie zadania stają przed wszystkimi uczelniami, także najlepszymi w kraju. Musimy być otwarci na zmieniające się trendy i wynikające z nich potrzeby. Dzięki wielkiemu zaangażowaniu grona osób, zwłaszcza studentów i młodych nauczycieli z WNoZ, promujemy PUM w naszym regionie i daleko poza nim. Do najcenniejszych pomysłów należą: druga edycja projektu Młodzieżowej Akademii Medycznej PUM, Dziecięcego Uniwersytetu Medycznego, patronaty nad szkołami średnimi. Wszystkim osobom, a zwłaszcza pani redaktor Kindze Brandys i mgr Magdalenie Kuczyńskiej, za poświęcony czas i zaangażowanie w realizację tych inicjatyw wyrażam szczególne podziękowanie.

Zadaniem, którego nie udaje się ciągle zrealizować, jest utworzenie wydziału i powołanie kierunku farmacja. Próby takie czyniliśmy, ale nieskutecznie. Niezbędna jest droga, laboratoryjna baza lokalowa i unikatowa kadra. Wierzę, że uda się to naszym następcom, bowiem rysują się realne perspektywy bazy w SPSK-2, zwłaszcza gdyby udało się nam sfinalizować przejęcie 109. Szpitala Wojskowego. Wnikliwa, wieloaspektowa analiza takiej opcji jest na ukończeniu.

Dwukrotnie byliśmy laureatami rankingu uczelni „Perspektyw" i „Rzeczypospolitej" w kategoriach Awans 2006 i Kuźnia Kadr 2010, jednak w ubiegłym roku, choć utrzymaliśmy pierwszą pozycję w województwie, nie zdołaliśmy obronić bardzo wysokiej lokaty wśród najlepszych uczelni publicznych w kraju. To dowodzi, że na sukces należy pracować nieustannie, by utrwalić swoją pozycję.

Wróćmy jednak do istoty uroczystości inaugurującej rok akademicki. Za chwilę staną przed nami przedstawiciele wszystkich kierunków, także nasi koledzy z zagranicy. Najlepsi spośród równych. Młodzi, zdolni, ufni w swój sukces. Złożą ślubowanie w akcie immatrykulacji, w imieniu swoim i kolegów. Gratulując Wam wyniku rekrutacji, trzymam kciuki za pomyślność w czasie studiów, za radość z uzyskiwanej wiedzy po mozole nauki i za wspólnie przeżywane przyjemne chwile. Jest to dla Was jeden z najbardziej fascynujących okresów w życiu. Chłonąc jego każdą niepowtarzalną chwilę, nie zmarnujcie tego czasu. Wierzcie mi – warto.

Our dear students of English Program at Medical and Dental Faculty! You are standing in front of your principal task: to achieve a knowledge, which allow you to be the best professional in outstanding occupation, devoted to human health and life. In the moment, you will repeat the Pledge. You have to be conscious of each repeated sentence. But if you want to be the good doctor, you have to be a good and sensitive man too. It is the second unquestionable target of the study. Carpe diem young men, but please do not forget your fundamental aim of your stay in Pomeranian Medical University. Good luck.

Rok akademicki 2011/2012 ogłaszam za otwarty.
Quod felix, faustum fortunatumque sit!

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 11–17

ZBIGNIEW ŻUBER, LIDIA RUTKOWSKA-SAK[1]

IDIOPATYCZNE MIOPATIE U DZIECI – WYBRANE ZAGADNIENIA

SOME ASPECTS OF IDIOPATHIC MYOPATHIES OF CHILDHOOD

Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałami Neurologicznym, Pulmonologicznym, Reumatologicznym i Rehabilitacyjnym
Szpitala Dziecięcego św. Ludwika
ul. Strzelecka 2, 31-503 Kraków
Kierownik: dr n. med. *Zbigniew Żuber*

[1] Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. Eleonory Reicher
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Lidia Rutkowska-Sak*

Summary

Juvenile idiopathic myopathies are rare chronic autoimmune diseases with proximal muscle weakness and typical skin lesions. Juvenile dermatomyositis is the most common childhood myopathy. Juvenile idiopathic myopathies differ from adult-onset forms as regards prevalence, course, clinical picture, and very rare coincidence with a malignancy. Early diagnosis and combined long-term immunosuppressive therapy may significantly improve the prognosis.

K e y w o r d s: children – myositis – juvenile dermatomyositis – calcinosis – treatment.

Streszczenie

Młodzieńcze idiopatyczne miopatie (MIM) to rzadko występujące, przewlekłe choroby autoimmunologiczne, które charakteryzują się osłabieniem mięśni proksymalnych oraz często występującymi typowymi zmianami skórnymi. Najczęściej występującą miopatią w wieku rozwojowym jest młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe (MZSM). Młodzieńcze idiopatyczne miopatie wyraźnie różnią się od postaci dorosłych częstością występowania, przebiegiem choroby, obrazem klinicznym oraz bardzo rzadkim współistnieniem z chorobą nowotworową. Wczesne rozpoznanie i skojarzone, długoterminowe leczenie immunosupresyjne znacznie poprawiają rokowanie.

H a s ł a: dzieci – zapalenie mięśni – młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe – wapnica – leczenie.

Wstęp

Młodzieńcze idiopatyczne miopatie (MIM) to rzadko występujące, przewlekłe choroby autoimmunologiczne, które charakteryzują się osłabieniem mięśni proksymalnych oraz często występującymi typowymi zmianami skórnymi. Przebieg miopatii u dzieci z reguły jest monocykliczny – po burzliwym początku choroby następuje złagodzenie objawów, a niekiedy stała aktywność choroby może utrzymywać się przez wiele lat. Po ustąpieniu objawów choroby możliwe są nawroty, typowo po infekcjach lub zbyt pochopnie odstawionym leczeniu. Nawroty objawów choroby są złym czynnikiem rokowniczym. Zapalne miopatie w wieku rozwojowym to przede wszystkim zapalenie skórno-mięśniowe. Pozostałe miopatie występują zdecydowanie rzadziej i są to: zapalenie wielomięśniowe, zespół nakładania oraz zapalenie skórno- lub wielomięśniowe skojarzone z nowotworem złośliwym, a także zapalenie skórno-mięśniowe bez objawów zapalenia mięśni (postać amiopatyczna – *amyopathic DM*). Młodzieńcze idiopatyczne miopatie wyraźnie różnią się od postaci dorosłych częstością występowania, dużą aktywnością i odmiennym przebiegiem choroby, obrazem klinicznym z dużą tendencją do uogólniania procesu chorobowego z zajęciem narządów wewnętrznych oraz bardzo rzadkim współistnieniem z chorobą nowotworową. Znacznie częściej w wieku rozwojowym dochodzi do zaników i przykurczów mięśni, częściej występują zwapnienia i więcej jest waskulopatii, telangiektazji okołopaznokciowych i owrzodzeń dziąseł. Natomiast rzadziej u dzieci wykrywane są autoprzeciwciała przeciwmięśniowe i generalnie lepsze jest długoterminowe rokowanie z lepszą jakością życia [1].

Bardzo dobrym zasobem wiadomości na temat chorób rzadko występujących, takich jak MIM, są rejestry naukowe obejmujące duże populacje. Wiele informacji dotyczących epidemiologii, obrazu klinicznego przebiegu choroby oraz możliwych powikłań, a także skuteczności leczenia można uzyskać z rejestrów oraz badań wieloośrodkowych analizujących większe grupy chorych.

W rejestrze brytyjskim do 2010 r., w ciągu 10 lat istnienia, zgromadzono dane dotyczące 285 pacjentów; u 258 z nich rozpoznano MIM. Od 86% pacjentów pobrano materiał biologiczny, a systematyczne zbieranie materiału biologicznego wraz z oceną kliniczną stanowi podstawę analizy wielu aspektów MIM [2].

Badacze duńscy dokonali retrospektywnej oceny obrazu klinicznego oraz przebiegu choroby u dzieci i młodzieży z MIM. W badaniu wykorzystano materiały z dokumentacji szpitalnej 57 pacjentów [3]. Najszerszym międzynarodowym projektem badawczym dotyczącym MIM było badanie *Ravellego i wsp.*, w którym oceniono długoterminowe wyniki i czynniki prognostyczne w młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym (MZSM) [4].

Epidemiologia

Początek zachorowania na zapalne miopatie to u ok. 20% pacjentów okres przed ukończeniem 18. r.ż. W wieku rozwojowym częstość zachorowania na MIM jest niewielka – 0,2–0,7/100 000/rok, częściej chorują dziewczynki niż chłopcy – 3:1 (w Danii 2,5:1), a szczyt zachorowań przypada pomiędzy 5.–11. r.ż. [4, 5, 6].

Etiologia i patogeneza, podłoże genetyczne

Etiologia pozostaje nie w pełni wyjaśniona, natomiast wiadomo, że podłożem choroby jest martwicza waskulopatia w tkance mięśniowej oraz w wielu narządach wewnętrznych u osób podatnych genetycznie, prawdopodobnie w odpowiedzi na czynniki środowiskowe [7]. Czynnikami predysponującymi do rozwoju zapalnych miopatii mogą być antygeny zgodności tkankowej HLA-B8 i HLA DR-3, HLA DQA1-050. U dzieci z rozpoznanym MZSM zaobserwowano wysoki poziom IFN-alfa w surowicy w powiązaniu z obecnością alleli osteopontyny (OPN) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) – 308A. Na podstawie przeprowadzonych badań wysnuto hipotezę, że istnieje u płci żeńskiej patogenetyczny związek pomiędzy loci dla alleli OPN i TNF-alfa, co skutkuje częstszą zachorowalnością na MZSM u dziewcząt [8]. U pacjentów z zapalnymi miopatiami, zarówno dorosłych, jak i w wieku rozwojowym, najbardziej charakterystyczna jest zmiana profilu białek surowicy krwi związana ze zwiększeniem frakcji zależnych od szlaku metabolicznego interferonu typu I [9]. Opisano także wspólne tło rozwoju autoimmunologicznych zapalnych miopatii i genetycznie uwarunkowanych chorób nerwowo-mięśniowych [10].

Kluczową rolę w zainicjowaniu i podtrzymywaniu procesu zapalnego w przebiegu zapalnych miopatii odgrywają cytokiny prozapalne. Główną rolę odgrywa nadrodzina TNF [11, 12]. Stężenie IL-18 w surowicy jest w istotny sposób podwyższone u pacjentów z MZSM, zwłaszcza tych z cechami wysokiej aktywności choroby i powikłaniem w postaci choroby śródmiąższowej płuc (*interstitial lung disease* – ILD). Istotnym mediatorem rozwoju stanu zapalnego w ZSM jest IL-18, który prowadzi do groźnego powikłania, jakim jest ILD [13].

Objawy kliniczne i przebieg choroby

Dominującym objawem klinicznym zapalnych miopatii jest osłabienie mięśni ksobnych, głównie obręczy barkowej i biodrowej, mięśni grzbietu i karku. Trwałe osłabienie mięśni dotyczące ok. 50% pacjentów stwarza trudności w poruszaniu się, wstawaniu z pozycji leżącej, unoszeniu kończyn oraz głowy i może doprowadzić do całkowitego unieruchomienia chorego. Ciężkie uszkodzenie mięśni występuje u kilku procent chorych [4]. W młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym występują charakterystyczne zmiany skórne w postaci rumieni, osutek i obrzęków. Najbardziej typowe zmian skórne to: heliotropowy obrzęk powiek, rumień okularowy (niekiedy w kształcie motyla), obrzęk wargi górnej i nasady nosa, objaw szala oraz typowy objaw Gottrona. Charakterystycznym objawem jest obrzęk i rumień wałów okołopaznokciowych, z żywą bolesnością na ucisk. U części chorych na MZSM w miejscach zmian skórnych rozwijają się troficzne, trudno gojące się owrzodzenia. Ich zejściem są gładkie okrągłe lub owalne blizenki.

Ciężkość przebiegu zapalnych miopatii warunkuje stopień zajęcia mięśni. W ok. 40% przypadków następuje umiarkowane obniżenie możliwości funkcjonalnych organizmu, natomiast w stopniu ciężkim u ok. 6% pacjentów [4]. Proces zapalny mięśni obejmuje zarówno włókna mięśniowe, jak i zrąb łącznotkankowy. W obrazie histopatologicznym mogą być różnorodne zmiany, od nieznacznego uszkodzenia do ciężkiej martwicy. Oprócz mięśni poprzecznie prążkowanych mogą być zajęte mięśnie gładkie: zwieracz pęcherza moczowego, mięśnie przełyku oskrzeli i jelit. U ok. 50% chorych dzieci objawy mięśniowe i skórne są poprzedzane bólami stawów, rzadziej zapaleniem stawów. Częste jest natomiast występowanie ograniczeń ruchomości i przykurczów stawów oraz ścięgien.

Uogólnienie procesu chorobowego z zajęciem narządów wewnętrznych jest znacznie częstsze u dzieci niż u chorych dorosłych i może osiągać nawet 61–69% chorych [3, 4]. Najczęściej dochodzi do zajęcia przewodu pokarmowego zarówno na skutek waskulopatii, jak i zajęcia mięśni; najbardziej charakterystyczne są zaburzenia połykania. Do rzadkich powikłań dochodzi w obrębie układu krążenia oraz oddechowego. Do często obserwowanych (u blisko ⅓ chorych) objawów należą zwapnienia w skórze, tkance podskórnej, ścięgnach i mięśniach. Lipodystrofia występuje u blisko 10% chorych [4] (tab. 1).

T a b e l a 1. **Objawy kliniczne i ich lokalizacja w przebiegu młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego [5]**

T a b l e 1. **Clinical symptoms and their location in juvenile dermatomyositis [5]**

Zmiany mięśniowe Muscles	osłabienie mięśni ksobnych weakness of adducent muscles	
	bóle mięśni / myalgia	
	męczliwość / fatigue	
	przykurcze / contractures	
	zaniki / atrophy	
	dysfagia i/lub dysfonia dysphagia and/or dysphonia	
Zmiany skórne Skin	rumień heliotropowy lub wysypka heliotrope rash or eruption	wokół oczu, nosa, okolice łokci, kolan, drobnych stawów rąk, szyi around the eyes, on the nose, elbows, knees, knuckles, neck
	obrzęk tkanki podskórnej subcutaneous edema	nasada nosa i wargi górnej nasal base and upper lip
	zmiany troficzne i owrzodzenia trophic lesions and ulcerations	nad drobnymi stawami, miejsce narażone na uraz small joints, sites exposed to injury
Zmiany narządowe Organs	bóle i/lub obrzęki stawów joint pain and/or swelling	
	zajęcie przewodu pokarmowego gastrointestinal involvement	bóle brzucha, zaburzenia trawienia, owrzodzenia i perforacje abdominal pain, dyspepsia, ulcerations and perforations
	zajęcie serca cardiac involvement	zaburzenia rytmu i przewodzenia arrhythmias and conduction disorders
	zmiany w płucach lesions in lungs	niewydolność oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc, choroba śródmiąższowa respiratory failure, aspiration pneumonia, interstitial disease
	zmiany w nerkach lesions in kidneys	krwiomocz, białkomocz, wałeczkomocz hematuria, proteinuria, cast formation
	zmiany naczyniowe lesions in blood vessels	pętle drzewkowate w kapilaroskopii arborized loops in capillaroscopy
Wapnica Calcinosis	odkładanie się w postaci grudek, guzków, litej powierzchni (płytkowej) formation of papules, nodules, solid surfaces (plaques)	w tkance podskórnej, mięśniach szkieletowych, powięziach, ścięgnach subcutaneous tissue, skeletal muscles, fasciae, tendons

Diagnostyka i badania dodatkowe

W badaniach biochemicznych najbardziej typowe jest podwyższenie wartości enzymów mięśniowych, kinazy fosfokreatyninowej (CPK), aminotransferaz (AlAT, AspAT), aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej przy miernie podwyższonych wskaźnikach laboratoryjnych stanu zapalnego (OB, CRP, leukocytoza). Często wykrywane są przeciwciała przeciwjądrowe obecne u 30–80% chorych, z reguły w niskich mianach, natomiast rzadko wykrywane są specyficzne autoprzeciwciała Jo-1 i Mi-2 i PL-7. Konieczne jest wykonanie szerokiej diagnostyki biochemicznej, serologicznej i immunologicznej celem wykluczenia innych przyczyn miopatii, w tym czynników infekcyjnych, pasożytniczych, hormonalnych, toksycznych, metabolicznych oraz wykluczenia neurogennego pochodzenia miopatii.

Badanie elektromiograficzne (EMG) ma istotne znaczenie dla oceny zmian mięśniowych i jest użyteczne w celu wykluczenia neurogennego pochodzenia miopatii. Badanie histopatologiczne jest ważnym elementem potwierdzenia nieswoistego przewlekłego zapalenia mięśni.

Celem oceny stanu funkcjonalnego pacjenta niezbędna jest diagnostyka obrazowa i czynnościowa, w tym ocena radiologiczna przełyku, spirometria, badanie radiologiczne płuc, gastroskopia, densytometria. Badanie ultrasonograficzne służy do oceny narządów wewnętrznych jamy brzusznej i serca oraz do oceny zmian obrzękowych tkanek miękkich, a także zmian wapnicowych.

Badanie kapilaroskopowe gęstości naczyń (*nailfold capillary density* – NCD) jest użyteczne jako potencjalny marker aktywności choroby w korelacji z innymi metodami diagnostycznymi oceniającymi aktywność choroby i jest dobrym wskaźnikiem zmian skórnych oraz mięśniowych, a także aktywności choroby, ponadto stanowi dobre narzędzie oceny krótkoterminowej stanu pacjenta. Oznaczanie gęstości naczyń włosowatych może być przydatne przy podejmowaniu decyzji o zmianie sposobu leczenia. Zmniejszenie gęstości kapilar w NCD może być uznane za jedno z istotnych kryteriów diagnostycznych MZSM ze względu na wysoką czułość badania [14].

Coraz istotniejsze znaczenie w procesie diagnostycznym ma badanie rezonansem magnetycznym (MRI). Jest ono ważne i przydatne w ocenie aktywności zmian zapalnych mięśni, podobnie jak w ocenie pacjentów z zapalnymi miopatiami może stać się badanie rezonansu całego ciała (*whole-body* MRI). Badanie to może być szczególnie przydatne dla oceny zapalenia mięśni w przypadku intensywnego leczenia przeciwzapalnego i immunosupresyjnego, przy niskich wskaźnikach aktywności choroby,

zarówno biochemicznych, jak i w testach funkcjonalnych [15, 16].

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie młodzieńczych idiopatycznych miopatii stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego i wykonanych badań diagnostycznych. Nie ma osobnych kryteriów rozpoznania dla dzieci oraz młodzieży. Podobnie jak u dorosłych używane są do postawienia rozpoznania kryteria Bohana i Petera z 1975 r. (tab. 2).

Aktualnie częściej w praktyce pediatrycznej używane są kryteria Tanimoto z 1995 r., w których uwzględniono obecność swoistych autoprzeciwciał oraz markery enzymatyczne uszkodzenia mięśni [17] (tab. 3).

W praktyce klinicznej wykorzystywane są kwestionariusze służące do oceny zajęcia mięśni szkieletowych, stopnia ich uszkodzenia, stanu czynnościowego chorego oraz zmian pozamięśniowych, zestawy testów wg International Myositis Assessment and Clinical Studies, ocena siły mięśniowej Childhood Myositis Assessment Scale lub Manual Muscle Testing of 8 muscles.

Diagnostyka różnicowa

W przypadkach izolowanych miopatii bez zmian skórnych konieczne jest wykluczenie neurogennego pochodzenia uszkodzenia mięśni (dystrofie mięśniowe) oraz zaburzeń miastenicznych, ponadto należy rozważyć miopatie poinfekcyjne wirusowe, bakteryjne, pasożytnicze, miopatie w wyniku zaburzeń hormonalnych, zatrucia lekami oraz zaburzeń metabolicznych i elektrolitowych. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne układowe choroby tkanki łącznej, szczególnie toczeń i twardzinę oraz układowe zapalenia naczyń i zespoły nakładania. W przypadku MZSM zmiany skórne należy różnicować z łuszczycą, fotodermatozą i atopowym zapaleniem skóry.

W diagnostyce różnicowej MIM należy uwzględnić możliwość wystąpienia procesu nowotworowego w przebiegu choroby. Najczęściej rozpoznawane są różne nowotwory układu krwiotwórczego [18]. Opisywane są także u dzieci przypadki guzów litych, w przebiegu których objawy zapalnej miopatii były maską reumatyczną choroby nowotworowej [19]. Trwają prace nad wykryciem markerów molekularnych chorób nowotworowych w przebiegu zapalnych miopatii [20].

Leczenie

Celem leczenia jest opanowanie zapalenia mięśni oraz zapobieganie i/lub leczenie powikłań (przykurczów i zwapnień). Opóźnienie rozpoczęcia leczenia może prowadzić do ciężkiego przebiegu choroby oraz powikłań, głównie zwapnień. W przypadku braku poprawy, po zastosowanym standardowym leczeniu należy zastosować agresywne leczenie immunosupresyjne, które może poprawić

T a b e l a 2. **Kryteria Bohana i Petera dla zapalenia skórno-mięśniowego i wielomięśniowego**

T a b l e 2. **Bohan and Peter criteria for dermatomyositis and polymyositis**

1	Symetryczne osłabienie mięśni proksymalnych Symmetrical proximal muscle weakness	+/− objawy dysfagii, +/− zajęcie mięśni oddechowych +/− symptoms of dysphagia, +/− involvement of respiratory muscles
2	Zwiększona aktywność enzymów mięśniowych Elevated muscle enzyme activities	kinazy kreatynowej, aldolazy, aminotransferazy alaninowej (AlAT), dehydrogenazy mleczanowej creatine kinase, aldolase, alanine aminotransferase (AlAT), lactate dehydrogenase
3	Zmiany w zapisie EMG EMG abnormalities	cechy pierwotnego uszkodzenia mięśni signs of primary myopathy
4	Typowy wynik biopsji mięśnia Typical muscle biopsy findings	nacieki zapalne, zmiany degeneracyjne lub regeneracyjne, zaniki wokół wiązek mięśniowych inflammatory infiltrates, degenerative or regenerative lesions, atrophy around muscle fascicles
5	Typowe zmiany skórne Typical dermatologic features	objaw gottrona, rumień heliotropowy oraz obrzęk powiek, rumień nad wyprostnymi powierzchniami stawów gottron's sign, heliotrope rash and eyelid edema, erythema on extensor surface of joints
Pewne rozpoznanie ZWM Definite diagnosis of PM		spełnione 4 kryteria 1–4 4 criteria 1–4
Prawdopodobne rozpoznanie ZWM Probable diagnosis of PM		spełnione 3 kryteria z kryteriów 1–4 3 criteria 1–4
Możliwe rozpoznanie ZWM Possible diagnosis of PM		spełnione 2 kryteria z kryteriów 1–4 2 criteria 1–4
Pewne rozpoznanie ZSM Definite diagnosis of DM		spełnione kryterium 5 i 3 kryteria z 1–4 criterion 5 and 3 criteria 1–4
Prawdopodobne rozpoznanie ZSM Probable diagnosis of DM		spełnione kryterium 5 i 2 kryteria z 1–4 criterion 5 and 2 criteria 1–4
Możliwe rozpoznanie ZSM Possible diagnosis of DM		spełnione kryterium 5 i 1 kryterium z kryteriów 1–4 criterion 5 and 1 criterion 1–4

Rozpoznanie można postawić po wykluczenia zakaźnego, toksycznego (polekowego), metabolicznego, endokrynnego i dystroficznego tła miopatii / With prior exclusion of infectious, toxic (drug-induced), metabolic, endocrine, and dystrophic cause of myopathy

T a b e l a 3. **Kryteria Tanimoto dla zapalenia skórno-mięśniowego i wielomięśniowego**

T a b l e 3. **Tanimoto's criteria for dermatomyositis and polymyositis**

I	Zmiany skórne Skin	1. Objaw Gottrona – rumień z hiperkeratozą, zmiany zanikowe lub grudkowe nad drobnymi stawami palców Gottron's sign – erythema with hyperkeratosis, atrophic or papular lesions on knuckles
		2. Rumień heliotropowy oraz obrzęk powiek / Heliotrope rash and eyelid edema
		3. Rumień nad wyprostnymi powierzchniami stawów łokciowych i kolanowych / Rash on extensor surface of elbows and knees
II	Zmiany mięśniowe Muscles	1. Osłabienie mięśni ksobnych (obręcz barkowa, biodrowa, grzbiet) / Weakness of adducent muscles (shoulder girdle, pelvic girdle, dorsum)
		2. Podwyższone stężenie CPK lub aldolazy / Elevated concentration of CPK or aldolase
		3. Bóle mięśni / Myalgia
		4. Zmiany w EMG – zapis miogenny / Myogenic pattern in EMG
		5. Obecność przeciwciał Jo-1 / Jo-1 antibodies present
		6. Zapalenie lub bóle stawów (nienadżerkowe) / Arthritis or arthralgia (nonerosive)
		7. Wskaźniki zapalne: temperatura > 37ºC, OB > 20, CRP podwyższone / Markers of inflammation: temp. > 37ºC, ESR > 20, elevated CRP
		8. Badanie histopatologiczne typowe dla zapalenia mięśni, zmiany morfologiczne / Histopathology findings typical for myositis

Do pewnego rozpoznania ZSM konieczne jest spełnienie 1 kryterium z zakresu zmian skórnych i 4 kryteriów spośród zmian mięśniowych. Do pewnego rozpoznania ZWM bez zmian skórnych konieczne jest spełnienie 4 kryteriów spośród zmian mięśniowych / Definite diagnosis of DM requires one skin criterion and 4 muscle criteria. Definite diagnosis of PM without skin lesions requires 4 muscle criteria

rokowanie. System leczenia jest uwarunkowany rozległością i nasileniem zapalenia mięśni. Standardowo leczenie dzieli się na 3 etapy: indukcji, leczenia podtrzymującego i długoterminowego.

Podstawowymi lekami są glikokortykosteroidy (GKS) podawane doustnie, jak i we wlewach dożylnych. W okresie ostrym z dużym nasileniem zmian mięśniowych leczeniem z wyboru jest podawanie megadawek (pulsów) metylprednisolonu przez kilka miesięcy (w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie). Przy mniejszej aktywności choroby stosowane są GKS podawane doustnie (prednison) oraz w przerwach pomiędzy pulsami z metylprednisolonu i po ich zakończeniu. Po uzyskaniu poprawy klinicznej i biochemicznej należy stopniowo redukować dawki GKS, a leczenie powinno być utrzymane w dawkach podtrzymujących przez 2–3 lata. Należy pamiętać o możliwości nawrotu objawów choroby przy zbyt szybkiej redukcji dawek hormonów sterydowych oraz z drugiej strony o działaniach niepożądanych po długotrwałym leczeniu GKS [21].

Równolegle z zastosowaniem GKS do leczenia włączane są leki immunosupresyjne, z których podstawowe to: metotreksat (MTX), cyklosporyna A, azatiopryna. Podkreślana jest rola MTX jako leku o dużej skuteczności w leczeniu objawów zapalnych miopatii [22, 23, 24]. W ciężkich przypadkach, przy braku poprawy po zastosowanym leczeniu podstawowym, należy dołączyć cyklofosfamid, ewentualnie mykofenolan mofetylu [25].

Standardem postępowania w przypadkach o ciężkim przebiegu jest podawanie dożylne preparatów immunoglobulin (IVIG). Należy rozważyć włączenie leczenia IVIG w większości przypadków zapalnych miopatii ze względu na bardzo korzystne efekty leczenia zarówno w zakresie zmian mięśniowych, jak i skórnych, a także ustępowanie zwapnień. Podkreślana jest także korzystna rola leczenia IVIG w celu zmniejszania lub wcześniejszego zakończenia leczenia GKS celem minimalizacji ich działań niepożądanych [26, 27, 28].

Warto odnotować doniesienia opisujące korzystne wyniki leczenia pacjentów z MZSM bez zastosowania dożylnie lub doustnie GKS oraz wyniki leczenia pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali GKS, natomiast byli leczeni IVIG i MTX, z dobrą odpowiedzią na zastosowane leczenie [26, 28].

Leczenie biologiczne nie przyniosło spodziewanych efektów w przypadku zapalnych miopatii u dzieci. Dane z zastosowania blokerów TNF nie są przekonujące. Trwają próby zastosowania innych leków biologicznych, głównie rituksymabu [29, 30, 31, 32].

Zwapnienia są częstym problem w przebiegu MZSM i występują u ponad 30% chorych. W leczeniu zwapnień stosowane są różne leki: wodorotlenek glinu, diltiazem, probenecid, alendronat. Żaden z tych leków nie uzyskał istotnej skuteczności w eliminacji zwapnień. Dobry efekt redukcji zwapnień obserwowany jest w trakcie leczenia IVIG. Pozytywny efekt leczenia zwapnień u dzieci zanotowano także w przypadku zastosowania pamidronatu [33].

W przypadku uporczywych, nieustępujących zmian skórnych w przebiegu MZSM, oprócz standardowego leczenia należy rozważyć podanie leków przeciwzimniczych (chlorochina/hydoksychlorochina), a także preparatów miejscowo działających. Dobre efekty odnotowano po zastosowaniu pimekrolimusu [34, 35] (tab. 4).

Rokowanie

Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia, a u ok. 50–60% pacjentów jest monocykliczny. U tych osób jest dobra odpowiedź na standardowe leczenie i dobre rokowanie. Przewlekły przebieg choroby może dawać gorsze

T a b e l a 4. **Podstawowe leczenie zapalnych miopatii**

T a b l e 4. **Standard treatment of inflammatory myopathies**

GKS GCS	Metylprednisolon / Methylprednisolone	10–30 mg/kg/d
	Encorton / Prednisone	0,2–2 mg/kg/d
Immunosupresyjne Immunosuppressants	MTX	10–20 mg/m²/tydzień / 10–20 mg/m²/week
	CsA	2–5 mg/kg/d
	Azatiopryna / Azathioprine	1–3 mg/kg/d
	Cyklofosfamid / Cyclophosphamide	1 mg/kg/d p.o. 500–750 mg/m²/miesiąc / 500–750 mg/m²/month
	Mykofenolan mofetylu / Mycophenolate mofetil	20 mg/kg/d
Hydroksychlorochina Hydroxychloroquine		6 mg/kg/d
IVIG		1–2 g/kg/miesiąc / 1–2 g/kg/month
Leki biologiczne Biological drugs	Etanercept	0,4 mg/kg 2× w tygodniu / 0.4 mg/kg 2× per week
	Rituksymab / Rituximab	max. 1000 mg i.v.

rokowanie oraz prowadzić do zajęcia narządów wewnętrznych, rozwoju wapnicy, a także prowadzić do postępującego osłabienia i narastania ograniczeń ruchowych, a w konsekwencji do inwalidztwa.

Czynniki złego rokowania to wczesny wiek zachorowania, stała aktywność choroby, nawroty choroby, znacznego stopnia uszkodzenie mięśni, masywna wapnica i zajęcie narządów wewnętrznych [4].

Perspektywy leczenia

Postęp w leczeniu zapalnych miopatii jest hamowany z powodu trudności w projektowaniu badań klinicznych oraz także niskiej zachorowalności i chorobowości w populacji. Cytokiny i chemokiny są czynnikami związanymi z procesem zapalnym w ZWM/ZSM oraz potencjalnymi celami terapeutycznymi w przyszłości. Ze względu na niejednoznaczne rezultaty zastosowania w leczeniu zapalnych miopatii blokerów TNF, poszukiwane są nowe opcje terapeutyczne. Obiecujące rezultaty przyniosły próby zastosowania blokerów ścieżki sygnałowej limfotoksyny. Terapia blokerami limfocytów B również może być cenną opcją terapeutyczną w przypadku miopatii zapalnych opornych na konwencjonalne schematy terapeutyczne [25]. Oczekiwane są rezultaty zastosowania terapii anty-interferonem-alfa w zapalnych miopatiach, podobnie jak wyniki innych terapii anty-cytokinowych i anty-chemokinowych [11].

Piśmiennictwo

1. *Robinson A.B., Reed A.M.*: Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. Nat Rev Rheumatol. 2011, 27, 7 (11), 664–675.
2. *Martin N., Krol P., Smith S., Murray K.*: Juvenile Dermatomyositis Research Group. Rheumatology (Oxford). 2011, 50 (1), 137–145.
3. *Mathiesen P.R., Zak M., Herlin T.*: Clinical features and outcome in a Danish cohort of juvenile dermatomyositis patients. Clin Exp Rheumatol. 2010, 28 (5), 782–789.
4. *Ravelli A., Trail L., Ferrari C.*: Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010, 15, 62 (1), 63–72.
5. *Romicka A.M., Rostropowicz-Denisiewicz K.*: Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. PZWL, Warszawa 2005, 146–160.
6. *Cassidy J.T., Petty R.E.*: Juvenile idiopathic arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology, 5th edn. Eds: J.T. Cassidy, R.E. Petty. WB Saunders, Philadelphia 2005, 407–441.
7. *Muro Y., Sugiura K., Hoshino K., Akiyama M., Tamakoshi K.*: Epidemiologic study of clinically amyopathic dermatomyositis and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies in central Japan. Arthritis Res Ther. 2011, 22, 13 (6), R214.
8. *Niewold T.B., Kariuki S.N., Morgan G.A., Shrestha S.*: Gene-gene-sex interaction in cytokine gene polymorphisms revealed by serum interferon alpha phenotype in juvenile dermatomyositis. J Pediatr. 2010, 157 (4), 653–657.
9. *Baechler E.C., Bilgic H., Reed A.M.*: Type I interferon pathway in adult and juvenile dermatomyositis. Arthritis Res Ther. 2011, 22, 13 (6), 249.
10. *Satoh M., Ceribelli A., Chan E.K.*: Common pathways of autoimmune inflammatory myopathies and genetic neuromuscular disorders. Clin Rev Allergy Immunol. 2011, 29, 9 (1), 128.
11. *Hak A.E., de Paepe B., de Bleecker J.L.*: Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. Neth J Med. 2011, 69 (10), 410–421.
12. *De Paepe B., Creus K.K., De Bleecker J.L.*: The tumor necrosis factor superfamily of cytokines in the inflammatory myopathies: potential targets for therapy. Clin Dev Immunol. 2012, 2012, 369432.
13. *Gono T., Kawaguchi Y., Sugiura T.*: Interleukin-18 is a key mediator in dermatomyositis: potential contribution to development of interstitial lung disease. J. Rheumatol. 2012, 39 (1), 79–85.
14. *Schmeling H., Stephens S., Goia C., Manlhiot C.*: Nailfold capillary density is importantly associated over time with muscle and skin disease activity in juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2011, 50 (5), 885–893.
15. *Tzaribachev N., Well C., Schedel J.*: Whole-body MRI: a helpful diagnostic tool for juvenile dermatomyositis case report and review of the literature. Rheumatol Int. 2009, 29 (12), 1511–1514.
16. *Davis W.R., Halls J.E., Offiah A.C., Pilkington C., Owens C.M., Rosendahl K.*: Assessment of active inflammation in juvenile dermatomyositis: a novel magnetic resonance imaging-based scoring system. Rheumatology (Oxford). *2011*, 50 (12), 2237–2244.
17. *Tanimoto K., Nakano K., Kano S.*: Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 1995, 22 (4), 668–674.
18. *Marie I., Guillevin L., Menard J.F., Hatron P.Y., Cherin P., Amoura Z. et al.*: Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis**.** Autoimmun Rev. 2011, 30, 20, 46–48.
19. *Ibarra M., Chou P., Pachman L.M.*: Ovarian teratoma mimicking features of juvenile dermatomyositis in a child. Pediatrics. 2011, 128 (5), e1293–1296.

20. *Trallero-Araguás E., Rodrigo-Pendás J.A., Selva-O'Callaghan A., Martinez-Gomez X., Bosch X., Labrador-Horrillo M. et al.*: Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2012, 64 (2), 523–532.
21. *Ravelli A., Lattanzi B., Consolaro A., Martini A.*: Glucocorticoids in paediatric rheumatology. Clin Exp Rheumatol. 2011, 29 (5, Suppl. 68), S148–152.
22. *Gutiérrez-Suárez R., Burgos-Vargas R.*: The use of methotrexate in children with rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol. 2010, 28 (5, Suppl. 61), S122–127.
23. *Fendler C., Braun J.*: Use of methotrexate in inflammatory myopathies. Clin Exp Rheumatol. 2010, 28 (5, Suppl. 61), S164–167.
24. *Hornung T., Ko A., Tüting T., Bieber T., Wenzel J.*: Efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of dermatomyositis skin lesions. Clin Exp Dermatol. 2011, 38 (10), 879–886.
25. *Dagher R., Desjonquères M., Duquesne A., Quartier P., Bader-Meunier B., Fischbach M. et al.*: Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: Rheumatol Int. 2012, 32 (3), 711–716.
26. *Lam C.G., Manlhiot C., Pullenayegum E.M., Feldman B.M.*: Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. Ann Rheum Dis. 2011, 70 (12), 2089–2094.
27. *Huber A.M., Robinson A.B., Reed A.M., Abramson L., Bout-Tabaku S., Carrasco R. et al.*: Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: Beyond the first two months. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012, 64 (4), 546–553.
28. *Levy D.M., Bingham C.A., Kahn P.J.*: Favorable outcome of juvenile dermatomyositis treated without systemic corticosteroids. J Pediatr. 2010, 156 (2), 302–307.
29. The Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. Ann Neurol. 2011, 70 (3), 427–436.
30. *Giovanna Brunasso A.M., Fancelli L., Massone C.*: Etanercept as steroid-sparing agent in dermatomyositis. Ann Neurol. 2011, 70 (4), 670–671.
31. *Tzaribachev N., Koetter I., Kuemmerle-Deschner J.B.*: Rituximab for the treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. Cases J. 2009, 6, 2, 6609.
32. *Fernández R., Callejas Rubio J.L.*: Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. Clin Exp Rheumatol. 2009, 27 (6), 1009–1016.
33. *Marco Puche A., Calvo Penades I., Lopez Montesinos B.*: Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol. 2010, 28 (1), 135–140.
34. *Hornung T., Ko A., Tüting T., Bieber T. Wenyel J.*: Efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of dermatomyositis skin lesions. Clin Exp Dermatol. 2012, 37 (2), 139–142.
35. *Kim J.E., Jeong M.G., Lee H.E., Ko J.Y., Ro Y.S.*: Successful treatment of cutaneous lesions of dermatomyositis with topical pimecrolimus. Ann Dermatol. 2011, 23 (3), 348–351.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 18–22

SEBASTIAN GRZESZEWSKI[1], ZBIGNIEW ZIĘTEK[1,2], ANDRZEJ ŻYLUK[3], MACIEJ ZALEWSKI[1], GRZEGORZ GERLECKI[1], GRZEGORZ STAŃKO[1], KLAUDIA WINIECKA-SOCHA[1], MAREK KAMIŃSKI[1]

WYSOKA NIEDROŻNOŚĆ PRZEWODU POKARMOWEGO SPOWODOWANA KAMIENIEM ŻÓŁCIOWYM – DOŚWIADCZENIA WŁASNE

MANAGEMENT OF SMALL BOWEL OBSTRUCTION CAUSED BY A GALLSTONE

[1] Oddział Kliniczny Chirurgii Przewodu Pokarmowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Marek Kamiński*

[2] Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Zbigniew Ziętek*

[3] Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Ręki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Andrzej Żyluk*

Summary

Bowel obstruction caused by a gallstone is a rare pathology in the abdomen. The high mortality associated with this condition has prompted the authors to present their experience over the past two years against the background of published case reports. This paper presents three different ways of management of gallstone ileus: enterolithotomy; two-stage surgery – enterolithotomy followed by cholecystectomy; one-stage surgery – enterolithotomy combined with cholecystectomy and fistula repair.

The authors report on a case which was successfully managed with enterolithotomy only and discuss arguments in favor of each procedure. Enterolithotomy appears to be the safest approach in gallstone ileus, leaving time to qualify the patient for further surgery on the basis of clinical status and symptoms.

K e y w o r d s: ileus – cholelithiasis – fistula.

Streszczenie

Niedrożność przewodu pokarmowego spowodowana kamieniem żółciowym jest rzadko występującym schorzeniem jamy brzusznej, jednak koreluje z wysoką śmiertelnością. Autorzy postanowili omówić ten problem na podstawie doświadczeń z ostatnich 2 lat oraz na podstawie doniesień opublikowanych w piśmiennictwie. W publikacji przedstawiono 3 różne sposoby postępowania w przypadku tego typu niedrożności: 1) enterolitotomię, 2) enterolitotomię i wykonaną w odroczonym terminie cholecystektomię (*two-stage surgery*) oraz 3) postępowanie jednoetapowe – enterolitotomię, usunięcie pęcherzyka żółciowego i zamknięcie przetoki (*one-stage surgery*).

W postępowaniu opisanym przez autorów wykonano operację z grupy 1., czyli enterolitotomię, z dobrym efektem. Przedstawiono argumenty przemawiające za każdym postępowaniem. Wydaje się jednak, że wykonanie enterolitotomii jest najbezpieczniejszym sposobem leczenia u chorych z niedrożnością żółciową. Ewentualna kwalifikacja do kolejnego zabiegu uwarunkowana jest stanem klinicznym chorego oraz jego dolegliwościami.

H a s ł a: niedrożność – kamica żółciowa – przetoka.

Wstęp

Niedrożność mechaniczna przewodu pokarmowego spowodowana kamieniem żółciowym (zespół Bernarda), należy do wyjątkowo rzadko występujących ostrych schorzeń jamy brzusznej. Jest ona przykładem jednego z możliwych powikłań kamicy żółciowej, a mianowicie wytworzenia

się przetoki, najczęściej pomiędzy pęcherzykiem żółciowym a dwunastnicą. Ten rodzaj niedrożności, podobnie jak kamica pęcherzyka żółciowego, występuje częściej u kobiet. Dane z piśmiennictwa podkreślają szczególne trudności diagnostyczne u chorych z tego typu przetoką, co bywa niekiedy przyczyną odroczenia decyzji o operacji. Często wynika to również z przepuszczającego charakteru niedrożności, co może prowadzić do błędnych decyzji o prowadzeniu leczenia zachowawczego.

Podkreślany jest również fakt częstego występowania niecharakterystycznych dolegliwości związanych z kamicą żółciową, które poprzedzają wystąpienie przetoki. Znamienna jest wysoka śmiertelność chorych z niedrożnością żółciową sięgającą do 20%, a mająca związek z przedłużaniem diagnostyki oraz z współistniejącymi chorobami dodatkowymi [1, 2]. Warunkiem wystąpienia niedrożności jest średnica kamieni żółciowych > 2 cm. Najczęstszym miejscem wystąpienia niedrożności są anatomiczne przewężenia przewodu pokarmowego: zagięcie dwunastniczo-czcze oraz zastawka krętniczo-kątnicza (zastawka Bauhina). Pierwszy opis tego typu niedrożności jelita został dokonany przez Bartholina w 1654 r., a niedrożność dwunastnicy na tle kamicy żółciowej opisał Bouveret w 1896 r. (od jego nazwiska określa się taką niedrożność zespołem Bouvereta).

Omówienie

Mechaniczna niedrożność żółciowa przewodu pokarmowego spowodowana kamieniem żółciowym występuje z częstością 1–3% wszystkich przypadków niedrożności mechanicznej jelit [3, 4]. Częściej występuje u kobiet (stosunek liczby kobiet do mężczyzn wynosi 4 : 1 i jest to taka sama proporcja, jak w przypadkach niepowikłanej kamicy żółciowej) [4]. Średni wiek pacjentów wynosi 65–75 lat [5], a w niektórych pracach opisywane są przypadki chorych w młodszym wieku; najmłodszy z nich miał 13 lat, najstarszy – 91 [6, 7].

Zgodnie z doniesieniami, ponad ⅓ chorych nie prezentowała wcześniej dolegliwości związanych z kamicą żółciową [6]. Spośród opisanych przez autorów przypadków tylko jedna chora prezentowała wcześniej dolegliwości związane z kamicą przewodową, u pozostałych takie dolegliwości wcześniej nie występowały. Najczęściej przetoka tworzy się między pęcherzykiem żółciowym a dwunastnicą (60–86%), średnica kamienia żółciowego wynosi najczęściej 2–2,5 cm. Liczne kamienie żółciowe jako przyczynę niedrożności opisuje się w 3–40% przypadków [4]. Dolegliwości związane z niedrożnością mogą być różnorako wyrażone klinicznie. Manifestują się one w sposób ostry, przewlekły i jako niedrożność przepuszczająca [6]. Związane jest to z miejscem zatrzymania kamienia żółciowego. Najczęściej występującym miejscem jest ostatnia pętla jelita krętego i zastawka krętniczo-kątnicza Bauhina – 20–40%, żołądek, dwunastnica – < 10% oraz okrężnica ok. 2,5%. Diagnostyka opisywanego schorzenia jest trudna i w > 50% przypadków możliwa dopiero podczas laparotomii [1, 4].

Charakterystyka objawów radiologicznych została ujęta jako triada Riglera:

1. Niedrożność jelita cienkiego.
2. Pneumobilia.
3. Zmineralizowany konkrement na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej.

Obecność 2 z 3 objawów przemawiać może za niedrożnością żółciową i spotyka się w 40–50% przypadków [6, 8]. *Day* i *Marks* [9] podają, że badanie USG może być pomocne w ocenie kamicy pęcherzyka żółciowego oraz ewentualnej przetoki. Trudno się jednak z tym zgodzić, ponieważ ocena taka w przypadku pacjenta z niedrożnością jest bardzo trudna, a jej trafność w porównaniu z innymi metodami obrazowymi – najgorsza. Badaniem o największej wartości w diagnostyce niedrożności żółciowej okazuje się tomografia komputerowa, która umożliwia dobrą lokalizację ektopowo położonego kamienia żółciowego w świetle jelita [10]. Jednak i ta metoda diagnostyki może czasami nie dawać jednoznacznego wyniku. Ciągle dyskutowany jest sposób postępowania chirurgicznego w przypadku niedrożności żółciowej. Nie wypracowano do tej pory jednolitego, obowiązującego sposobu postępowania. Możliwe są następujące rozwiązania operacyjne:

1. Enterolitotomia, czyli usunięcie kamienia żółciowego poprzez nacięcie jelita.
2. Enterolitotomia i cholecystektomia, czyli usunięcie kamienia żółciowego poprzez nacięcie jelita oraz usunięcie pęcherzyka żółciowego i zamknięcie przetoki wykonane w późniejszym terminie (*two-stage surgery*).
3. Jednoczasowe enterolitotomia, cholecystektomia i zamknięcie przetoki (*one-stage surgery*) [11].

Autorzy części doniesień rekomendują jednoczasowe wykonanie operacji, tłumacząc takie postępowanie większym ryzykiem nawrotu niedrożności żółciowej, nawracającymi epizodami zapalenia dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego [5]. Wzrasta również ryzyko wystąpienia raka pęcherzyka żółciowego u chorych z pozostawioną przetoką.

Przeciwnicy takiego postępowania, którzy preferują enterolitotomię lub rozwiązanie dwuetapowe, podkreślają, że przetoki między drogami żółciowymi a przewodem pokarmowym zamykają się często samoistnie. Mniej rozległa operacja pociąga za sobą mniejszą śmiertelność – 11,7% w porównaniu z zabiegiem jednoetapowym, którego śmiertelność wynosi 16,9% [1].

Prosty zabieg, jakim jest niewątpliwie enterolitotomia, pociąga za sobą jedynie 5% ryzyko wystąpienia nawrotu niedrożności żółciowej, a w 10% przypadków chorzy wymagają kolejnej operacji z powodu wystąpienia objawów ze strony dróg żółciowych [1, 12]. Coraz częściej pojawiają się opinie, że enterolitotomię powinno się wykonywać u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie oraz obciążonych dużym ryzykiem okołooperacyjnym (liczne choroby dodatkowe), natomiast u chorych w dobrym stanie ogólnym, stabilnych hemodynamicznie, można rozważyć wykonanie operacji jednoetapowej [8].

W omówionych przypadkach wszyscy chorzy mieli wykonaną tylko enterolitotomię z dobrym efektem. Żaden z operowanych chorych nie wymagał kolejnego zabiegu. Jedna osoba zmarła z powodu niewydolności oddechowej związanej z chorobami dodatkowymi. Zdaniem autorów pracy pierwotna enterolitotomia i ewentualne odroczone wycięcie pęcherzyka żółciowego z zamknięciem przetoki jest postępowaniem bardziej racjonalnym.

Ma to szczególne znaczenie w przypadku operacji tego typu wykonywanych w małych ośrodkach, gdzie często nie ma oddziału intensywnej terapii, a wykonanie samej enterolitotomii jest zabiegiem mniej obciążającym chorego. W sytuacji uzasadnionej objawami klinicznymi kolejny etap leczenia może być wykonany w ośrodku z większym doświadczeniem w operacjach na drogach żółciowych.

Wraz z rozwojem technik chirurgicznych minimalnie inwazyjnych wzrasta liczba doniesień wykorzystania techniki laparoskopowej w operowaniu pacjentów z niedrożnością żółciową [13, 14]. Wydaje się, że w sytuacji, gdzie objawy niedrożności mechanicznej są wyrażone w niewielkim stopniu, a pętle jelitowe są nieznacznie rozdęte, jest to technika, którą można wykorzystać i która może obniżyć ryzyko operacyjne u pacjentów z niedrożnością spowodowaną kamieniem żółciowym.

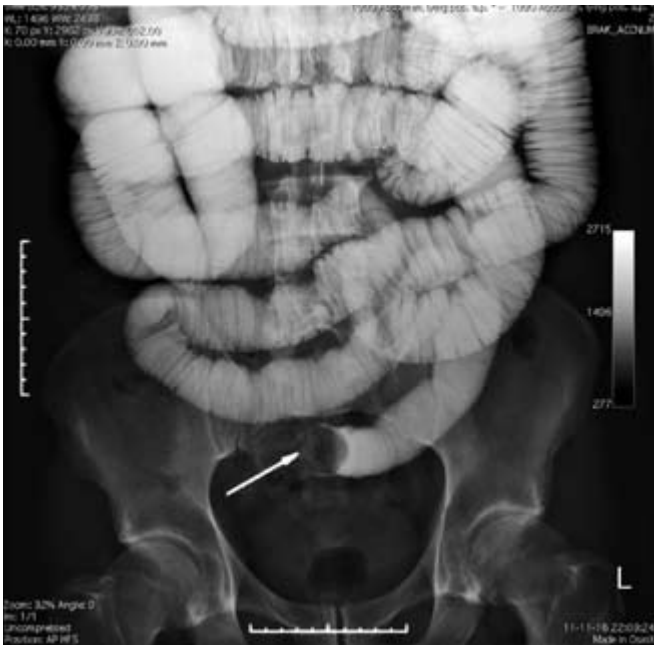
Chociaż w piśmiennictwie przedstawiane są również pojedyncze doniesienia o zachowawczym leczeniu niedrożności żółciowej [15], to należy podkreślić, że postępowaniem z wyboru jest nadal przede wszystkim leczenie chirurgiczne, a wcześniejsza kwalifikacja chorych do operacji ma, zdaniem autorów, duże znaczenie dla zmniejszenia śmiertelności i powikłań pooperacyjnych.

Spostrzeżenia własne

W materiale zgromadzonym od stycznia 2009 r. do grudnia 2011 r. na Oddziale Klinicznym Chirurgii Przewodu Pokarmowego oraz w Klinice Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Ręki SPSK nr 1 w Szczecinie stwierdzono 4 przypadki niedrożności spowodowanej kamieniem żółciowym. Wśród nich 3 chorych było bez objawów klinicznych sugerujących obecność kamicy żółciowej, a w 1 przypadku niedrożność była poprzedzona kamicą przewodową, która została usunięta podczas zabiegu EPCW 3 lata wcześniej. Obraz rentgenograficzny wykonany podczas ECPW nie sugerował obecności jakiejkolwiek przetoki pomiędzy drogą żółciową a przewodem pokarmowym.

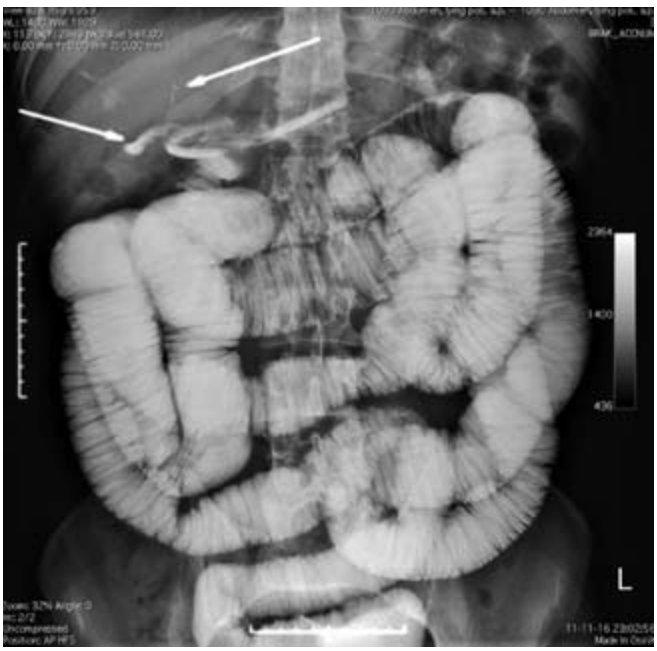
Pacjent 1

Mężczyzna, 49 lat, dotychczas nie chorował. W wywiadzie skarżył się na występujące od ok. miesiąca nudności, a od 3 dni wymioty oraz czkawkę i zatrzymanie stolca. Dolegliwości bólowych brzucha przy przyjęciu nie zgłaszał, w badaniu przedmiotowym brzuch nieznacznie wzdęty, niebolesny. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę 23,9 tys./u, podwyższone wartości CRP 23,8 mg/L, ALAT 52 U/L, GGTP 168 U/L, kreatynina 2,44 mg/dL, niewielki białkomocz 75 mg/dL, poza tym odchyleń nie stwierdzono. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie uwidoczniono pęcherzyka żółciowego, w śródbrzuszu stwierdzono poszerzone pętle jelitowe. Na podstawie badania RTG przeglądowego jamy brzusznej wykazało drobne poziomy płynu w jelicie cienkim (ryc. 1). Wdrożonym leczeniem zachowawczym, tj. uzupełnieniem niedoborów wodno-elektrolitowych, uzyskano ustąpienie objawów klinicznych z wyjątkiem utrzymujących się niewielkich



Ryc. 1. Niedrożność spowodowana kamieniem żółciowym. Zaznaczono miejsce obecności kamienia żółciowego

Fig. 1. Gallstone ileus. Location of gallstone is marked



Ryc. 2. Widoczne zakontrastowanie dróg żółciowych podczas pasażu, co świadczy o obecności przetoki

Fig. 2. Contrast entering into bile ducts reveals the presence of fistula

Ryc. 3. Enterolitotomia. Obraz śródoperacyjny

Fig. 3. Enterolithotomy, intraoperative view

dolegliwości bólowych zlokalizowanych głównie w śródbrzuszu. Po 2 dniach wykonano kontrolne zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej, w którym stwierdzono regresję zmian w porównaniu z badaniem poprzednim oraz gaz w drogach żółciowych. Z uwagi na niejednoznaczny obraz zarówno kliniczny, jak i radiologiczny, wykonano pasaż przewodu pokarmowego, w którym opisano gładkościenny ubytek wypełnienia o średnicy 2,5 cm w końcowej pętli jelita krętego oraz poszerzenie pętli jelitowych proksymalnie do przeszkody i ślad kontrastu w drogach żółciowych (ryc. 2). Zdecydowano o operacji chorego. W jej trakcie usunięto kamień żółciowy poprzez poprzeczne nacięcie ściany jelita krętego (ryc. 3), którą następnie zszyto szwem dwuwarstwowym – enterolitotomia. Stwierdzono śródoperacyjnie duży naciek zapalny w okolicy pęcherzyka żółciowego, którego nie rozpreparowano. Przebieg pooperacyjny powikłany był niewielkim ropieniem rany. Chory w stanie dobrym został wypisany z oddziału w 11. dobie po zabiegu.

Pacjent 2

Kobieta, 59 lat, przyjęta pierwotnie na oddział chorób wewnętrznych z powodu ostrej niewydolności nerek. W wywiadzie, przy przyjęciu zgłaszała skargi na bóle brzucha trwające od 2 tygodni, wymioty oraz zatrzymanie gazów i stolca od 3 dni. Trzy lata wcześniej u chorej wykonano EPCW z powodu kamicy przewodowej i żółtaczki mechanicznej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zmiany typowe dla ostrej niewydolności nerek (kreatynina 4,76; GRF3 9,376 mL/min), dyselektrolitemię: K 3,96, Na 133, AlAT 48 U/L, AspAT 40 U/L, CRP 102, GGTP 85 U/L, leukocytoza 15,7 tys./uL, amylazy w moczu 1461, lipaza 1003 U/L, zasadowica. W badaniu USG wykazano pęcherzyk żółciowy obkurczony na kamieniach bez cech zapalenia. Na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej stwierdzono umiarkowane poszerzenie jelita cienkiego odpowiadające rozpoczynającej się niedrożności jelita cienkiego. W kolejnym RTG przeglądowym opisano ponownie poszerzenie pętli jelita cienkiego do 4,5 cm oraz gaz w drogach żółciowych. Obraz radiologiczny opisano jako niedrożność porażenną lub mechaniczną końcowego odcinka jelita grubego. Z powodu braku jasności diagnostycznej (u chorej podejrzewano ostre zapalenie trzustki), wykonano badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej, w którym rozpoznano niedrożność spowodowaną kamieniem żółciowym o średnicy 3,4 × 2,3 cm w końcowym odcinku jelita krętego (ryc. 4). Chorą po wyrównaniu stanu ogólnego i konsultacji

Ryc. 4. Obraz tomografii komputerowej z zaznaczonym kamieniem żółciowym

Fig. 4. Gallstone marked on computer tomography scan

chirurgicznej zakwalifikowano do laparotomii. Śródoperacyjnie stwierdzono naciek obejmujący pęcherzyk żółciowy, żołądek i poprzecznicę. Wykonano enterolitotomię, usuwając z jelita krętego kamień żółciowy o średnicy ok. 3 cm, natomiast konglomeratu trzewi znajdującego się pod wątrobą nie rozpreparowano. Ścianę jelita zszyto szwem dwuwarstwowym. Przebieg pooperacyjny odbył się bez powikłań. Chorą wypisano w 7. dobie po operacji z zaleceniem dalszej kontroli ambulatoryjnej.

Pacjent 3

Chory, 68 lat, zgłosił się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego z bólem nadbrzusza po obfitych wymiotach, które wystąpiły u niego przed 3 dniami. Bez wywiadu w kierunku kamicy pęcherzyka żółciowego. W obrazie klinicznym nie było wzdęcia brzucha ani zatrzymania gazów, stolec został oddany poprzedniego dnia, a przedmiotowo brzuch był miękki, tkliwy w nadbrzuszu, bez objawów otrzewnowych. Na podstawie badania RTG przeglądowego jamy brzusznej wykazano w lewym nadbrzuszu poszerzone do 5 cm pętle jelita czczego, a pozostałe jelito cienie i grube były nieposzerzone. Obraz wskazywał na wysoką niedrożność mechaniczną jelita czczego. Ze względu na brak jasnej przyczyny niedrożności (chory nie przeszedł żadnej laparotomii), wdrożono pasaż, który już po 3 godz. wykazał obecność słabo wysyconego cienia w jelicie czczym, na wysokości prawego talerza biodrowego, prawdopodobnie kamienia żółciowego. Po krótkim przygotowaniu, chorego operowano, a śródoperacyjnie stwierdzono kamień żółciowy 4 × 3 cm w miernie poszerzonym jelicie czczym, ok. 60 cm za więzadłem Treitza. Kamień wydobyto, jelito zszyto. W okolicy podwątrobowej stwierdzono konglomerat trzewi, którego nie rozpreparowano. W przebiegu pooperacyjnym, już

w pierwszej dobie rozwinęło się zapalenie płuc, prawdopodobnie spowodowane zachłyśnięciem się wymiotami na początku choroby, a potem wystąpiły kolejne powikłania (niedotyczące brzucha), w tym posocznica, które ostatecznie skończyły się zgonem chorego po 2 miesiącach leczenia na Oddziale Intensywnej Terapii.

Pacjent 4

Chora, 54 lata, operowana z powodu niedrożności mechanicznej jelita cienkiego, która rozwinęła się w ciągu 2 dni. Bez wywiadu w kierunku kamicy pęcherzyka żółciowego. W obrazie klinicznym typowe objawy niedrożności mechanicznej jelita cienkiego. Rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone typowym obrazem na zdjęciu RTG przeglądowym jamy brzusznej, które wykazywało poszerzone pętle jelita cienkiego z poziomami płynu, owalny, duży cień w jelicie czczym i powietrze w drogach żółciowych. Chorą operowano, stwierdzając śródoperacyjne kamień żółciowy 6 × 4 cm zaklinowany w znacznie poszerzonym jelicie krętym, ok. 1 m od kątnicy. Kamień wydobyto, jelito zszyto, a kontrola okolicy podwątrobowej wykazała obecność konglomeratu, pęcherzyka żółciowego, sieci i jelita grubego, którego nie rozpreparowano. Przebieg pooperacyjny niepowikłany, chorą wypisano do domu w 5. dobie, a późniejsza diagnostyka w kierunku przetoki pęcherzyka żółciowego nie została ukończona, ponieważ chora nie miała żadnych dolegliwości.

Piśmiennictwo

1. *Reisner R.M., Cohen J.R.*: Gallstone ileus: review of 1001 reported cases. Am J Surg. 1994, 60, 441–446.
2. *Rodriguez Hermosa J.I., Codina Cazador A., Girones Vila J., Roig Garcia J., Figa Francesch M., Acero Fernandez D.*: Gallstone ileus: results of analysis of a series of 40 patients. Gastroenterol Hepatol. 2001, 24, 489–494.
3. *Syme R.G.*: Management of gallstone ileus. Can J Surg. 1989, 32, 61–64.
4. *Clavien P.A., Richon J., Burgan S., Rohner A.*: Gallstone ileus. Br J Surg. 1990, 77, 737–742.
5. *Van Lindingham S.B., Broders C.W.*: Gallstone ileus. Surg Clin North Am. 1982, 62, 241–247.
6. *Kasahara Y., Umemura H., Shiraha S., Kuyama T., Sakata J., Kubota H.*: Gallstone ileus. Review of 112 patients in Japanese literature. Am J Surg. 1980, 140, 437–440.
7. *Nakao A., Okamoto Y., Sunami M., Fujita T., Tsuji T.*: The oldest patient with gallstone ileus: report of a case and review of 176 cases in Japan. Kurume Med J. 2008, 55, 1, 29–33
8. *Grafe W.R.*: Biliary enteric fistula. Surg Gynecol Obstet. 1981, 153, 527–531.
9. *Day E.A., Marks C.*: Gallstone ileus. Review of literature and presentation of thirty-four new cases. Am J Surg. 1975, 129, 552–558.
10. *Lasson A., Loren I., Nilsson A., Nirhov N., Nilsson P.*: Ultrasonography in gallstone ileus: a diagnostic challenge. Eur J Surg. 1995, 161, 259–263.
11. *Lassandro F., Gagliardi N., Scuderi M., Pinto A., Gatta G., Mazzeo R.*: Gallstone ileus analysis of radiological findings in 27 patients. Eur J Radiol. 2004, 50, 23–29.
12. *Nuno-Guzman C.M., Arroniz-Jauregui J., Moreno-Perez P.A., Chavez--Solis E.A., Esparza-Arias N., Hernandez-Gonzalez C.I.*: Gallstone ileus: One-stage surgery in a patient with intermittent obstruction. World J Gastrointest Surg. 2010, 2 (5), 172–176.
13. *Rodriguez-Sanjuan J.C., Casado F., Fernandez M.J., Morales D.J., Naranjo A.*: Cholecystectomy and fistula closure versus enterolithotomy alone in gallstone ileus. Br J Surg. 1997, 84, 634–637.
14. *Allen J.W., McCurry T., Rivas H., Cacchione R.N.*: Totally laparoscopic management of gallstone ileus. Surg Endosc. 2003, 17 (2), 352.
15. *Soto D.J., Evan S.J., Kavic M.S.*: Laparoscopic management of gallstone ileus. JSLS. 2001, 5 (3), 279–285.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 23–27

MAŁGORZATA KWIATKOWSKA, LIDIA RUTKOWSKA-SAK, ZBIGNIEW ŻUBER[1]

TWARDZINA UKŁADOWA I MIEJSCOWA (OGRANICZONA) U DZIECI – WYBRANE ASPEKTY

SOME ASPECTS OF SYSTEMIC AND LOCALIZED (LIMITED) SCLEROSIS IN CHILDREN

Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. Eleonory Reicher
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Lidia Rutkowska-Sak*

[1] Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie
ul. Strzelecka 2, 31-501 Kraków
Dyrektor: dr n. med. *Stanisław Stępniewski*

Summary

Sclerosis is a rare connective tissue disease. Uncontrolled process of fibrosis and collagen accumulation in the tissues leads to functional impairment and structural changes in the skin and internal organs. A leading role in the pathogenesis of sclerosis is played by the interrelated mechanism of vascular injury, immune changes, and fibroblast activation. Fibrosis of the connective tissue of the skin and internal organs determines two forms of the disease: systemic sclerosis and localized (often called limited) sclerosis. Despite similarities in the histopathology of the skin, these two types differ fundamentally as to course and prognosis.

The prevalence of sclerosis among children has not been determined. 2% to 11.5% of adults with systemic sclerosis noted the onset of the disease before the age of 16 years. The onset was prior to 10 years of age in 1% to 2% of adult patients. According to some authors, localized sclerosis is found approximately 2.7 per 100,000 thousand of children, 3 to 4 times more often in girls especially in the preschool and early school age. Localized sclerosis is seen 9 to 10 times more often than systemic sclerosis.

This work discussed diagnostic criteria, differential diagnosis, and prognosis of sclerosis in children were.

K e y w o r d s: systemic sclerosis – localized sclerosis – children.

Streszczenie

Twardzina jest rzadko występującą chorobą tkanki łącznej. Niepohamowany proces włóknienia i akumulacji kolagenu w tkankach prowadzi do upośledzenia funkcji oraz zmian strukturalnych skóry i narządów wewnętrznych. W patogenezie twardziny zasadniczą rolę odgrywa wzajemnie powiązany mechanizm uszkodzenia naczyń, zmian immunologicznych i aktywacji fibroblastów. Włóknienie tkanki łącznej skóry i narządów wewnętrznych wyznacza dwie postaci choroby: twardzinę układową (*systemic sclerosis*) i twardzinę miejscową, często też zwaną ograniczoną. Pomimo podobieństw w badaniu histopatologicznym skóry, postacie te zasadniczo różnią się przebiegiem i rokowaniem.

Częstość występowania twardziny wśród dzieci nie została dotychczas określona – 2–11,5% osób dorosłych z twardziną układową zachorowało przed 16. r.ż., w tym ok. 1–2% przed 10. r.ż. Według niektórych autorów twardzina miejscowa występuje u ok. 2,7/100 tys. dzieci, 3–4-krotnie częściej u dziewczynek, przede wszystkim w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym. Zachorowania na twardzinę miejscową obserwowane są 9–10-krotnie częściej niż na twardzinę układową.

W pracy omówiono kryteria diagnostyczne, różnicowanie i leczenie twardziny u dzieci.

H a s ł a: twardzina uogólniona – twardzina miejscowa – dzieci.

Twardzina układowa

Obraz kliniczny twardziny układowej u dzieci, podobnie jak u dorosłych, zależy od nasilenia zmian naczyniowych i procesu włóknienia, do którego może dochodzić w wielu narządach i tkankach, co upośledza ich funkcje [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Wyróżnia się 2 kliniczne postacie twardziny układowej:

1. Twardzina układowa uogólniona, z rozległymi zmianami skórnymi (*diffuse systemic sclerosis*).
2. Twardzina układowa ograniczona, z ograniczonymi zmianami skórnymi (*limited systemic sclerosis*, *acrosclerosis*).

Rozpoznanie twardziny układowej u dzieci często nastręcza wiele trudności. Z powodu braku kryteriów stosowano mało przydatne do rozpoznawania wczesnej młodzieńczej twardziny układowej kryteria ARA z 1980 r. opracowane dla dorosłych [5]. W 2007 r. opublikowano propozycję kryteriów klasyfikacyjnych dla dzieci wg PRES/ACR/EULAR [6].

Obejmują one kryterium duże i 9 małych. Do rozpoznania konieczne jest spełnienie dużego kryterium i minimum 2 małych.

Kryterium duże:

1. Stwardnienie skóry palców położonej proksymalnie od stawów śródręczno-paliczkowych i/lub śródstopno-paliczkowych.

Kryteria małe:

1. Sklerodaktylia.
2. Zaburzenia krążenia obwodowego:
   - zespół Raynauda,
   - zmiany w kapilaroskopii,
   - owrzodzenia na opuszkach palców.
3. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
   - dysfagia,
   - refluks żołądkowo-jelitowy.
4. Zaburzenia ze strony serca:
   - arytmia,
   - zawał serca.
5. Zaburzenia ze strony nerek:
   - przełom nerkowy,
   - nowo wykryte nadciśnienie tętnicze.
6. Zaburzenia ze strony płuc:
   - włóknienie płuc (wykryte w RTG lub HRCT),
   - obniżenie DLCO,
   - nadciśnienie płucne.
7. Zaburzenia neurologiczne:
   - neuropatia,
   - zespół kanału nadgarstka.
8. Zaburzenia ze strony układu mięśniowo-stawowego:
   - zapalenie ścięgien z odgłosem tarcia,
   - zapalenie stawów,
   - zapalenie mięśni.
9. Zaburzenia immunologiczne:
   - obecność ANA,
   - obecność autoprzeciwciał charakterystycznych dla twardziny układowej (ACA, Scl-70, przeciw: fibrylarynie, PM-Scl, fibrynie, polimerazie RNA I lub III).

Przedstawiona propozycja kryteriów klasyfikacyjnych obejmuje twardzinę układową uogólnioną, ale nie różnicuje jej z twardziną układową ograniczoną. Ponadto zalecenia te są bardziej restrykcyjne niż kryteria rozpoznawania twardziny u dorosłych i pozwalają na wykluczenie występujących w wieku dziecięcym innych schorzeń przebiegających ze stwardnieniem skóry (m.in. fenyloketonuria, progeria, *fasciitis eosinophilica*). Większość autorów podkreśla, że u dzieci postać uogólniona twardziny układowej występuje rzadziej [2, 3].

Twardzina układowa ograniczona charakteryzuje się powolnym, skrytym początkiem. Objawy zespołu Raynauda na kilka lat mogą wyprzedzać pojawienie się innych zmian. Proces chorobowy zajmuje skórę twarzy i dystalnych części kończyn.

W fazie początkowej, tzw. obrzęku stwardniałego, skóra jest napięta, błyszcząca, trudno ująć ją w fałd, palce są stwardniałe (sklerodaktylia). W fazie zaniku dominują zaburzenia troficzne, ślady po owrzodzeniach na opuszkach palców rąk, trudno gojące się owrzodzenia, przykurcze palców, akroosteoliza. Specyficzny jest wygląd twarzy: upośledzenie mimiki, ścieńczenie czerwieni wargowej i skrzydełek nosa, zanik fałdu nosowo-wargowego, promieniste bruzdy wokół ust z ograniczeniem ich rozwarcia, teleangiektazje. W tkance podskórnej mogą odkładać się złogi wapnia. Występują one szczególnie w miejscach narażonych na powtarzające się mikrourazy.

Szczególną odmianą akrosklerodermii jest zespół CREST (*Calcinosis*, *Raynaud*, *Esophagus*, *Sclerodactylia*, *Teleangiectasis*), którego nazwa charakteryzuje zakres zmian w przebiegu choroby. Rzadko występuje u dzieci, a według niektórych autorów jest postacią o łagodniejszym przebiegu.

Twardzina układowa uogólniona jest najcięższą postacią choroby, z szybkim postępem stwardnienia skóry położonej proksymalnie od stawów śródręczno-paliczkowych i/lub śródstopno-paliczkowych, ze współistniejącymi przebarwieniami, uogólnionymi zanikami i postępującym wyniszczeniem (mumifikacją) oraz częstym zajęciem narządów wewnętrznych [2, 3, 7].

W twardzinie układowej występują zmiany w narządach wewnętrznych, u dzieci najwcześniej obserwuje się objawy zespołu Raynauda oraz zmiany w narządzie ruchu.

Układ kostno-mięśniowo-stawowy – zmiany są konsekwencją stwardnienia skóry. Obserwuje się ból stawów, uczucie sztywności z postępującym ograniczeniem ruchomości stawów i przykurczami, rzadko zapalenie stawów. Zmiany w ścięgnach powodują objaw tarcia, pojawiają się guzki na przebiegu ścięgien; zajęcie mięśni powoduje męczliwość, zaniki mięśniowe, wapnicę. W obrazie radiologicznym widoczna jest osteoporoza, osteoliza paliczków paznokciowych palców rąk, rzadziej stóp, złogi wapniowe w tkankach miękkich.

Przewód pokarmowy zostaje zajęty dość wcześnie. Zmiany mogą dotyczyć każdego odcinka. Najczęściej występują zaburzenia perystaltyki przełyku i jelita grubego, refluksy. Rzadziej – objawy zespołu złego wchłaniania.

Układ sercowo-naczyniowy – obserwuje się zaburzenia rytmu serca i zmiany w układzie bodźco-przewodzącym, także zapalenie osierdzia, zmiany zastawkowe, niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze, nagłą śmierć sercową. Zmiany w sercu mogą być także wtórne do zmian w płucach. Klinicznie zmiany w sercu są często skąpoobjawowe. Możliwe są także zmiany bez żadnych klinicznych objawów zajęcia serca.

Układ oddechowy – może wystąpić nadciśnienie płucne, włóknienie śródmiąższowe, zapalenie pęcherzyków płucnych; objawy są skąpe, niecharakterystyczne. Bardzo rzadko występuje kaszel, duszność wysiłkowa i zmienne objawy osłuchowe. W RTG klatki piersiowej najczęściej stwierdza się włókniste zmiany w dolnych płatach płuc, wzmożony rysunek podścieliska (obraz „plastra miodu"). Spirometria – zaburzenia typu restrykcyjnego i obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc. Możliwe jest zajęcie płuc, nawet jeżeli obraz radiologiczny klatki piersiowej i/lub spirometria są prawidłowe. W obrazie HRCT (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości) możliwe jest wykrywanie wczesnych zmian. Wystąpienie zmian w płucach oraz stopień ich nasilenia determinują przebieg i rokowanie.

Układ nerwowy – zajęty jest rzadko, występują bóle głowy, polineuropatia, napady padaczkowe, zespół cieśni nadgarstka.

Nerki – zajęcie nerek daje objawy kliniczne u ok. 20% dzieci, ale jest stwierdzane w 100% przypadków sekcyjnych. Przebieg zmian w nerkach może być powolny, postępujący, możliwe jest nagłe ujawnienie się zmian w postaci tzw. przełomu nerkowego.

Zmiany w mikrokrążeniu to objawy zespołu Raynauda i trudno gojące się owrzodzenia na opuszkach palców. W badaniu kapilaroskopowym – megakapilary, niekiedy pętle twardzinowe.

U dzieci z rozpoznaniem twardziny układowej istnieją dwa rodzaje przebiegu choroby: szybki rozwój niewydolności narządów wewnętrznych prowadzący nawet do śmierci albo powolny, znacznie mniej groźny.

Twardzina miejscowa

Podział twardziny miejscowej na poszczególne postaci dokonany został zgodnie z morfologią zmian [2].

1. Twardzina linijna (*linearis morphea*):
   – pasmowate stwardnienia szczególnie kończyn, najczęściej po jednej stronie, obejmujące skórę, tkankę podskórną, mięśnie oraz kości – zmiany typu hiperostozy kości. W tej postaci często obserwuje się niedorozwój kończyny ze zniekształceniami i utrwalonymi przykurczami w stawach;
   – zmiany na skórze owłosionej głowy (*en coup de sabre*) – zanik i linijne włóknienie skóry z wyłysieniem. Odmianą tej postaci jest połowiczy zanik twarzy – zanik z włóknieniem i atrofią skóry, tkanki podskórnej, mięśni i kości połowy twarzy. Postaci tej mogą towarzyszyć zmiany neurologiczne, np. padaczka. Opisywane jest współistnienie zapalenia błony naczyniowej oka.
2. Twardzina płytkowa, plackowata (*morphea en plaques*) – różnej wielkości ogniska stwardnień, najczęściej w obrębie tułowia. Początkowo porcelanowe, otoczone zapalną obwódką (*lilac ring*), w okresie zejściowym – przebarwienia i odbarwienia z zanikiem skóry i tkanki podskórnej.
3. Twardzina głęboka (*morphea profunda*) – włóknienie tkanki podskórnej, z zajęciem powięzi (wiązki kolagenu w tkance podskórnej i powięzi). Powierzchnia skóry jest nierówna, ale niezmieniona. Badanie histopatologiczne wycinka skórno-mięśniowego decyduje o rozpoznaniu.
4. Twardzina skórna uogólniona (*morphea generalisata*) – minimum 3 zlewające się ogniska twardziny płytkowej, zajmujące duże powierzchnie skóry. Możliwość przykurczów stawów – szczególnie rąk.
5. Twardzina panskletotyczna (*pansclerotic morphea*) – stwardnienia symetryczne obejmujące tułów, kończyny i twarz, bez zajęcia palców. Zmiany w tkance podskórnej, mięśniach i kościach. Prowadzi do utrwalonych przykurczów w stawach, kalectwa.
6. Twardzina pierwotnie zanikowa (*atrophodermia Passini-Pierini*) – przebarwione lub odbarwione zmiany różnej wielkości i w rożnej lokalizacji, sporadycznie z włóknieniem w części centralnej.
7. Inne postacie twardziny ograniczonej:
   – twardzina grudkowa (*morphea guttata*) – porcelanowo-białe grudki, najczęściej na klatce piersiowej i w okolicy pasa barkowego,
   – twardzina guzkowa (*morphea nodularia*) – dawna nazwa: keloid Adisona,
   – odmiana pęcherzykowa i pęcherzowa (*varietas vesiculosa et bullosa*),
   – panatrophia Gowersa – postać zanikowa, bez zmian skórnych w okolicy stawów skokowych.

W ciężkich postaciach twardziny miejscowej istnieje zagrożenie zajęcia innych narządów poza skórą, bez ryzyka rozwoju twardziny uogólnionej. W przebiegu twardziny miejscowej wraz z wiekiem wzrasta ilość i zakres zmian miejscowych i pozaskórnych. Lokalizacja zmian w twardzinie miejscowej u dzieci najczęściej dotyczy kończyn, rzadziej razem kończyn i tułowia bądź dodatkowo twarzy. W przypadku pozaskórnych objawów twardziny miejscowej wymienia się według częstości występowania: objawy ze strony stawów, objawy neurologiczne, okulistyczne, naczyniowe, gastrologiczne, kardiologiczne, nefrologiczne

Diagnostyka twardziny

1. Podstawowe badania laboratoryjne – niecharakterystyczne, wskaźniki ostrego procesu zapalnego zwykle w granicach normy lub nieco podwyższone, hipergammaglobulinemia u większości dzieci z twardziną układową i u 50% dzieci z twardziną miejscową; nie korelują z postępem choroby; konieczne do diagnostyki różnicowej [2].

2. Badania immunologiczne:
– przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) – oznaczane metodą immunofluorescencji pośredniej, najczęściej na komórkach wątroby szczura lub linii komórkowej HEp-2. Obecne u 22–100% dzieci z twardziną układową (plamisty, rzadziej jąderkowy typ świecenia) i u 20–75% z twardziną miejscową (przeważnie homogenny typ świecenia) [9, 10],
– przeciwciała przeciwko topoizomerazie I DNA (Scl-70) – swoisty marker twardziny układowej; obecny u 25–40% dzieci, u których stwierdza się w surowicy obecność ANA [2, 9, 10],
– przeciwciało przeciw centromerom – marker twardziny, występuje u 2–8% dzieci [1, 2, 3, 9],
– przeciwciała przeciw rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego – pomocne w diagnostyce różnicowej,
– czynnik reumatoidalny – obecny u 55% dzieci z twardziną układową i u prawie 40% z twardziną miejscową [2, 10],
– przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowemu peptydowi (CCP) – pomocne w diagnostyce różnicowej, ich częstość występowania u dzieci chorych na twardzinę nie została określona (u dorosłych 2,6%) [11],
– kompleksy immunologiczne – u około 25% dzieci z twardziną miejscową i układową.
3. Kapilaroskopia – ocena zmian w mikrokrążeniu; monitorowanie leczenia i postępu choroby.
4. W diagnostyce aktywności twardziny ważne jest badanie ultrasonograficzne (USG). Bardziej przydatne jest badanie USG oceniające zmiany echogeniczności i unaczynienia skóry niż oceniające grubość tkanki [12].
5. Badania konieczne dla oceny zmian narządowych:
– układu oddechowy – RTG klatki piersiowej, HRCT płuc, spirometria, DLCO,
– przewód pokarmowy – USG jamy brzusznej, RTG przełyku z kontrastem, ewentualnie gastroskopia,
– układ krążenia – EKG, echo serca, 24-godzinne badanie metodą Holtera,
– układ moczowy – badanie moczu ogólne i posiew, USG, w razie wskazań biopsja nerki,
– układ nerwowy – EEG, CT/MRI głowy,
– inne – ocena funkcji pozostałych narządów wewnętrznych.

Diagnostyka różnicowa

1. Inne choroby tkanki łącznej – w tym zespoły nakładania.
2. Zespoły twardzinopodobne:
– w przebiegu chorób metabolicznych (cukrzyca, niedoczynność tarczycy, porfiria) i wrodzonych (progeria, zespół Rothmunda–Thompsona, zespół Wernera);
– eozynofilowe zapalenie powięzi;
– obrzęk stwardniały (*scleroedema*) i śluzakowaty (*scleromyxedema*), keloidy;
– zmiany związane z działaniem czynników chemicznych: *toxic oil syndrome*, zespół eozynofilia–myalgia (np. po stosowaniu L-tryptofanu), zwłóknienie po ekspozycji na preparaty chemiczne (silikon, inne związki organiczne, w tym leki (np. bleomycyna, pentazocyna).

Leczenie twardziny

Dotychczas nie opracowano standardów leczenia twardziny u dzieci. Stosowane obecnie leki mają na celu hamowanie procesu immunologicznego, zapalnego i włóknienia oraz poprawę krążenia. Dostępne są tylko pojedyncze randomizowane badania potwierdzające skuteczność leczenia.

Twardzina miejscowa – według niektórych autorów terapią inicjującą jest 30-dniowe podawanie cefalosporyny [13]. W łagodnie przebiegających przypadkach leczenie można ograniczyć do stosowania D-penicylaminy, Hydroxychlorochiny, Piascledine, wit. A i E, fototerapia metodą PUVA. W razie pojawienia się nowych ognisk choroby lub szybkiego jej postępu, ewentualnie zmian pozaskórnych, należy poza wyżej wymienionymi preparatami rozważyć leczenie:
1. Metotreksatem – dawka 10–15 mg/m² powierzchni ciała/tydzień.
2. Glikokortykosteroidami – najczęściej początkowo dożylne dawki 10 mg/kg c.c. przez 3 kolejne dni przez 3 miesiące, następnie doustnie – do 0,5 mg/kg c.c./dobę w dawkach powoli zmniejszanych [14, 15, 16].

Twardzina układowa – jej leczenie nadal budzi wiele dyskusji. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów większość rekomendacji dla leczenia twardziny układowej u dorosłych może być rozszerzona na dzieci [16, 17, 18].

Leczenie immunosupresyjne:
1. Glikokortykosteroidy – zalecane są szczególnie we wczesnej fazie twardziny oraz przy zajęciu mięśni i towarzyszącym zapaleniu stawów/pochewek ścięgnistych.
2. Metotreksat – 10–15 mg/m² powierzchni ciała/tydzień. Szczególnie dobra odpowiedź przy zmianach skórnych.
3. Cyklofosfamid – leczenie z wyboru przy współistniejącej śródmiąższowej chorobie płuc – wlewy dożylne 0,5–1 g/m² powierzchni ciała co 4 tygodnie przez 6 miesięcy, przedłużenie terapii musi być ustalane indywidualnie.
4. Azatiopryna – 2–5 mg/kg c.c./dobę.
5. Cyklosporyna A – 3 mg/kg c.c./dobę – może zmniejszać stwardnienia skóry, ale prawdopodobnie nie hamuje postępu zmian narządowych.
6. Mykofenolan mofetilu – zmniejsza włóknienie poprzez hamowanie aktywności fibroblastów, u pacjentów dorosłych po leczeniu stwierdzano poprawę w zakresie płuc (HRCT, DLCO).

Lek wpływający na proces włóknienia:
1. D-penicylamina – wpływa na zmniejszenie stwardnień skóry i prawdopodobnie wydłuża przeżycie poprzez opóźnienie zajęcia narządów wewnętrznych. Dawka początkowa

5 mg kg c.c./dobę, powoli zwiększana do 15 mg/kg c.c./dobę. W badaniach u chorych dorosłych wykazano podobną skuteczność dawek.

Leki poprawiające ukrwienie tkanek:

1. Antagoniści kanału wapniowego – diltiazem, nifedypina, amlodypina.
2. Inhibitory konwertazy angiotensyny – kaptopril, losartan.
3. Pentoksyfillina – doustnie lub parenteralnie.
4. Antagoniści receptorów endotelialnych – bosentan, sitaxentan, sildenafil – u dzieci w fazie prób klinicznych.
5. Prostanoidy – szczególnie w ciężkiej postaci napadowego zespołu Raynaud – iloprost podawany dożylnie.
6. Inne: Bencyklan, Buflomedil.

Inne leki:

- antymalaryczne – 5 mg/kg c.c./dobę,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne,
- leki prokinetyczne i inhibitory pompy protonowej.
- immunoglobuliny,
- leki biologiczne – próby z podawaniem rituksimabu.

Leczenie wspomagające:

- edukacja chorego – unikanie uszkodzeń skóry i oziębienia, dieta (ważna w przypadku wystąpienia zaburzeń wchłaniania i/lub refluksu żołądkowo-przełykowego), zakaz palenia papierosów,
- leczenie usprawniające – kinezy i fizykoterapia,
- leczenie operacyjne.

Piśmiennictwo

1. *Varga J., Abraham D.*: Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. J Clin Invest. 2007, 117 (3), 557–567.
2. *Martini G., Foeldvari J., Russo R., Cuttica R., Eberhard A., Ravelli A. et al.*: Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. Arthritis Rheum. 2006, 54, 12, 3971–3978.
3. *Musiej-Nowakowska E., Szymańska-Jagiełło W.*: Twardzina w wieku rozwojowym. Stand Med. 2005, 2, 1446–1451.
4. *Scalapino K., Arkachaisri T., Lucas M., Fertig N., Helfrich D.J., Londino A.V. et al.*: Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. J Rheumatol. 2006, 33 (5), 1004–1013.
5. *Masi A.T., Rodnan G.P., Medsger T.A. Jr*: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1980, 23 (5), 581–590.
6. *Zulian F., Woo P., Athreya B.H., Laxer R.M., Medsger T.A. Jr, Lehman T.J. et al.*: The Pediatric Rheumatology European Society/ American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis. Arthritis Rheum. 2007, 57, 2, 203–212.
7. *Zulian F.*: Scleroderma in children. Pediatr Clin North Am. 2005, 52 (2), 521–545.
8. *Foeldvari I.*: Scleroderma in children. Curr Opin Rheumatol. 2002, 14 (6), 699–703.
9. *Foeldvari I., Nihtyanova S., Wierk A., Denton C.P.*: Characteristics of patients with juvenile onset systemic sclerosis in an adult single-center cohort. J Rheumatol. 2010, 37 (11), 2422–2426.
10. *Murray K.J., Laxer R.M.*: Scleroderma in children and adolescents. Rheum Dis Clin North Am. 2002, 28 (3), 603–624.
11. *Morita Y., Muro Y., Sugiura K., Tomita Y.*: Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2008, 26 (4), 542–547.
12. *Rutkowska-Sak L., Żuber Z., Wierzbowska M.*: Choroby reumatyczne wieku dziecięcego. W: Reumatologia 2011/2012 – nowe trendy. Ed. P. Wilanda. Termedia, Poznań 2012, 125–140.
13. *Reiter N., El-Shabrawi L., Leinweber B., Aberer E.*: Subcutaneous morphea with dystrophic calcification with response to ceftriaxone treatment. Am Acad Dermatol. 2010, 63 (2), 53–55.
14. *Zulian F., Martini G., Vallongo C., Vittadello F., Falcini F., Patrizi A.et al.*: Methotrexate in juvenile localized scleroderma: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2011, 63 (7), 1988–2006.
15. *Vilela F.A., Carneiro S., Ramos-e-Silva M.*: Treatment of morphea or localized scleroderma: review of the literature. Drugs Dermatol. 2010, 9 (10), 1213–1219.
16. *Zulian F., Vallongo C., Woo P., Russo R., Ruperto N., Harper J. et al.*: Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. Arthritis Rheum. 2005, 52 (9), 2873–2881.
17. *Zulian F., Martini G.*: Childhood systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2007, 19 (6), 592–597.
18. *Zulian F.*: Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. Rheum Dis Clin North Am. 2008, 34 (1), 239–255.
19. *Manno R., Boin F.*: Immunotherapy of systemic sclerosis. Immunotherapy. 2010, 2 (6), 863–878.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 28–32

MARTA MADEJ, EWA MORGIEL, ANNA ŁUCZAK, BOŻENA KOWALEWSKA, PIOTR WILAND

WSPÓŁWYSTĘPOWANIE TWARDZINY UKŁADOWEJ ORAZ DNY MOCZANOWEJ? ZNACZENIE HIPERURYKEMII U PACJENTA Z ROZPOZNANIEM TWARDZINY UKŁADOWEJ – OPIS PRZYPADKU. PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

COEXISTENCE OF SYSTEMIC SCLEROSIS AND GOUT? HYPERURICEMIA IN SYSTEMIC SCLEROSIS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
Kierownik: dr hab. n. med., prof. AM *Piotr Wiland*

Summary

Introduction: There are few reports in the literature on the coexistence of systemic sclerosis with gout. Gout is the most common cause of arthritis among men past the age of 40 years. Elevated levels of uric acid may be associated with the metabolic syndrome, administration of diuretics, and kidney or cardiovascular disease.

Material and methods: We present the case of a 47-year-old male who was diagnosed with arterial hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, systemic sclerosis with interstitial lesions in lungs, and hyperuricemia. Large nodules resembling tophi were present on the right elbow and knee. Radiographs of these sites revealed numerous calcifications.

Conclusions: Coexistence of gout should be considered in a patient with systemic sclerosis and hyperuricemia. The authors draw attention to the potential effect of elevated levels of uric acid on the prognosis, particularly in the context of cardiovascular complications. There are data in the literature on the relationship of hyperuricemia with pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis.

K e y w o r d s: tophi – calcinosis – cardiomyopathy.

Streszczenie

Wstęp: W piśmiennictwie opisywane są pojedyncze przypadki współistnienia twardziny układowej (TU) oraz dny moczanowej. Dna moczanowa jest najczęściej występującą przyczyną zapalenia stawów u mężczyzn po 40. r.ż. Podwyższone stężenie kwasu może być związane z występowaniem zespołu metabolicznego, stosowaniem leków moczopędnych, chorobą nerek lub chorobami sercowo-naczyniowymi.

Materiał i metody: Opisano przypadek mężczyzny, u którego w 47. r.ż. rozpoznano nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatię przerostową, TU uogólnioną z obecnością zmian śródmiąższowych w płucach, w badaniach krwi stwierdzono hiperurykemię. W zakresie stawu łokciowego prawego oraz kolanowego prawego stwierdzono duże guzki, które wyglądem przypominają guzki dnawe. W badaniu RTG w zakresie tych zmian opisano liczne zwapnienia.

Wnioski: U chorego z TU oraz hiperurykemią należy brać pod uwagę współistnienie dny moczanowej. Autorzy chcieli również zwrócić uwagę na potencjalny wpływ podwyższonego stężenia kwasu moczowego na rokowanie u pacjenta, zwłaszcza w kontekście ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W piśmiennictwie dostępne są dane o korelacji hiperurykemii z występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych z TU.

H a s ł a: guzki dnawe – zwapnienia – kardiomiopatia.

Wstęp

Twardzina układowa (TU) jest układową chorobą tkanki łącznej, u podłoża której leżą procesy autoimmunologiczne. W przebiegu schorzenia dochodzi do zmian

naczyniowych (waskulopatii) oraz postępującego włóknienia skóry i narządów wewnętrznych. Typową manifestacją narządową TU są zmiany w układzie oddechowym (śródmiąższowa choroba płuc) oraz sercowo-naczyniowym (nadciśnienie płucne). Zajęte mogą być również inne organy, m.in. przewód pokarmowy, nerki, układ ruchu.

Dna moczanowa należy do chorób metabolicznych związanych z odkładaniem się w tkankach depozytów moczanu sodu. Dotychczas w piśmiennictwie znalazły się jedynie pojedyncze przypadki współistnienia obu wspomnianych jednostek chorobowych [1, 2]. Brak jest zarówno danych epidemiologicznych, jak i analiz dotyczących wspomnianej koincydencji. W przedstawianej pracy opisano przypadek 47-letniego mężczyzny z rozpoznaniem twardziny układowej oraz współistniejącą hiperurykemią i zmianami guzkowymi o morfologii guzków dnawych. Prezentacja przypadku stanowi podłoże do analizy problemu diagnostyki różnicowej hiperurykemii/dny moczanowej w przebiegu TU.

Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek 48-letniego mężczyzny, którego skierowano w 2011 r. do Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych AM we Wrocławiu z podejrzeniem TU. W wywiadzie pacjent podawał występujący od 30. r.ż. (1994 r.) objaw Raynauda. Od czerwca 2011 r. u chorego zaobserwowano ogólne osłabienie, przewlekłe zmęczenie oraz znaczące pogorszenie tolerancji wysiłku. W okresie 5 miesięcy nastąpiła utrata wagi ciała ok. 18 kg. W warunkach ambulatoryjnych przeprowadzono podstawową diagnostykę. W wykonanym zdjęciu RTG klatki piersiowej stwierdzono powiększenie sylwetki serca. Wobec powyższego pacjenta skierowano na badanie echokardiograficzne, w którym zobrazowano obecność płynu w worku osierdziowym (ok. 600 mL) oraz cechy koncentrycznego przerostu lewej komory serca dużego stopnia (prawdopodobnie w przebiegu nadciśnienia tętniczego). Frakcja wyrzutowa wynosiła 67%. Nie stwierdzono echokardiograficznych cech nadciśnienia płucnego. W listopadzie 2011 r. chorego hospitalizowano na Oddziale Kardiologii. W toku diagnostyki stwierdzono wysokie wartości parametrów stanu zapalnego: OB – 95 mm/1 godz., CRP – 33 mg/L (norma do 5 mg/L), leukocytozę (11,1 tys./L), cechy upośledzonej funkcji nerek: kreatynina – 146 umol/L (norma 62–106 umol/L), GFR – 59, mocznik – 9–10 mmol/L, a także podwyższoną wartość peptydu NTproBNP – 845 pg/mL (norma do 125 pg/mL) i hipercholestrolemię (TC – 5,5 mmol/L, LDL – 3,7 mmol/L, TG – w normie). Ponadto stwierdzono obecność przeciwciał ANA w mianie 1 : 3200, bez przeciwciał specyficznych. Z uwagi na zgłaszane dolegliwości ze strony układu oddechowego oraz podejrzenie zmian śródmiąższowych w RTG klatki piersiowej wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej. Stwierdzono podopłucnowo obustronnie, głównie w partiach grzbietowych i przypodstawnych, zmiany śródmiąższowe w postaci zagęszczeń siateczkowych, na których tle widoczne były torbielowate przestrzenie powietrzne – obraz „plastra miodu" sugerujący włóknienie podopłucnowe. Nie było istotnych odchyleń w ultrasonografii jamy brzusznej. W trakcie pobytu na oddziale zaobserwowano wysokie wartości ciśnienia tętniczego krwi (średnio 170/100 mmHg), wobec czego wdrożono leczenie hipotensyjne (inhibitor enzymu konwertującego oraz bloker kanału wapniowego). Z podejrzeniem układowej choroby tkanki łącznej chorego skierowano do Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych we Wrocławiu, dokąd trafił w styczniu 2012 r. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu odnotowano: wygładzenie zmarszczek mimicznych, liczne teleangiektazje, głównie na skórze twarzy, wzmożone napięcie skóry na klatce piersiowej i twarzy, hiperpigmentację skóry, sklerodaktylię oraz pojedyncze drobne nadżerki na opuszkach palców. Ponadto w okolicy stawów łokciowych, drobnych stawów rąk oraz stawu kolanowego lewego widoczne były guzki średnicy do 4 cm (ryc. 1, 2). Zmiany te obserwowane były od ok. 6 lat. Z guzków okolicy stawu kolanowego i łokciowego wydobywały się gęste białe masy, przypominające złogi moczanu sodu. W badaniach

Ryc. 1. Zmiany guzkowe okolicy lewego stawu kolanowego

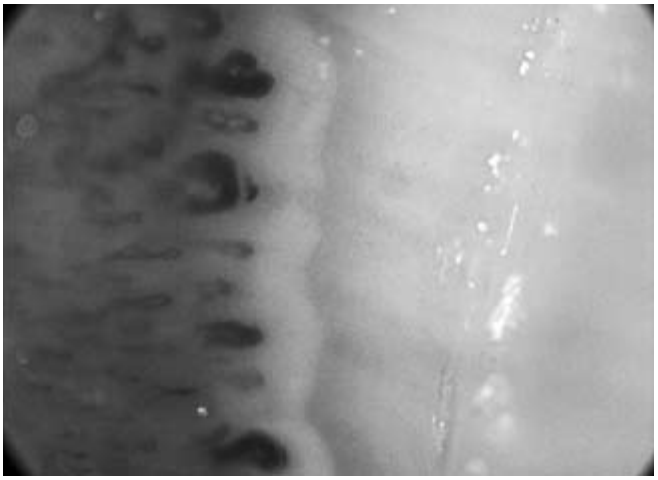
Fig. 1. Nodules on the left knee

Ryc. 2. Zmiany guzkowe w okolicy V DIP ręki prawej

Fig. 2. Nodules on DIP of right finger 5

Ryc. 3. Liczne zwapnienia w rzucie lewego stawu kolanowego i udowo-rzepkowego oraz w rzucie dołu podkolanowego

Fig. 3. Calcinosis in the projection of the left knee joint, femoropatellar joint, and popliteal fossa



Ryc. 4. Obraz kapilaroskopowy

Fig. 4. Capillaroscopic view

obrazowych omawianych okolic stwierdzono liczne zwapnienia (ryc. 3). Badania laboratoryjne potwierdziły wykryte uprzednio nieprawidłowości, dodatkowo stwierdzono zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy (9 mg/dL). Obraz kapilaroskopowy cechowała obecność bardzo licznych megakapilar oraz pojedynczych wynaczynień bez wyraźnych obszarów awaskularnych, z zaznaczonym obrzękiem podścieliska. Obraz odpowiadał mikroangiopatii w przebiegu TU – zmiany typu aktywnego (ryc. 4). W badaniu spirometrycznym uzyskano następujące wartości: FVC – 84,70%; VC 70,72%; FEV1 – 74,49, FEV1/VC – 80,98%. W teście 6-minutowego marszu pokonany dystans wyniósł 480 m, nie zaobserwowano zmian ciśnienia tętniczego oraz desaturacji. Na podstawie obrazu klinicznego, w oparciu o kryteria ARA z 1980 r., ustalono rozpoznanie TU – postać układowa uogólniona (proksymalne zmiany skórne, sklerodaktylia, nadżerki na opuszkach palców, włóknienie śródmiąższowe płuc). Z uwagi na stwierdzane duże stężenia kwasu moczowego w surowicy w diagnostyce różnicowej brano pod uwagę bezobjawową hiperurykemię oraz przewlekłą dnę moczanową (hiperurykemia, zmiany guzkowe, cechy afekcji nerek). Z uwagi na obecność zmian narządowych (włóknienie płuc) do terapii włączono cyklofosfamid w postaci wlewów dożylnych oraz glikokortkosteroidy w małej dawce, a także w leczeniu hiperurykemii – allopurynol. W kontrolnych badaniach wartości kwasu moczowego utrzymywały się w granicach normy.

Dyskusja

W piśmiennictwie znajduje się niewiele doniesień poruszających problem współistnienia dny moczanowej i układowych chorób tkanki łącznej [1, 2, 3, 4]. Nieliczne publikacje odnoszą się do występowania reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) czy tocznia rumieniowatego układowego (TRU) w skojarzeniu z dną. Rzadkie współistnienie obu schorzeń można tłumaczyć odmienną epidemiologią, patogenezą, czy też stosowaniem terapii immunosupresyjnej lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które mogą hamować reakcję zapalną w odpowiedzi na obecność kryształów moczanu sodu, a w przypadku TRU również występującą hipokomplementemią [4]. W przypadku RZS podkreśla się ponadto wpływ autoprzeciwciał na procesy immunologiczne związane z wystąpieniem ostrego epizodu zapalenia stawów w przebiegu dny. Analiza przypadków współistnienia dny moczanowej i TRU wskazuje, iż dna może w istotny sposób modyfikować przebieg kliniczny TRU, zwiększając częstość zajęcia nerek, przewlekłych dolegliwości stawowych, powikłań hematologicznych oraz neurologicznych [4]. Częstość współistnienia dny moczanowej i TU nie jest znana. Dotychczasowe obserwacje opierają się jedynie na nielicznych opisach przypadków klinicznych.

W przedstawionym przypadku rozpoznanie TU zostało postawione dopiero w 2012 r. na podstawie kryteriów ARA oraz typowego obrazu klinicznego. Rozpoczęto wówczas terapię narządowo swoistą (cyklofosfamid w pulsach i.v.). Pierwszą manifestacją choroby był objaw Raynauda, który wystąpił 18 lat wcześniej. Pacjent nie był jednak leczony z tego powodu, nie znajdował się pod opieką Poradni Reumatologicznej. Z wywiadu wiadomo, iż od ok. 2002 r. zaobserwowano występowanie guzków, z których okresowo wydobywały się gęste białe masy. W 2003 r. nacięto zmianę guzkową w zakresie łokcia lewego i usunięto treść – brakuje dokumentacji medycznej leczenia chirurgicznego. W wywiadzie pacjent podawał dolegliwości bólowe stawów o miernym nasileniu, bez typowych objawów ostrego napadu dny. Nie obserwowano typowych cech zespołu polimetabolicznego, a jedynie hiperurykemię oraz nadciśnienie tętnicze; prawdopodobnie w przeszłości nigdy nie oznaczono stężenia kwasu moczowego we krwi. Z uwagi

na morfologię guzków oraz towarzyszącą hiperurykemię w badaniach laboratoryjnych wykonanych w klinice wysunięto podejrzenie dny mocznowej. W badaniu fizykalnym oraz USG nie stwierdzono wysięku w stawach. Nie było możliwe uzyskanie płynu stawowego do badania w kierunku kryształów. W materiale uzyskanym z guzków tkanek miękkich zaobserwowano obecność kryształów pirofosforanu wapnia. Z powodów technicznych nie wykonano próby mureksydowej. W diagnostyce różnicowej zmian guzkowych brano pod uwagę występowanie zwapnień w przebiegu TU, za czym mógłby przemawiać obraz RTG stawów (ryc. 3).

Dna moczanowa jest schorzeniem występującym często u mężczyzn po 40. r.ż. W ostatnich latach obserwuje się narastanie częstości zachorowań na dnę moczanową, jak również zwiększa się odsetek występowania bezobjawowej hiperurykemii [5]. Przyczynę tego zjawiska upatruje się w zmianach nawyków żywieniowych wynikających z postępu cywilizacyjnego, epidemii otyłości i zwiększonej częstości występowania zespołu metabolicznego, dłuższego czasu życia, częstszego stosowania leków diuretycznych, zwiększającej się stale liczby wykonywanych przeszczepów. Guzki dnawe zazwyczaj są manifestacją przewlekłej dny moczanowej, ale zdarza się również, iż występowanie guzków dnawych jest pierwszym objawem choroby, co może być przyczyną trudności w ustaleniu rozpoznania [6].

W opisanym przypadku brane są pod uwagę dwie możliwości. Hiperurykemia lub dna moczanowa mogą być schorzeniem niezależnym od TU i wpływać na przebieg choroby, sprzyjać występowaniu zmian w układzie krążenia, sercu i nerkach. Z drugiej strony podwyższone stężenie kwasu moczowego może mieć charakter wtórny wobec nefropatii w przebiegu TU oraz uszkodzenia mięśnia sercowego (zwiększone wartości BNP, pomimo prawidłowej wartości EF oraz zachowanej kurczliwości mięśnia sercowego), nadciśnienia tętniczego i stosowania leków moczopędnych. Istnieje możliwość współistnienia obu patomechanizmów na zasadzie efektu błędnego koła.

Hiperurykemia występuje powszechnie u pacjentów z niewydolnością serca [7]. W populacji ogólnej wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego [8].

Kwas moczowy uznawany jest za silny, niezależny marker zwiększonej śmiertelności u pacjentów z zarówno ostrą, jak i przewlekłą niewydolnością serca, niezależnie od stopnia jej ciężkości (klasy NYHA) i upośledzenia czynności nerek. Ryzyko to wzrasta przy poziomie kwasu moczowego > 7 mg/dL. Według niektórych badaczy uważany jest on za lepszy czynnik prognostyczny niż frakcja wyrzutowa czy zużycie tlenu stosowane rutynowo do oceny stopnia ciężkości choroby. Stężenie kwasu moczowego koreluje z ciężkością choroby, klasą NYHA oraz opornością na leczenie moczopędne [9, 10, 11, 12].

W przewlekłej niewydolności serca dochodzi do wzrostu aktywności oksydazy ksantynowej, kluczowego enzymu w produkcji kwasu moczowego. Podwyższone wartości mogą także wynikać z upośledzenia czynności nerek lub stosowania leków moczopędnych, co powoduje spadek klirensu kwasu moczowego. Hiperurykemia odzwierciedla stopień upośledzenia metabolizmu oksydacyjnego. Istnieje odwrotna zależność pomiędzy niedokrwieniem tkanek a wartościami kwasu moczowego. Hipoksja prowadzi do gromadzenia się prekursorów kwasu moczowego – hipoksantyny i ksantyny oraz aktywacji dehydrogenazy ksantynowej i oksydazy ksantynowej, a w konsekwencji do zwiększonej produkcji wolnych rodników [13, 14]. W miarę progresji niewydolności serca dochodzi do niedokrwienia tkanek. W sercu oksydaza ksantynowa zlokalizowana jest wyłącznie w śródbłonku naczyń włosowatych. Stąd hiperurykemia w niewydolności serca jest prawdopodobnie odzwierciedleniem skutków niedotlenienia. Rośnie liczba doniesień mówiących, że upośledzenie metabolizmu oksydacyjnego będącego wynikiem wzmożonego uwalniania reaktywnych form tlenu prowadzi do rozwoju hipertrofii serca, włóknienia miokardium, remodelingu lewej komory i upośledzenia kurczliwości serca odpowiedzialnych za pogorszenie jego funkcji [15].

W nawiązaniu do omawianego przypadku klinicznego należy wspomnieć o roli kwasu moczowego jako potencjalnego biomarkera nadciśnienia płucnego. Wysoki poziom kwasu moczowego w surowicy może mieć znaczenie rokownicze u chorych z nadciśnieniem płucnym (NP) w przebiegu TU. Badania analizujące zależność między stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi, nadciśnieniem płucnym oraz wydolnością chorych wykazały wyższe wartości kwasu moczowego wśród pacjentów z TU i NP [16]. Zaobserwowano ponadto ujemną korelację między wartościami kwasu moczowego w surowicy a dystansem uzyskanym w teście 6-minutowego marszu (6-MWT). Nie wykazano przy tym zależności między jego stężeniami a płcią, postacią kliniczną TU, profilem występujących w przebiegu choroby przeciwciał oraz innymi objawami TU.

Wnioski

Omówiony przypadek oraz przeprowadzona dyskusja wskazują na potrzebę rutynowego oznaczania stężenia kwasu moczowego we krwi u pacjentów z rozpoznaniem TU oraz innych układowych chorób tkanki łącznej. U chorego z TU oraz hiperurykemią należy brać pod uwagę współistnienie dny moczanowej. Autorzy chcieli również zwrócić uwagę na potencjalny wpływ podwyższonego stężenia kwasu moczowego na rokowanie u pacjenta, zwłaszcza w kontekście ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zmian narządowych w przebiegu TU.

Piśmiennictwo

1. *Durback M.A., Schumacher H.R. Jr.*: Acute gouty arthritis in 4 patients with systemic sclerosis. J Rheumatol. 1988, 15 (10), 1503–1505.

2. *Huang C.M.*: Gouty arthritis in a female patient with mixed connective tissue disease. Clin Rheumatol. 2000, 19 (1), 67–69.
3. *Kuo C.F., Tsai W.P., Liou L.B.*: Rare copresent rheumatoid arthritis and gout: comparison with pure rheumatoid arthritis and a literature review. Clin Rheumatol. 2008, 27 (2), 231–235.
4. *Ho H.H., Lin J.L., Wu Y.J., Yu K.H., Chen J.Y., Luo S.F.*: Gout in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome – a hospital-based study. Clin Rheumatol. 2003, 22 (4–5), 295–298.
5. *Annemans L., Spaepen E., Gaskin M., Bonnemaire M., Malier V., Gilbert T. et al.*: Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. Ann Rheum Dis. 2008, 67, 906–966.
6. *Thissen C.A., Frank J., Lucker G.P.*: Tophi as first clinical sign of gout. Int J Dermatol. 2008, 47 Suppl. 1, 49–51.
7. *Alimonda A.L., Núñez J., Núñez E., Husser O., Sanchis J., Bodí V. et al.*: Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? Eur J Intern Med. 2009, 20 (1), 74–79.
8. *Hamaguchi S., Furumoto T., Tsuchihashi-Makaya M., Goto K., Goto D., Yokota T. et al.*: Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. Int J Cardiol. 2011, 151 (2), 143–147.
9. *Isik T., Ayhan E., Ergelen M., Uyarel H.*: Uric acid: A novel prognostic marker for cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2012, 156 (3), 328–329.
10. *Tamariz L., Harzand A., Palacio A., Verma S., Jones J., Hare J.*: Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. Congest Heart Fail. 2011, 17 (1), 25–30.
11. *Alderman M.H.*: Uric acid and cardiovascular risk. Curr Opin Pharmacol. 2002, 2 (2), 126–130.
12. *Jankowska E.A., Ponikowska B., Majda J., Zymlinski R., Trzaska M., Reczuch K. et al.*: Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. Int J Cardiol. 2007, 115 (2), 151–155.
13. *Krishnan E.*: Hyperuricemia and incident heart failure. Circ Heart Fail. 2009, 2 (6), 556–562.
14. *Ekundayo O.J., Dell'Italia L.J., Sanders P.W., Arnett D., Aban I., Love T.E. et al.*: Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. Int J Cardiol. 2010, 23, 142 (3), 279–287.
15. *Bergamini C., Cicoira M., Rossi A., Vassanelli C.*: Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2009, 11 (5), 444–452.
16. *Dimitroulas T., Giannakoulas G., Dimitroula H., Sfetsios T., Parcharidou D., Karvounis H. et al.*: Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. Rheumatol Int. 2011, 31 (2), 263–267.

Komentarz

Hiperurykemia jest interdyscyplinarnym problemem, a zaburzenia metabolizmu kwasu moczowego mają dużo szersze konsekwencje niż powodowanie napadów dny moczanowej. W dobie coraz skuteczniejszego leczenia chorób reumatycznych, wśród przyczyn ich śmiertelności na pierwsze miejsce wysuwają się choroby metaboliczne. Coraz większe znaczenie dla reumatologa ma nie tylko leczenie samych chorób układowych, ale stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego i jego minimalizowanie[1]. Dla przykładu, w jednym z badań wykazano, że chorzy na polimialgię reumatyczną żyli istotnie dłużej niż zdrowi, co autorzy tłumaczyli objęciem ich regularną, wielokierunkową kontrolą lekarską[2]. Dużą zaletą komentowanej pracy jest przypomnienie znaczenia hiperurykemii i teorii na temat wpływu hipoksji tkanek na jej indukowanie.

Objawy współistnienia dodatkowej choroby stawów mogą być maskowane przez objawy pierwotnie rozpoznanej choroby układowej tkanki łącznej. Rozpoznanie takie może często przysparzać trudności i wymaga otwartego myślenia. Opisanie przez autorów możliwego współistnienia dny i twardziny układowej stanowi o bardzo dużej wartość komentowanej pracy. Autorzy słusznie poruszyli epidemiologiczny problem narastania chorobowości na dnę moczanową w krajach rozwiniętych i konieczność brania pod uwagę jej nakładania na inne choroby. Do tej pory jednak powszechnie akceptowany jest negatywny związek między dną moczanową i reumatoidalnym zapaleniem stawów. Opisano też niewiele przypadków współistnienia tocznia rumieniowatego układowego i dny moczanowej[3]. Udowodnienie wymienionego w tytule pracy współistnienia zespołu nakładania dodatkowej choroby stawów na twardzinę układową wymaga jednak mocnych dowodów. Rozpoznanie dny moczanowej na podstawie kryteriów u chorych na inną chorobę stawów może być trudne. Są one bowiem oparte głównie na obserwacji klinicznej. Pewnych dowodów mogło dostarczyć biopsja i badanie mikroskopowe guzków[4]. Ponieważ w wykonanej przez autorów biopsji obserwowano obecność kryształów pirofosforanu wapnia, w rozpoznaniu różnicowym możnaby również ująć guzkową postać choroby związanej z odkładaniem się kryształów pirofosforanu wapnia[5].

Diagnostyka współistnienia dny i twardziny układowej jest trudna. Omawiane doniesienie systematyzuje wiedzę na ten temat. Szczególnie cenne jest zwrócenie uwagi na problem całościowej opieki nad chorymi na choroby układowe tkanki łącznej.

dr n. med. *Marcin Milchert*

[1] *Pereira R.M., de Carvalho J.F., Bonfá E.*: Metabolic syndrome in rheumatological diseases. Autoimmun Rev. 2009, 8, 415–419.
[2] *Myklebust G., Wilsgaard T., Jacobsen B.K., Gran J.T.*: Causes of death in polymyalgia rheumatica. A prospective longitudinal study of 315 cases and matched population controls. Scand J Rheumatol. 2003, 32, 38–41.
[3] *Ho H.H., Lin J.L., Wu Y.J., Yu K.H., Chen J.Y., Luo S.F.*: Gout in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome – a hospital-based study. Clin Rheumatol. 2003, 22, 295–298.
[4] *Fliciński J., Prajs K., Brzosko M.*: Dna moczanowa. In: Reumatologia kliniczna. Ed.: M. Brzosko. Wyd. Pom. Uniw. Med. w Szczecinie, Szczecin 2010, 222–230.
[5] *Fliciński J., Prajs K., Brzosko M.*: Choroba związana z odkładaniem się kryształów pirofosforanu wapniowego. In: Reumatologia kliniczna. Ed.: M. Brzosko. Wyd. Pom. Uniw. Med. w Szczecinie, Szczecin 2010, 231–233.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2012, 58, 1, 33–39

EWA WIELOSZ, OLGA BORYS, PIOTR BŁASZCZAK[1], MARIA MAJDAN

ZAJĘCIE SERCA W TWARDZINIE UKŁADOWEJ NA PODSTAWIE ANALIZY CZTERECH PRZYPADKÓW KLINICZNYCH

HEART INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS: ANALYSIS OF FOUR CASES

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. K. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Majdan*

[1] Oddział Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Kardynała Wyszyńskiego
al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
Ordynator: dr n med. *Ryszard Grzywna*

Summary

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterized by multisystem involvement. Heart involvement occurs in 80–100% of cases and represents one of the more common risk factors of death. Myocardial fibrosis and vascular microangiopathy lead to arrhythmias and impaired contractility with secondary left and right heart failure. Pulmonary arterial hypertension in some patients with systemic sclerosis results in right heart failure and low output syndrome during the end-stage of the disease.

The aim of the present study was to analyze four cases of systemic sclerosis with severe cardiovascular complications and a fatal outcome.

Case descriptions: Case 1: A 68-year-old female who probably suffered from limited SSc (lcSSc) and pulmonary arterial hypertension for more than 10 years was unsuccessfully treated with vasodilatators (sildenafil, iloprost). Case 2: A 52-year-old female with a 5-year history of diffuse cutaneous SSc (dcSSc), interstitial lung disease, and pulmonary arterial hypertension underwent aggressive therapy with immunosuppressive and antiproliferative (treprostinil) agents but without effect on the progression of the disease. Case 3: A 50-year-old male with dcSSc and coexistent cardiomyopathy with dominating symptoms of right heart failure was placed on high doses of immunosuppressants (i.v. cyclophosphamide) and had a cardioverter-defibrillator implanted as part of primary prevention. The patient died with symptoms of severe, therapy-resistant, two-sided heart failure. Case 4: A 58-year-old female with a 6-year history of dcSSc, interstitial lung disease, and heart involvement with severe ventricular arrhythmias and significant mitral and tricuspid insufficiency received intensive immunosuppressive therapy (i.v. cyclophosphamide) and underwent arrhythmia ablation. Sudden cardiac arrest in this patient was attributed to arrhythmia due to cardiomyopathy associated with systemic sclerosis.

Conclusions: Lung and heart involvement is the most common reason for poor prognosis in systemic sclerosis. Arrhythmias, usually latent clinically, and right heart failure associated with cardiomyopathy or pulmonary hypertension are the main reasons of cardiac death in SSc patients. Severe and fatal cardiovascular complications occur more often in dcSSc, particularly during the first few years after diagnosis. Early detection of cardiovascular manifestations should be a priority in systemic sclerosis.

K e y w o r d s: systemic sclerosis – heart involvement – pulmonary arterial hypertension.

Streszczenie

Wstęp: Twardzina układowa (TU) jest chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się zajęciem wielu narządów wewnętrznych. Zajęcie serca stwierdza się u 80–100% i jest to jedna z częstszych przyczyn zgonów chorych na TU. Włóknienie mięśnia sercowego i mikroangiopatia naczyń sercowych prowadzą do zaburzeń rytmu serca oraz kurczliwości z następczą niewydolnością prawo- i lewokomorową.

Tętnicze nadciśnienie płucne, rozwijające się u części chorych z TU, w schyłkowym okresie choroby objawia się niewydolnością prawej komory serca oraz zespołem małego rzutu.

Celem niniejszej pracy była analiza czterech przypadków chorych na TU z ciężkimi powikłaniami sercowo-naczyniowymi zakończonymi zgonem.

Opis przypadków: Przypadek 1 – 68-letnia chora z prawdopodobnie kilkunastoletnią ograniczoną postacią TU i tętniczym nadciśnieniem płucnym, u której podjęto nieskuteczną próbę leczenia lekami naczyniorozszerzającymi (sildenafilem, iloprostem). Przypadek 2 – 52-letnia chora z 5-letnią uogólnioną postacią TU, chorobą śródmiąższową płuc i tętniczym nadciśnieniem płucnym. Pomimo intensywnego leczenia immunosupresyjnego i antyproliferacyjnego wobec tętniczek płucnych (treprostynil) nie uzyskano stabilizacji stanu pacjentki. Przypadek 3 – 50-letni chory z 2-letnią uogólnioną postacią TU, kardiomiopatią w przebiegu choroby z przewagą objawów niewydolności prawokomorowej. Intensywnie leczony immunosupresyjnie (cyklofosfamid i.v.). W ramach prewencji pierwotnej implantowano kardiowerter-defibrylator. Pacjent zmarł z objawami ciężkiej, opornej na terapię obukomorowej niewydolności serca. Przypadek 4 – 58-letnia chora z 6-letnią uogólnioną postacią TU, chorobą śródmiąższową płuc, objawami zajęcia serca pod postacią ciężkich komorowych zaburzeń rytmu oraz istotnych niedomykalności zastawek mitralnej i trójdzielnej. Chora była intensywnie leczona immunosupresyjnie (cyklofosfamid i.v.), wykonano ablację ogniska arytmii. Doszło do nagłego zatrzymania krążenia prawdopodobnie z powodu zaburzeń rytmu serca w przebiegu kardiomiopatii twardzinowej.

Wnioski: Zajęcie płuc i serca to najczęstsze czynniki pogarszające rokowanie w przebiegu twardziny układowej. Główne przyczyny zgonów sercowych u chorych na TU to zaburzenia rytmu serca, często uprzednio nieme klinicznie, oraz niewydolność prawokomorowa serca związana z kardiomiopatią lub z nadciśnieniem płucnym. Częściej do ciężkich powikłań naczyniowo-sercowych zakończonych zgonem dochodzi w przebiegu uogólnionej postaci twardziny układowej, zwłaszcza w okresie pierwszych kilku lat od rozpoznania, w związku z tym należałoby zwrócić szczególną uwagę na wczesną diagnostykę objawów sercowo-naczyniowych.

H a s ł a: twardzina układowa – zajęcie serca – tętnicze nadciśnienie płucne.

Wstęp

Twardzina układowa (TU) jest chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się postępującym twardnieniem skóry, zajęciem narządów wewnętrznych oraz uszkodzeniem morfologii i funkcji naczyń. W przebiegu choroby może być zajęty każdy narząd. Do najcięższych powikłań należą zajęcie płuc pod postacią choroby śródmiąższowej płuc lub tętniczego nadciśnienia płucnego, gdy proces chorobowy objął łożysko dystalne tętniczek płucnych, a także zajęcie serca oraz nerek. Znanymi czynnikami pogarszającymi rokowanie w przebiegu choroby są zajęcie narządów wewnętrznych, zwłaszcza płuc i serca, płeć męska oraz młody wiek w momencie rozpoznania [1]. Zajęcie serca stwierdza się u 80–100% i jest to jedna z częstszych przyczyn zgonów chorych na TU [2]. Śmiertelność z powodu ciężkich powikłań sercowych sięga 20–36%. Zajęcie serca jest obserwowane częściej w uogólnionej postaci TU, a przeciwciałami dodatnio skorelowanymi ze zmianami w sercu są przeciwciała przeciwko RNA polimerazie III.

W przebiegu choroby można stwierdzić pierwotne zajęcie każdej warstwy serca: perikardium, miokardium i endokardium. W wyniku uszkodzenia układu bodźcoprzewodzącego serca występują zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, często nieme klinicznie. Włóknienie mięśnia sercowego i mikroangiopatia naczyń sercowych prowadzą do zaburzeń czynności skurczowej i/lub rozkurczowej serca z następczą niewydolnością prawo- i lewokomorową [2].

Innym ciężkim naczyniowym objawem TU jest tętnicze nadciśnienie płucne, które rozwija się u ok. 7–12% chorych na TU, zarówno w ograniczonej, jak i uogólnionej postaci choroby. Rokowanie jest złe, mniej niż 60% chorych przeżywa 3 lata, a ryzyko zgonu jest blisko 3-krotnie wyższe niż w innych postaciach tętniczego nadciśnienia płucnego [3]. U chorych na TU należy wykonywać okresowe badania kardiologiczne celem jak najwcześniejszej identyfikacji chorych z zajętym układem krążenia [4, 5, 6].

Badaniem przesiewowym stosowanym w diagnostyce tętniczego nadciśnienia płucnego jest badanie echokardiograficzne serca, a w przypadku podejrzenia podwyższonego ciśnienia w tętnicy płucnej zalecane jest prawostronne cewnikowanie serca, które jest podstawowym badaniem diagnostycznym nadciśnienia płucnego [7]. Wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej u chorych z TU może być objawem objęcia procesem chorobowym łożyska subsegmentalnych tętniczek płucnych oraz tętniczek prekapilarnych (tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby tkanki łącznej – CTD-PAH), uszkodzenia łożyska płucnego w przebiegu zaawansowanej choroby śródmiąższowej płuc (w obu przypadkach jest to nadciśnienie płucne o charakterze prekapilarnym), ale może również wynikać z upośledzonej czynności skurczowej i/lub istotnej dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (ma wtedy charakter nadciśnienia płucnego postkapilarnego, „żylnego").

W diagnostyce pierwotnego zajęcia serca rutynowo powinno być wykonywane badanie echokardiograficzne serca, w przypadku znacznych rozbieżności pomiędzy wynikiem badania echokardiograficznego a objawami należy rozważyć inne metody, takie jak rezonans magnetyczny serca [2, 8].

W celu oceny zaburzeń perfuzji w drobnych naczyniach wieńcowych wykorzystywana bywa tomografia komputerowa emisyjna pojedynczych fotonów [8].

Celem niniejszej pracy była analiza grupy przypadków chorych na TU z ciężkimi powikłaniami sercowo-naczyniowymi zakończonymi zgonem.

Opis przypadków

Przypadek 1: 68-letnia chora z ograniczoną postacią twardziny układowej

Po raz pierwszy twardzinę układową podejrzewano w sierpniu 2006 r., w Klinicznym Oddziale Wewnętrznym, na który chora trafiła z powodu narastającej duszności wysiłkowej, suchego kaszlu i ogólnie złego samopoczucia. Chora miała zdiagnozowany od ok. 10 lat objaw Raynauda. W badaniu echokardiograficznym rozpoznano wówczas cechy nadciśnienia płucnego (sPAP = 110 mmHg). W tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) klatki piersiowej nie zauważono cech choroby śródmiąższowej płuc, spirometria była w normie, w EKG nie wykazano zaburzeń rytmu serca. W lutym 2007 r. rozpoznano na podstawie obrazu klinicznego oraz badań immunologicznych twardzinę układową, postać ograniczoną, cechującą się: twardnieniem i wygładzeniem skóry twarzy, cechami sklerodaktylii, obecnym objawem Raynauda, zwapnieniami w tkance podskórnej podudzi, teleangiektazjami zlokalizowanymi na skórze twarzy, zaburzeniami funkcji przełyku w skopi przewodu pokarmowego, ciężkim tętniczym nadciśnieniem płucnym potwierdzonym prawym cewnikowaniem serca (mPAP 60 mmHg), obecnymi przeciwciałami przeciwjądrowymi w wysokich mianach (1:5120) o centromerowym typie świecenia.

Po raz pierwszy chora hospitalizowana była w Klinice Reumatologii w marcu 2007 r. Skarżyła się wówczas na ból stawów rąk i stóp oraz znaczną duszność wysiłkową. Po ocenie aktywności choroby i analizie wyników badań dodatkowych podjęto decyzję o rozpoczęciu terapii pulsami cyklofosfamidu, chora otrzymała 3 wlewy leku (łączna dawka 1800 mg i.v.). Z powodu nadciśnienia płucnego zaczęto leczenie przeciwzakrzepowe acenokumarolem. 1–16 czerwca 2007 r. chora była hospitalizowana na oddziale pulmonologicznym z powodu nasilenia objawów niewydolności prawokomorowej (duszność przy niewielkim wysiłku, obrzęki obwodowe, owrzodzenia na kończynach dolnych). Rozpoczęto leczenie sildenafilem (4 × 20 mg), nie powiodła się próba leczenia wziewnym analogiem prostacykliny (ventavistem) z powodu nietolerancji inhalacji. Chora nie wyraziła zgody na leczenie analogiem prostacykliny w formie podskórnej (remodulinem). 28 czerwca 2007 r. przyjęta do Kliniki Reumatologii w trybie nagłym w stanie ciężkim z objawami ciężkiej niewydolności serca. Pomimo intensywnego leczenia zmarła 30 czerwca 2007 r.

Przypadek 2: 52-letnia chora z uogólnioną postacią twardziny układowej

W wywiadzie stwierdzono obecny od 2006 r. objaw Raynauda, *livedo reticularis*, obrzęk palców rąk z przykurczami, owrzodzenia na opuszkach palców, dolegliwości bólowe stawów i mięśni, zmiany skórne oraz stopniowe pogorszenie tolerancji wysiłku. Podczas pierwszej hospitalizacji w Klinice Reumatologii w listopadzie 2008 r. potwierdzono rozpoznanie twardziny układowej z zajęciem płuc. Stwierdzono uogólnione twardnienie skóry, sklerodaktylię, w HRCT klatki piersiowej cechy zmleczenia miąższu u podstawy obu płuc, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (DLCO) mieściła się wówczas w normie, całkowita pojemność płuc (TLC) wynosiła 65% (cechy restrykcji), obecne Scl-70, typowe dla twardziny zmiany w kapilaroskopii, ponadto wysunięto podejrzenie nadciśnienia płucnego w badaniu echokardiograficznym (nie potwierdzone w badaniu hemodynamicznym z lutego 2010 r.).

Rozpoczęto leczenie pulsami cyklofosfamidu. W okresie od listopada 2008 r. do maja 2010 r. chora otrzymała 13 wlewów cyklofosfamidu – dawka sumaryczna 10,6 g. Ze względu na podwyższone wartości kinazy kreatynowej, podwyższone wykładniki stanu zapalnego i osłabienie siły mięśniowej (komponenta zapalenia mięśni w przebiegu twardziny układowej), chora otrzymywała także pulsy steroidowe (Solu-Medrol), następnie prednizon p.o. początkowo w dawce 15 mg. Od września 2009 r. do leczenia dołączono warfarynę. W czerwcu 2010 r. zdecydowano o zakończeniu leczenia cyklofosfamidem (duża dawka sumaryczna, brak poprawy w zakresie *myositis*), do leczenia włączono metotreksat 12,5 mg/tydz. oraz arechin, zmniejszono dawkę encortonu do 5 mg/dz. Ze względu na złą tolerancję (biegunka, złe samopoczucie, osłabienie) w grudniu 2010 r. odstawiono metotreksat, powrócono do leczenia cyklofosfamidem (chora otrzymała dwa wlewy; łącznie 1,4 g).

W lutym 2011 r. rozpoczęto podawanie wlewów iloprostu i.v. ze względu na progresję zmian owrzodzeniowo-martwiczych w obrębie palców rąk, stóp i nosa oraz podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej widoczne w echokardiografii serca. Stwierdzono także znaczne powiększenie prawej komory i prawego przedsionka, dużą niedomykalność zastawki trójdzielnej z umiarkowanie szybką V_{max} fali zwrotnej, upośledzoną funkcję skurczową prawej komory, obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory (EF ok. 45%), potwierdzoną prawostronnym cewnikowaniem serca (cechy prekapilarnego nadciśnienia płucnego z istotnie upośledzoną funkcją prawej komory oraz ze skrajnie niskim rzutem serca: PAP = 43/23/34 śr.; ciśnienie zaklinowania – p*ulmonary wedge presure* – PWP 14 mmHg; rzut serca – *cardiac output* – CO 2,6 L/min; indeks sercowy – *cardiac index* – CI) 1,4 L/min/m^2; naczyniowy opór płucny – *pulmonary vascular resistance* – PVR 7.8 jednostki Wooda – *Wood unit* – j.W.; RAP 28 mmHg), znaczny spadek DLCO do 27.

W marcu 2011 r. kontynuowano przez 5 dni wlewy iloprostu w pompie infuzyjnej – obserwowano przejściowe bóle głowy, spadki RR oraz nudności. Podczas hospitalizacji w maju 2011 r. chora miała nasilone objawy niewydolności prawokomorowej serca (obrzęki obwodowe, nietolerancja wysiłku), obserwowano także zaburzenia rytmu serca. Przeniesiono chorą na Oddział Kardiologii

celem dalszego leczenia. Od czerwca 2011 r. leczona była treprostynilem w ciągłej iniekcji podskórnej. W sierpniu 2011 r. nastąpiło nasilenie objawów niewydolności serca (przekrwienie bierne wątroby, ascites, hipotonia, anuria). Pomimo stosowanego leczenia objawowego (leki moczopędne, naparstnica, aminy katecholowe, ultrafiltracja) we wrześniu 2011 r. chora zmarła.

Przypadek 3: 50-letni chory z uogólnioną postacią twardziny układowej

Chorobę rozpoznano w październiku 2009 r. na podstawie obrazu klinicznego (twardnienie skóry rąk, przedramion, brzucha, pleców i twarzy, przebarwienia na skórze klatki piersiowej – objaw „pieprzu i soli", objaw Raynauda) oraz badań dodatkowych (w badaniu kapilaroskopowym cechy mikroangiopatii twardzinowej, zajęcie przewodu pokarmowego – zaburzenia połykania, objaw regurgitacji, zmiany w skopi przełyku, obecne anty-Scl-70, anty-PM-Scl). Pierwszymi objawami od początku 2009 r. były: obrzęk, twardnienie skóry rąk i przedramion, twarzy, osłabienie mięśni obręczy barkowej i biodrowej, okresowo stany podgorączkowe; zapalenie drobnych stawów rąk, nadgarstków, stóp, bóle stawów kolanowych. Pierwsza hospitalizacja miała miejsce w Klinice Reumatologii we wrześniu 2009 r. W wykonanym badaniu HRCT nie stwierdzono zmian śródmiąższowych w płucach, spirometria była w normie, DLCO wyniosło 77%. Rozpoczęto wówczas terapię metotreksatem w dawce początkowej 12,5 mg/tydz.

W listopadzie 2009 r. ze względu na wyraźną progresję twardnienia skóry w zakresie kończyn górnych i dolnych, klatki piersiowej, tułowia i twarzy, objawy dyspeptyczne zrezygnowano z terapii metotreksatem i rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem, z uwagi na cechy *myositis* (osłabienie siły mięśniowej, podwyższony poziom enzymów mięśniowych, wynik badania EMG mogący świadczyć o miopatii zapalnej) rozpoczęto leczenie sterydami. Leczenie cyklofosfamidem kontynuowano do listopada 2010 r. W trakcie hospitalizacji w maju 2010 r. u chorego stwierdzono bóle w klatcę piersiowej, osłabienie, pogorszenie tolerancji na wysiłek, suchy kaszel, zmiany w EKG (uniesienie odcinka ST-T w odpr. V2-V4), fluktuacje wartości troponiny, w echokardiografii serca zaobserwowano powiększenie prawej komory i prawego przedsionka, poszerzenie pnia płucnego. Ze względu na podejrzenie nadciśnienia płucnego wykonano cewnikowanie serca na Oddziale Kardiologicznym, stwierdzając graniczne mPAP 25 mmHg. W tomografii komputerowej serca zauważono znaczne zaburzenia kurczliwości, bez istotnych zmian w naczyniach wieńcowych, a także obecność skrzepliny w koniuszku lewej komory (obraz sugerujący kardiomiopatie w przebiegu choroby układowej).

We wrześniu 2010 r. w Klinice Kardiologii dokonano implantacji dwujamowego kardiowertera-defibrylatora (w ramach prewencji pierwotnej). Od grudnia 2010 r. znacznie pogorszył się stan ogólny chorego, o czym świadczyły: świąd skóry, duszność podczas umiarkowanego wysiłku oraz przy przyjęciu pozycji leżącej, uporczywy suchy kaszel, poszerzenie żył szyjnych, masywne obrzęki kończyn dolnych, brzucha i okolicy lędźwiowej. Stwierdzono zaostrzenie prawokomorowej niewydolności serca. Zintensyfikowano leczenie moczopędne. W leczeniu przewlekłym utrzymano metyloprednizon w dawce 8 mg/dz., heparynę drobnocząsteczkową. W trakcie hospitalizacji na przełomie stycznia i lutego 2011 r. chory był w stanie ogólnym ciężkim, z dusznością spoczynkową, cechami zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca, płynem w osierdziu, opłucnej i otrzewnej, objawami zespołu małego rzutu. Pacjenta przeniesiono na Oddział Kardiologii. W wykonanej wówczas echokardiografii serca stwierdzono powiększenie prawej komory i prawego przedsionka, poszerzenie pnia płucnego, znaczne uszkodzenie funkcji skurczowej prawej i lewej komory, funkcjonalnie jamy prawego serca stanowiły całość (brak gradientów, brak kooptacji płatków na długości 2,9 cm), w prawym przedsionku była niewielka skrzeplina. W prawostronnym cewnikowaniu serca stwierdzono cechy dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej obu komór serca ze znacznie obniżonym rzutem serca (CO = 2,85 L/min; CI = 1,53 L/min/m^2; PAP = 30/14/23śr mmHg; PWP = 22 mmHg; prawy przedsionek – RA = 21 mmHg). Pomimo intensywnego leczenia aminami presyjnymi i lekami moczopędnymi nie uzyskano poprawy stanu ogólnego, pacjent zmarł.

Przypadek 4: 58-letnia chora z uogólnioną postacią twardziny układowej

W wywiadzie stwierdzono objaw Raynauda, który wystąpił na kilka miesięcy przed pierwszą hospitalizacją. Chorobę rozpoznano w Klinice Reumatologii w kwietniu 2000 r. na podstawie uogólnionego, szybko postępującego twardnienia skóry, sklerodaktylii, zapalenia stawów z przykurczami, zaburzeń połykania, zajęcia serca pod postacią zaburzeń rytmu serca oraz niedomykalności zastawki mitralnej i trójdzielnej III stopnia, obecności przeciwciał o typie świecenia jąderkowym i a-Scl – 70. W przebiegu choroby wielokrotnie obserwowano epizody komorowych (Lown 3, 4a, 4b, 5) i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. W maju 2004 r. miał miejsce epizod zespołu Morgagniego-Adamsa-Stokesa (MAS). Wykonano ablację RF ogniska arytmii. W 2004 r. rozpoznano również chorobę śródmiąższową płuc na podstawie badania HRCT klatki piersiowej (włóknienie przypodstawne obustronnie), w badaniach czynnościowych płuc stwierdzono niskie wartości DLCO 45%, wartości należnej oraz zmiany o charakterze restrykcyjnym – TLC 39% wartości należnej. W przebiegu choroby pacjentka leczona była cuprenilem (przerwano z powodu białkomoczu), cyklofosfamidem początkowo p.o., od 2001 r. w pulsach w kilku seriach z przerwami, serie powtarzano ze względu na progresję zmian płucnych i sercowych (dawka sumaryczna od kwietnia 2001 r. do czerwca 2006 r. – 20,4 g), okresowo azatiopryna, niskie dawki glukokortykoidów. We wrześniu 2006 r. u przebywającej w domu chorej doszło do nagłego zatrzymania krążenia. Lekarz karetki pogotowia ratunkowego stwierdził zgon. Prawdopodobnie przyczyną

T a b e l a 1. **Wybrane parametry kliniczne i serologiczne analizowanej grupy chorych**

T a b l e 1. **Clinical and serologic parameters in the patient group**

Płeć Gender	Przypadek 1 Case 1	Przypadek 2 Case 2	Przypadek 3 Case 3	Przypadek 4 Case 4
	kobieta / female	kobieta / female	mężczyzna / male	kobieta / female
Postać choroby SS form	ograniczona TU limited SS	uogólniona TU diffuse SS	uogólniona TU diffuse SS	uogólniona TU diffuse SS
Czas od diagnozy do zgonu Time from diagnosis to death	1 rok (rozpoznanie postawiono wiele lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby) 1 year (diagnosis was made many years after the first symptoms)	3 lata 3 years	2 lata 2 years	6 lat 6 years
Zajęcie przewodu pokarmowego Involvement gastrointestinal tract	+	–	+	+
Serologia Serology	ANA 1:5120 typ świecenia centromerowy 1:5120 centromere pattern	ANA 1:640 typ świecenia jąderkowy obecne a-Scl-70 1:640 nucleolar pattern, a-Scl-70 detected	ANA 1:5120 typ świecenia jąderkowy, 1:2560 typ świecenia homogenny, obecne a-Scl-70, a-PM-Scl 1:5120 nucleolar pattern 1:2560 homogenous pattern, a-Scl-70 and a-PM-Scl detected	ANA 1:1280 typ świecenia jąderkowy, obecne a-Scl-70 1:1280 nucleolar pattern, a-Scl-70 detected

T a b e l a 2. **Wybrane wskaźniki zajęcia serca i płuc w grupie analizowanych przypadków**

T a b l e 2. **Indicators of heart and lung involvement in the patients**

	Przypadek 1 Case 1	Przypadek 2 Case 2	Przypadek 3 Case 3	Przypadek 4 Case 4
Dominujące objawy kliniczne sercowo-płucne Clinical cardiopulmonary symptoms dominating	duszność, kaszel dyspnea, cough	zaburzenia rytmu serca arrhythmias	ból w klatce piersiowej, duszność, kaszel chest pain, dyspnea, cough	zaburzenia rytmu serca, epizody MAS arrhythmias, MAS episodes
Tętnicze nadciśnienie płucne Pulmonary arterial hypertension	+	+	–	–
Badanie EKG ECG	bez zaburzeń rytmu serca no arrhythmia	skurcze dodatkowe nadkomorowe i komorowe supraventricular and ventricular extrasystoles	bez zaburzeń rytmu, no arrhythmias	arytmia komorowa (Lown 3, 4a, 4b, 5), ventricular arrhythmia
ECHO – nadciśnienie płucne ECHO – pulmonary hypertension	+	+	–	–
Badania czynnościowe płuc – cechy restrykcji / Pulmonary function tests – restriction	–	+	–	+
HRCT klatki piersiowej (zmiany śródmiąższowe) Chest HRCT (interstitial lesions)	–	+	–	+

zatrzymania krążenia były zaburzenia rytmu serca w przebiegu kardiomiopatii twardzinowej.

Wybrane parametry kliniczne i serologiczne oraz wskaźniki zajęcia serca i płuc w grupie analizowanych przypadków przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Dyskusja

Zajęcie płuc i serca jest najczęstszym czynnikiem pogarszającym rokowanie w przebiegu twardziny układowej. Według danych z piśmiennictwa powikłania sercowe występują z większą częstotliwością w przebiegu uogólnionej postaci twardziny układowej. Włoskie badania epidemiologiczne sugerują, iż częstość zajęcia serca w przebiegu uogólnionej postaci wynosi 32%, a ograniczonej 23% [9]. U ok. 75% chorych do zajęcia serca dochodzi w okresie 3 lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby [10, 11]. *Perera i wsp.* wykazali że szybko postępujące twardnienie skóry, obecność przeciwciał przeciwko topoizomerazie I są istotnymi czynnikami ryzyka zajęcia serca [11]. Spośród analizowanych 4 przypadków u 3 rozpoznano uogólnioną postać choroby, a objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego rozwinęły się w pierwszych latach trwania choroby. U tych

chorych obserwowano szybką progresję zmian skórnych korelującą z ciężkimi powikłaniami narządowymi, zwłaszcza ze strony układu krążenia, które spowodowały zgon w ciągu pierwszych lat choroby. U pacjenta nr 3 zwraca uwagę gwałtowne pogorszenie parametrów hemodynamicznych ocenianych cewnikowaniem serca przeprowadzanym 2-krotnie w odstępie zaledwie 9 miesięcy.

Według danych z piśmiennictwa czynnikami ryzyka zgonu we wczesnym okresie TU są m.in. krótki okres od momentu wystąpienia objawu Raynauda do pojawienia się innych objawów choroby, osłabienie siły mięśni proksymalnych, ciężkie zapalenie stawów z deformacjami, zajęcie serca z znaczącymi klinicznie zaburzeniami rytmu i objawami niewydolności prawo- i lewokomorowej serca [12]. W przebiegu TU obserwuje się nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (przedwczesne skurcze dodatkowe, częstoskurcz nadkomorowy, migotanie przedsionków), komorowe zaburzenia rytmu serca (dodatkowe skurcze komorowe, częstoskurcz komorowy) i zaburzenia przewodnictwa (różnego stopnia bloki przewodzenia przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego, dysfunkcja węzła zatokowego). Nierzadko poważne zaburzenia rytmu pozostające niemymi klinicznie skutkują dopiero nagłą śmiercią sercową, dlatego tak ważne znaczenie ma okresowa diagnostyka arytmii u chorych na twardzinę układową. Niewydolność prawo-komorowa serca w przebiegu twardziny może być zarówno powikłaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, jak i pierwotnego zajęcia serca pod postacią kardiomiopatii twardzinowej. Warto zwrócić uwagę, że ze względu na jednoczesne zajęcie wielu narządów w przebiegu choroby zarówno kardiomiopatia, jak i nadciśnienie płucne mogą współistnieć, co znacznie pogarsza rokowanie (pacjentka nr 2), utrudnia określenie typu nadciśnienia płucnego ze względu na stwierdzenie obrazu hemodynamicznego, mogącego świadczyć o tętniczym nadciśnieniu płucnym u chorego z uszkodzoną lewą komorą serca. Wśród chorych w dwóch przypadkach zajęcie serca było procesem pierwotnym (pacjenci nr 3 i 4), aczkolwiek u ostatniego opisywanego pacjenta nie można wykluczyć komponenty naczyniowo-płucnej wtórnej do choroby śródmiąższowej płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadszym, ale bardzo ciężkim powikłaniem TU. Według danych z piśmiennictwa czynnikami ryzyka rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego są postać ograniczona twardziny układowej, długi okres trwania choroby (więcej niż 10 lat), późny wiek zachorowania, nasilony objaw Raynauda z obecnością owrzodzeń opuszek palców, licznych zwapnień oraz teleangiektazji [6]. Istnieją również doniesienia sugerujące, iż nadciśnienie płucne może się rozwinąć w każdej postaci choroby i w różnych okresach jej trwania. Jeden z opisywanych przypadków dotyczył pacjentki w starszym wieku z prawdopodobnie kilkunastoletnią ograniczoną TU, u której rozwinęło się ciężkie nadciśnienie płucne. W obrazie klinicznym u pacjentki stwierdzono większość wymienionych czynników ryzyka. Pomimo intensywnego leczenia celowanego (antyproliferacyjnego), nie uzyskano poprawy stanu chorej. W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobami układowymi tkanki łącznej stosuje się, analogicznie do idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego, syntetyczną prostacyklinę (epoprostenol), analogi prostacykliny (wziewny/dożylny iloprost, podskórny/dożylny treprostynil), antagonistę receptorów endoteliny-1 – bozentan, inhibitor fosfodiesterazy-5 – sildenafil. Podstawą zastosowania tych leków jest fakt, że chorych z CTD-PAH włączano do większości randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności terapii antyproliferacyjnej tętniczego nadciśnienia płucnego. Przyjmuje się wobec tego, że farmakoterapia chorych z CTD-PAH powinna być prowadzona w sposób analogiczny do leczenia chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym [13], aczkolwiek wyniki stosowanego leczenia nie są zadowalające [6]. Nie wykazano dotąd, aby pacjenci z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc oraz z postkapilarnym nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby lewego serca odnosili korzyść z terapii celowanej na tętniczki płucne. Z kolei długoterminowa korzyść ze stosowania antagonistów kanału wapniowego u chorych z CTD-PAH dotyczy bardzo wąskiej grupy chorych z udokumentowaną podczas cewnikowania serca zachowaną reaktywnością łożyska tętnic płucnych, a z punktu widzenia terapii nadciśnienia płucnego stosowanie tej grupy leków u chorych bez zachowanej rezerwy wazodylatacyjnej jest niewskazane. Nie ustalono również relacji korzyści do ryzyka ze stosowania przewlekle doustnych antykoagulantów u pacjentów z CTD-PAH i leczenie to należy rozważać indywidualnie [13]. Jednym z powodów niewystarczającej skuteczności leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego jest zbyt późne rozpoznanie tej patologii, terapię często rozpoczyna się w III lub IV okresie NYHA/WHO. Dlatego zaleca się przesiewowe, powtarzane w regularnych odstępach czasu badanie echokardiograficzne, które powinny być wykonywane u wszystkich chorych na TU [13]. W przypadku zajęcia narządów wewnętrznych w przebiegu twardziny układowej w terapii stosuje się leki immunosupresyjne, najczęściej dożylne wlewy cyklofosfamidu [14]. U chorych z pierwotnym zajęciem serca stosowane jest leczenie objawowe: leki antyarytmiczne, leki moczopędne, inhibitory enzymu konwertującego i antagoniści receptora angiotensyny oraz ewentualnie leczenie przeciwzakrzepowe. W zaburzeniach rytmu serca możliwe jest wykonanie ablacji ogniska arytmogennego lub zastosowanie elektrostymulacji serca. Ze względu na zajęcie drobnych naczyń wieńcowych (mikroangiopatia twardzinowa) wskazane jest podawanie dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego, które dodatkowo zmniejszają nasilenie objawu Raynauda. Nie wykazano jednak skuteczności stosowania tych leków w szerokiej populacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej [12], o czym już wspomniano.

Podsumowując, zajęcie serca jest jednym z istotnych czynników pogarszających rokowanie w przebiegu twardziny układowej. Główne przyczyny zgonów sercowych u chorych na TU to zaburzenia rytmu serca, często

uprzednio nieme klinicznie, oraz oporna na terapię niewydolność prawokomorowa lub lewokomorowa serca. Należy pamiętać o grupie chorych, u których doszło do rozwoju niewydolności prawokomorowej serca w przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego, co dramatycznie pogarsza rokowanie (pacjenci nr 2 i 3). Częściej do ciężkich powikłań naczyniowo-sercowych zakończonych zgonem dochodzi w przebiegu uogólnionej postaci twardziny układowej, z obecnością przeciwciał a-Scl-70, zwłaszcza w okresie pierwszych kilku lat od rozpoznania, w związku z tym należałoby zwrócić szczególną uwagę na wczesną diagnostykę objawów sercowo-naczyniowych. Wielonarządowa patologia w przebiegu choroby wpływa na śmiertelność, w związku z tym leczenie chorych na twardzinę układową jest bardzo dużym wyzwaniem klinicznym.

Piśmiennictwo

1. *Al-Dhaher F.F., Pope J.E., Ouimet J.M.*: Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. Semin Arthritis Rheum. 2010, 39, 269–277.
2. *Desai C.S., Lee D.C., Shah S.J.*: Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. Curr Opin Rheumatol. 2011, 23, 545–554.
3. *Kawut S.M., Taichman D.B., Archer-Chicko C.L., Palevsky H.I., Kimmel S.E.*: Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. Chest. 2003, 123, 344–350.
4. *Hachulla E., Gressin V., Guillevin 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.
5. *Mathai S.C., Hummers L.K., Champion H.C., Wigley F.M., Zaiman A., Hassoun P.M. et al.*: Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. Arthritis Rheum. 2009, 60, 569–577.
6. *Le Pavec J., Humbert M., Mouthon L., Hassoun P.M.*: Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2010, 181, 1285–1293.
7. *Majdan M., Wielosz E.*: Tętnicze nadciśnienie płucne w układowych chorobach tkanki łącznej – diagnostyka. Prz Reumatol. 2010, 2, 1–3.
8. *Mavrogeni S., Bratis K., van Wijk K., Stavropoulos E., Hautemann D., Reiber J.H.C. et al.*: Myocardial perfusion-fibrosis pattern in systemic sclerosis assessed by cardiac magnetic resonance. Int J Cardiol. 2012, 159, 3, 56–58.
9. *Ferri C., Valentini G., Cozzi F., Sebastiani M., Michelassi C., La Montagna G. et al.*: Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. Medicine (Baltimore). 2002, 81, 139–153.
10. *Meune C., Vignaux O., Kahan A., Allanore Y.*: Heart involvement in systemic sclerosis: Evolving concept and diagnostic methodologies. Arch Cardiovasc Dis. 2010, 103, 46–52.
11. *Perera A., Fertig N., Lucas M., Rodriguez-Reyna T.S., Hu P., Steen V.D. et al.*: Clinical subsets, skin thickness progression rate and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. Arthritis Rheum. 2007, 56, 2740–2746.
12. *Derk C.T., Huamann G., Littlejohn J., Otieno F., Jimenez S.*: Predictors of early mortality in systemic sclerosis: a case-control study comparing early versus late mortality in systemic sclerosis. Rheumatol Int. 2011; in press.
13. Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. Kardiol Pol. 2009, 67, Suppl. 7, 11.
14. *Kowal-Bielecka O., Landewé R., Avouac J., Chwiesko S., Miniati I., Czirjak L. et al.*: EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009, 68, 620–628.

Komentarz

Praca porusza ważny klinicznie aspekt opieki nad chorymi z rozpoznaną twardziną układową (TU). Obecnie, dzięki powszechnie stosowanemu leczeniu immunosupresyjnemu, przeżycie chorych znacznie się wydłużyło i coraz większym problemem klinicznym stały się manifestacje narządowe TU. Wpływają one znacząco na jakość i długość życia chorych. Do najczęściej występujących aktualnie przyczyn zgonu należą śródmiąższowa choroba płuc i nadciśnienie płucne, choć dochodzi do nich jedynie u części chorych. W przedstawionej pracy opisano czterech chorych z rozpoznaną TU, u których doszło do powikłań narządowych zakończonych zgonem, zaś za przyczynę zgonu przyjęto powikłania nadciśnienia płucnego.

Praca odnosi się do aktualnych zaleceń w leczeniu nadciśnienia płucnego wśród chorych z tą jednostką chorobową.

dr n. med. *Marek Wódecki*

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 40–44

MAGDALENA LEWICKA[1], MARTA MAKARA-STUDZIŃSKA[2], MAGDALENA SULIMA[1], ARTUR WDOWIAK[1], GRZEGORZ BAKALCZUK[1], ANNA POLSKA[3], MARZENA STASIAK-KOSARZYCKA[4], HENRYK WIKTOR[1, 4]

ANALIZA POZIOMU DEPRESJI U KOBIET LECZONYCH OPERACYJNIE NA ODDZIALE GINEKOLOGII

LEVEL OF DEPRESSION IN WOMEN UNDERGOING GYNECOLOGIC SURGERY

[1] Zakład Położnictwa, Ginekologii i Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Chodźki 6, 20-093 Lublin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Henryk Wiktor*

[2] Samodzielna Pracownia Zdrowia Psychicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Chodźki 15, 20-093 Lublin
Kierownik: dr hab. n. med. *Marta Makara-Studzińska*

[3] Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego w Lublinie
ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin
Dyrektor: lek. med. *Tomasz Leonkiewicz*

[4] Oddział Ginekologii i Położnictwa z Izbą Przyjęć
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie
ul. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
Ordynator: prof. dr hab. n. med. *Henryk Wiktor*

Summary

Study objective: To determine the level of depression in women during the early post-operative period.

Material and method: 220 women treated surgically for various gynecologic conditions were enrolled. The study was done between day 4–6 after surgery using Beck's Depression Inventory (BDI). The results were analyzed statistically.

Results: It was found that the mean level of depression on the BDI scale in the study group of women was 12.24 ± 8.73. The mean level of depression in patients who underwent surgery using the vaginal route was significantly greater (p = 0.003) than in patients after laparoscopy and patients after laparotomy.

Conclusions: The mean level of depression in the study group approached values found in depression. Patients after surgery using the vaginal route demonstrated higher levels of depression than patients after laparoscopy. Age, education, source of subsistence, and number of children had an impact on the level of depression in the study group. Marital status and place of residence were without effect on the level of depression in the patients.

K e y w o r d s: depression – surgical treatment – gynecology.

Streszczenie

Cel pracy: Określenie poziomu depresji u kobiet we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Materiał i metodyka: Badaniami objęto 220 kobiet leczonych operacyjnie z różnych powodów ginekologicznych. Badania przeprowadzono w okresie 4.–6. doby po operacji przy użyciu Inwentarza Depresji Becka (BDI). Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej.

Wyniki: Badania wykazały, że średni wskaźnik poziomu depresji w skali BDI w badanej grupie kobiet wyniósł 12,24 ± 8,73. Wartość średnia wskaźnika poziomu depresji w grupie pacjentek z wykonaną operacją drogą pochwową była istotnie większa (p = 0,003) niż w grupie z wykonaną

laparoskopią oraz większa niż wśród badanych z wykonaną laparotomią.

Wnioski: Wartość średnia poziomu depresji sytuowała badaną grupę na pograniczu depresji. Badane po wykonanej operacji drogą pochwową charakteryzowały się wyższym poziomem depresji niż pacjentki, u których wykonano laparoskopię. Wiek, wykształcenie, źródło utrzymania i liczba posiadanych dzieci warunkowały poziom depresji w grupie badanych osób. Stan cywilny i miejsce zamieszkania nie warunkowały poziomu depresji w badanej grupie kobiet.

H a s ł a: depresja – leczenie operacyjne – ginekologia.

Wstęp

Operacje ginekologiczne stanowią duże obciążenie dla zdrowia kobiet i zazwyczaj prowadzą do naruszenia dotychczasowego obrazu ciała kobiety oraz mogą łączyć się z brakiem wyrozumiałości kobiety dla własnej ułomności fizycznej spowodowanej leczeniem operacyjnym [1, 2, 3]. Uświadomienie sobie przez pacjentkę konieczności leczenia operacyjnego stanowi zwykle przyczynę zdenerwowania, które pojawia się przed przyjęciem do szpitala i utrzymuje się do momentu operacji oraz przynajmniej 5 dni po operacji [4].

Depresja jest pojęciem szerokim, obejmującym zarówno zmiany nastroju, jak i złożony zespół kliniczny. Może wynikać z czynników „wewnętrznych" (depresja endogenna), przy czym pojęcie „wewnętrzny" jest tu stosowane dość swobodnie i obejmuje zarówno znane przyczyny fizjologiczne, jak i psychiczne zaburzenia procesów myślenia, wyobraźni itp. Termin ten jest używany przez klinicystów, gdy nie ma żadnych widocznych czynników wywołujących depresję. Ponadto depresja może być wynikiem pewnych zdarzeń (depresja reaktywna), które miały miejsce w życiu danej osoby. Termin „depresja" w tym wypadku ma sens kliniczny i oznacza, że reakcja afektywna jest nieodpowiednia w stosunku do samych wydarzeń, co odróżnia depresję od rozpaczy [5].

Beck [6] uważa, że przyczyną depresji mogą być dowolne interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi, biologicznymi, rozwojowymi, osobowościowymi, środowiskowymi oraz poznawczymi. Przebieg depresji, nasilenie jej poszczególnych cech i objawów wykazują dużą różnorodność. U części osób zespół depresyjny może pojawiać się nagle w okresie kilku dni (czasem jednej doby), osiągając znaczne nasilenie i w podobny sposób ustąpić. Częściej jednak objawy narastają stopniowo w okresie kilkunastu dni, a nawet tygodni [5, 7].

Beck do czynników podatności wystąpienia i utrzymania depresji zalicza silne przekonanie o własnej niekompetencji lub poczucie straty oraz przecenianie pewnych zjawisk. Autor stwierdza, że przekonania charakterystyczne dla depresji można podzielić na przekonania o własnej bezradności i o byciu niekochanym. W opinii Becka niektóre rodzaje wcześniejszych doświadczeń kształtują dysfunkcjonalne założenia, które aktywizują się pod wpływem potwierdzających je w późniejszym życiu krytycznych wydarzeń. Uaktywnione dysfunkcjonalne założenia wyzwalają automatyczne myśli negatywne, które z kolei mogą wywołać objawy depresji. Objawy depresyjne (behawioralne, motywacyjne, afektywne, poznawcze, somatyczne) utrwalają natomiast automatyczne myśli negatywne. Beck uważa również, że automatyczne myśli negatywne mogą dotyczyć trzech sfer doświadczeń, które nazwał negatywną triadą poznawczą. Składają się na nią: negatywne myśli o samym sobie, otaczającym świecie oraz własnej przyszłości [6].

Celem pracy było określenie poziomu depresji u kobiet we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Materiał i metody

Badaniami objęto 220 kobiet leczonych operacyjnie z różnych powodów ginekologicznych na Oddziale Ginekologii w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Wojewódzkim im. Jana Bożego w Lublinie. Do badań zakwalifikowano kobiety, u których wcześniej nie stwierdzono zaburzeń psychicznych. Badania przeprowadzono w okresie 4.–6. doby po operacji. Wszystkie kobiety wyraziły dobrowolną zgodę na wypełnianie ankiet po poinformowaniu o wykorzystaniu wyników badań tylko do celów naukowych oraz zapewnieniu o anonimowości.

Badania przeprowadzono przy użyciu Inwentarza Depresji Becka (*Beck depression inventory* – BDI), który pozwala na ocenę nasilenia depresji u osób chorych oraz odróżnienie osób zdrowych od chorych z objawami depresji [8, 9]. Składającą się z 21 pozycji skalę wypełnia pacjent, dokonując wyboru jednego z czterech zdań twierdzących, opisujących samopoczucie. Każdy symptom jest opisany przy użyciu czterech alternatywnych odpowiedzi, które są punktowane w skali 0–3 punktów w zależności od ciężkości stanu. Suma punktów uzyskanych w ocenie poszczególnych symptomów stanowi wartość liczbową tzw. wskaźnika poziomu depresji mieszczącą się w zakresie 0–63 punktów.

W interpretacji wyników badań niniejszej pracy dokonano oceny nasilenia odczuć depresyjnych zależnie od wartości liczbowej wskaźnika nasilenia depresji: 0–9 – brak depresji lub minimalna depresja (*no or minimal*), 10–14 – pogranicze depresji (*on the border of a depression*), 15–20 – słaba depresja (*mild*), 21–30 – depresja w stopniu lekko umiarkowanym (*mild-moderate*), 31–40 – depresja w stopniu umiarkowanie znacznym (*moderate-severe*), 41–63 – depresja w stopniu znacznym (*severe*) [8, 10].

Wiek badanych wahał się w granicach 20–50 lat i powyżej, z czego 44 (20,00%) kobiety były w wieku 20–30 lat, 70 (31,82%) w wieku 31–40, 76 (34,55%) w wieku 41–50 lat, oraz 30 (13,64%) w wieku > 50 lat. Wykształcenie podstawowe/zawodowe posiadały 64 (29,09%) pacjentki, 100 (45,45%) miało wykształcenie średnie oraz 56 (25,45%) legitymowało się wykształceniem wyższym. Wśród badanych 21 (9,55%) kobiet było pannami, 166 (75,45%) mężatkami,

17 (7,73%) było rozwódkami oraz 16 (7,27%) wdowami. 131 (59,55%) kobiet utrzymywało się z pracy zawodowej, 33 (15,00%) było na emeryturze, 21 (9,55%) utrzymywało się z renty, 30 (13,64%) było na utrzymaniu męża i 5 (2,27%) utrzymywało się z zasiłku dla bezrobotnych. W grupie badanych 181 (82,27%) posiadało dzieci, natomiast 39 (17,73%) nie miało dzieci. Analizując rodzaj operacji, stwierdzono, że 142 (64,55%) pacjentki miały wykonaną laparotomię, 51 (23,18%) operacje drogą pochwową, z kolei u 27 (12,27%) wykonano laparoskopię.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ wskazujący na istnienie istotnych statystycznie różnic bądź zależności. Bazę danych i badania statystyczne przeprowadzono w oparciu o oprogramowanie komputerowe Statistica 8.0 (StatSoft, Polska).

Wyniki

Na podstawie badań wykazano, że średni wskaźnik poziomu depresji w skali BDI w badanej grupie kobiet wyniósł 12,24 ± 8,73, (min. – 0; maks. – 47; mediana – 11). Wartość średnia sytuowała badaną grupę na pograniczu depresji.

W tabeli 1 przedstawiono analizę poziomu depresji (BDI) w grupie badanych pacjentek zależnie od czynników socjodemograficznych.

Z przeprowadzonych badan wynika, że średnia wartość wskaźnika poziomu depresji w grupie badanych w wieku > 50 lat wynosiła 13,91 i była istotnie większa ($p = 0,03$) od wynoszącej 9,70 w grupie badanych w wieku 20–30 lat. Z kolei średni wskaźnik poziomu depresji w grupie pacjentek posiadających wykształcenie podstawowe lub zawodowe wynosił 9,74 i był istotnie wyższy ($p = 0,0008$) od wynoszącego 7,69 wśród badanych z wykształceniem wyższym. Natomiast średnia wartość wskaźnika poziomu depresji w grupie pacjentek będących wdowami wynosiła 17,38 i nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy ($p > 0,05$) w porównaniu do badanych będących pannami, mężatkami lub rozwódkami. Nie stwierdzono również istotnie statystycznej zależności ($p > 0,05$) pomiędzy poziomem depresji a miejscem zamieszkania badanych pacjentek. Wartość średnia wskaźnika poziomu depresji w grupie badanych z miasta wynosiła 11,45 i była mniejsza niż w grupie badanych zamieszkujących na wsi (13,47). Z kolei średni wskaźnik poziomu depresji w grupie pacjentek, które pobierały emeryturę lub rentę, wynosił 15,17 i był istotnie wyższy ($p = 0,0003$) od wynoszącego 10,65 w grupie osób pracujących oraz wyższy (13,03) niż wśród pozostających na utrzymaniu męża lub pobierających zasiłek. Średnia wartość wskaźnika poziomu depresji u posiadających dzieci wynosiła 12,60 i była istotnie większa ($p = 0,03$) od wynoszącej 10,56 w grupie bezdzietnych.

W tabeli 2 przedstawiono analizę poziomu depresji (BDI) w grupie badanych pacjentek zależnie od rodzaju operacji.

T a b e l a 1. **Współzależność pomiędzy poziomem depresji a czynnikami socjodemograficznymi**

T a b l e 1. **Correlation between the level of depression and sociodemographic factors**

Wiek / Age	Średnia Mean	SD	Mediana Median
20–30	9,70	9,60	5,00
31–40	12,07	9,67	10,00
41–50	11,61	7,95	9,50
> 50	13,91	8,32	13,00
Analiza statystyczna: H = 9,28; p = 0,03 Statistics: H = 9.28; p = 0.03			
Wykształcenie / Education	Średnia Mean	SD	Mediana Median
Podstawowe/zawodowe Primary/vocational	15,53	9,74	14,50
Średnie / Secondary	11,53	8,01	10,00
Wyższe / University	9,73	7,69	8,00
Analiza statystyczna: H = 14,32; p = 0,0008 Statistics: H = 14.32; p = 0.0008			
Stan cywilny / Marital status	Średnia Mean	SD	Mediana Median
Panna / Unmarried	9,90	9,10	8,00
Mężatka / Married	12,10	8,24	11,00
Rozwiedziona / Divorced	11,59	8,17	11,00
Wdowa / Widow	17,38	12,16	16,50
Analiza statystyczna: H = 6,06; p = 0,11 Statistics: H = 6.06; p = 0.11			
Miejsce zamieszkania Place of residence	Średnia Mean	SD	Mediana Median
Miasto / City	11,45	8,01	9,50
Wieś / Village	13,47	9,67	13,00
Analiza statystyczna: Z = −1,41; p = 0,16 Statistics: Z = −1.41; p = 0.16			
Źródło utrzymania Source of subsistence	Średnia Mean	SD	Mediana Median
Praca / Work	10,65	8,64	8,00
Emerytura/renta Retirement/disability pension	15,57	8,82	14,00
Na utrzymaniu męża/zasiłek Husband's income/social subsidy	13,03	7,49	13,00
Analiza statystyczna: H = 16,42; p = 0,0003* Statistics: H = 16.2; p = 0.0003*			
Dzieci / Children	Średnia Mean	SD	Mediana Median
Tak / Yes	12,60	8,26	12,00
Nie / No	10,56	10,62	8,00
Analiza statystyczna: Z = 2,16; p = 0,03 Statistics: Z = 2.16; p = 0.3			

T a b e l a 2. **Współzależność pomiędzy poziomem depresji a rodzajem operacji**

T a b l e 2. **Correlation between the level of depression and type of surgery**

Rodzaj operacji Type of surgery	Średnia Mean	SD	Mediana Median
Laparoskopia / Laparoscopy	7,19	6,58	6,00
Laparotomia / Laparotomy	12,75	8,26	12,00
Operacja drogą pochwową Vaginal-route surgery	13,49	10,13	12,00
Analiza statystyczna: H = 12,01; p = 0,003 Statistics: H = 12.01; p = 0.003			

Na podstawie badań wykazano, że średnia wartość wskaźnika poziomu depresji w grupie pacjentek, u których wykonano operację drogą pochwową, wynosiła 13,49 i była istotnie większa (p = 0,003) od wynoszącej 7,19 w grupie pacjentek z wykonaną laparoskopią oraz większa niż wśród badanych z wykonaną laparotomią.

Dyskusja

Przebieg depresji, nasilenie jej poszczególnych cech i objawów wykazują dużą różnorodność. Zespół depresyjny może wystąpić nagle w okresie kilku dni (czasem jednej doby), osiągając znaczne nasilenie, i równie podobnie szybko może ustąpić [3].

Jawor i wsp. [11] uważają, że wczesny okres pooperacyjny jest szczególnie trudny dla kobiet i wymaga od specjalistów szczególnej uwagi. Niezapobieżenie w odpowiednim czasie rozwijaniu się zaburzeń depresyjno-lękowych może przyczynić się do ich nasilenia i utrwalenia w okresie późniejszym. *Carr i wsp.* [12] są zdania, że długotrwałe zmaganie się pacjentki z negatywnymi emocjami w okresie przedoperacyjnym może przyczynić się do wystąpienia depresji, szczególnie w 2. i 4. dobie po operacji, głównie wśród bardzo wrażliwych kobiet. W badaniach własnych średnia wartość poziomu depresji sytuowała badaną grupę na pograniczu depresji.

Stępień [13] oraz *Podwińska i wsp.* [14], powołując się na badania innych autorów, podają, że kobiety > 50. r.ż. charakteryzuje wyższy poziom depresji w odniesieniu do kobiet < 50. r.ż. Ponadto wskazują, że tendencja do depresji i silnego reagowania lękiem wiąże się z pogorszeniem wraz z wiekiem zdolności przystosowawczych, ponieważ kobiety starsze częściej bywają samotne. Kobiety młode mieszkające w mieście mają więcej sił witalnych, częściej otaczają je bliscy ludzie, są odważniejsze oraz racjonalniej traktują swoje życie. Analiza badań własnych wykazała, że pacjentki w wieku > 50 lat cechował wyższy poziom depresji niż osoby w wieku 20–30 lat. Stan cywilny nie warunkował poziomu depresji. Natomiast zaobserwowano, że kobiety, które posiadały dzieci, cechował istotnie wyższy poziom depresji niż pacjentki bezdzietne.

Badania przeprowadzone przez *Kjerulffa i wsp.* [15] wykazały, że sposób przeprowadzenia operacji (wycięcie macicy drogą brzuszną lub pochwową) nie ma wpływu na samopoczucie pacjentki. Podobne spostrzeżenia poczynili *Kuppermann i wsp.* [16] oraz *Hawighorst i wsp.* [17]. *Kuppermann i wsp.* [16] przeprowadzili badania w grupie kobiet leczonych metodą histerektomii i w grupie kobiet leczonych zachowawczo z powodu patologicznych krwawień z macicy. Wyniki badań autorów wykazały nieco wyższy poziom zdrowia psychicznego wśród osób leczonych operacyjnie w porównaniu do leczonych zachowawczo. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (p = 0,07). Przeprowadzone badania własne wykazały, że poziom depresji w grupie pacjentek z wykonaną operacją drogą pochwową był istotnie większy (p = 0,003) niż wśród tych, u których wykonano laparoskopię.

Marek i wsp. [18] doniosły, że u kobiet po histerektomii nie należy bagatelizować problemu lęku i depresji. W opinii autorek przed planowanym zabiegiem zasadne jest identyfikowanie pacjentek z istniejącym zwiększonym ryzykiem wystąpienia depresji w okresie pooperacyjnym, co dotyczy np. kobiet, które w przeszłości przebyły depresję. Autorki są zdania, że wdrożenie odpowiedniego postępowania psychoterapeutycznego przed operacją może przyczyniać się do uniknięcia powikłań w okresie pooperacyjnym oraz szybszego powrotu pacjentek do prawidłowego funkcjonowania społecznego. Analizując wyniki badań własnych, należy stwierdzić, że osoby w wieku > 50 lat posiadające wykształcenie podstawowe lub zawodowe, będące na emeryturze lub rencie, powinny być objęte szczególnym postępowaniem psychoprofilaktycznym we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Wnioski

1. Wartość średnia poziomu depresji sytuowała badaną grupę na pograniczu depresji.
2. Wiek, wykształcenie, źródło utrzymania i liczba posiadanych dzieci warunkowały poziom depresji w grupie badanych pacjentek. Badane w wieku > 50 lat posiadające wykształcenie podstawowe lub zawodowe, będące na emeryturze lub rencie oraz posiadające dzieci cechował wyższy poziom depresji niż osoby w wieku 20–30 lat posiadające wykształcenie wyższe, pracujące oraz bezdzietne. Stan cywilny i miejsce zamieszkania nie warunkowały poziomu depresji w badanej grupie kobiet.
3. Badane, u których wykonano operacje drogą pochwową, posiadały wyższy poziom depresji niż pacjentki z wykonaną laparoskopią.

Piśmiennictwo

1. *Flory N., Bissonnette F., Binik Y.M.*: Psychosocial effects of hysterectomy. Literature review. J Psychosom Res. 2005, 59, 117–129.
2. *Ghulam A.T., Kessler M., Bachmann L.M., Haller U., Kessler T.M.*: Patients' satisfaction with the preoperative informed consent procedure: a multicenter questionnaire survey in Switzerland. Mayo Clin Proc. 2006, 81 (3), 307–312.
3. *Pietrzyk A.*: Obraz siebie a seksualne funkcjonowanie w małżeństwie kobiet po histerektomii. Perspektywa pacjentek i perspektywa ich zdrowych mężów. Ginek Onkol. 2006, 4 (3), 160–176.
4. *Putowski L.*: Pacjentka jako partner w postępowaniu lekarskim. In: Postępy w ginekologii i położnictwie. Ed. M. Spaczyński. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Poznań 2006.
5. *Reber A.S., Reber E.S.*: Słownik psychologii. Wyd. Nauk. Scholar, Warszawa 2008.
6. *Weishaar M.E.*: Aaron T. Beck. Gdańskie Wyd. Psychologiczne, Gdańsk 2007.
7. *Pużyński S.*: Choroby afektywne. In: Psychiatria. Podręcznik dla studentów. Ed. A. Bilikiewicz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 323–340.

8. *Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.*: An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961, 4, 53–63.
9. *Beck A.T.*: Depression: clinical, experimental, and theoretical aspects. Harper and Row, New York 1967.
10. *Vandeputte M., de Weerd A.*: Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. Sleep Med. 2003, 4, 343–345.
11. *Jawor M., Dimter A., Marek K., Dudek D., Wojtyś A., Szproch A.*: Zaburzenia depresyjno-lękowe u kobiet po histerektomii – badania własne. Psychiatr Pol. 2001, 35 (5), 771–780.
12. *Carr E., Thomas V., Wilson-Barnet J.*: Patient experiences of anxiety, depression and acute pain after surgery: a longitudinal perspective. Int J Nurs Stud. 2005, 42, 521–530.
13. *Stępień R.B.*: Uwarunkowania społeczno-demograficzne poziomu lęku i depresji u kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi – mastektomii. Probl Pielęg. 2007, 15 (1), 20–25.
14. *Podwińska E., Niemiec A., Bednarski P., Grzela A.*: Próba oceny lęku i depresji u kobiet leczonych chirurgicznie z powodu wola guzkowego obojętnego i nadczynnego. Anest Intens Ter. 2000, (32), 87–90.
15. *Kjerulff K., Rhodes J., Langenberg P., Harvey L.*: Patient satisfaction with results of hysterectomy. Am J Obstet Gynecol. 2000, 183, 6, 1440–1447.
16. *Kuppermann M., Varner R.E., Summitt R.L. Jr., Learman L.A., Ireland C., Vittinghoff E. et al.*: Effect of hysterectomy vs medical treatment on health – related quality of life and sexual functioning. JAMA. 2004, 291, 12, 1447–1455.
17. *Hawighorst S., Schoenefuss G., Fusshoeller C., Franz C., Seufert R., Kelleher D.K. et al.*: The physician – patient relationship before cancer treatment: a prospective longitudinal study. Gynecol Oncol. 2004, 94 (1), 93–97.
18. *Marek K., Dimter A., Jawor M., Dudek D.*: Zaburzenia depresyjno-lękowe u kobiet po histerektomii – przegląd piśmiennictwa. Psychiatr Pol. 2001, 35 (5), 763–769.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 45–48

ELWIRA SZYCHOT, ANDRZEJ BRODKIEWICZ[1], JAROSŁAW PEREGUD-POGORZELSKI[2]

THE RATIONALE BEHIND HYPOFRACTIONATED HIGH-DOSE INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER: SHORT REVIEW

ZASADNOŚĆ HIPOFRAKCYJNEJ RADIOTERAPII DUŻEJ DAWKI Z MODULOWANĄ INTENSYWNOŚCIĄ U PACJENTÓW Z RAKIEM STERCZA – KRÓTKI PRZEGLĄD

Paediatric Department, Royal Berkshire NHS Foundation Trust.
London Road, Reading RG1 5AN. UK

[1] Oddział Kliniczny Pediatrii, Nefrologii ze Stacji Dializ i Leczenia Ostrych Zatruć Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Św. Wojciecha 7, 70-410 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Andrzej Brodkiewicz*

[2] Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Tomasz Urasiński*

Streszczenie

Zwiększające się możliwości technicze spowodowały wzrost zaintesowania napromienianiem hipofrakcyjnym w leczeniu raka prostaty. Radiobiologia komórek nowotworowych raka prostaty pozwala na znaczną eskalację dawki użytego promieniowania.

Celem pracy było podkreślenie zwiększonej skuteczności terapii antynowotworowej przy zastosowaniu napromieniania hipofrakcyjnego.

H a s ł a: radioterapia – frakcjonowana radioterapia – nowotwór – prostata.

Summary

The use of improved technology has fostered increasing interest in hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. There also is convincing evidence that an unusual aspect of prostate cancer radiobiology allow a different approach to dose escalation that is radiobiological in nature.

The aim of this paper is to explain the rationale behind hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy in patients with localized prostate cancer.

K e y w o r d s: radiation – hypofractionation – cancer – prostate.

Hypofractionation *

Hypofractionation, the delivery of radiation therapy with a dose per fraction > 2.0 Gy, was introduced in radiotherapy treatment in many oncological centres all over the world in the period between 1939 to the 1970's. However, clinical studies conducted in the 70's and 80's revealed that these schedules were often associated with excessive late toxicity compared to standard fractionation schedules and as the result hypofractionation was abandoned in most centres. This negative experience grossly resulted from the over-estimation of tolerance doses in hypofractionated schedules arising from Ellis NSD formula [1].

Based on the improved physical dose distribution achievable with intensity modulated radiation therapy (IMRT),

* Translated by / Tłumaczenie *Elwira Szychot*

there now is convincing evidence that biochemical control is improved with higher cumulative doses of radiation to the prostate. There is also a biological rationale for hypofractionation due to an unusual prostate tumour radiobiology that relates to prostate cancer's high sensitivity to large fractions of radiation [2, 3].

Conventional fractionation schemes employ fraction sizes of 1.8–2.0 Gy based on the hypothesis that tumours typically are less responsive to fraction size (have higher α/β ratio) than are late-responding normal tissues (lower α/β ratio). The α/β ratio is a measure of fractionation response. A low α/β ratio is compatible with a greater capacity for repair between fractions, with an associated greater relative sparing with small fraction sizes, than for tumours with their typically higher α/β ratios. In those cases an improved therapeutic ratio is obtained with multiple small fractions for most types of tumours. For acutely responding tissues that express their damage within a period of days to weeks after irradiation, the α/β ratio values are in the range between 7–20 Gy, while for late responding tissues that express their damage months to years after irradiation, α/β ratios vary from 0.5 to 6 Gy [4, 5, 6]. Effective cell cycle time is often associated with fractionation response, with slowly proliferating normal tissues and some slowly proliferating tumours that display stronger fraction size responses (low α/β ratios). The reason for this difference might be explained by a hypothesis that the net α/β ratio of a cell population is determined by its age distribution. Hence, slowly proliferating tissues with a high preponderance of cells in G_0 will have a lower overall α/β ratio (and therefore higher relative sensitivity to large fractional doses) than proliferating tissues containing a significant proportion of cells in G_2/M [7].

Analyses and reviews of clinical tumour response data revealed that prostate cancers have a higher sensitivity to fraction size, reflected in a low α/β ratio, than do late responding organs at risk such as the rectum or bladder [8, 9]. *Brenner et al*. conducted a study in which patients with prostate cancer were treated with a standard external beam course of treatment followed by high dose rate temporary implant boost doses which were escalated by decreasing fraction number from 3 to 2 and by increasing fraction size from 5.5 to 10.5 Gy [8]. Patients were grouped according to prognostic factors and biochemical control was formed versus equivalent dose as calculated via a linear quadratic model. The authors observed higher biochemical control rates with escalation of hypofractination, consistent with an α/β ratio of 1.2. The advantage of this study was comparing several high dose rate brachytherapy schedules that differed only in the radiation fraction size [8].

Favouring the use of hypofractionation in prostate cancers can be illustrated through the linear quadratic equation that calculates the biologically effective dose (BED) for a given total dose (D), dose per fraction (d) and α/β ratio:

$$BED = D\left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right]$$

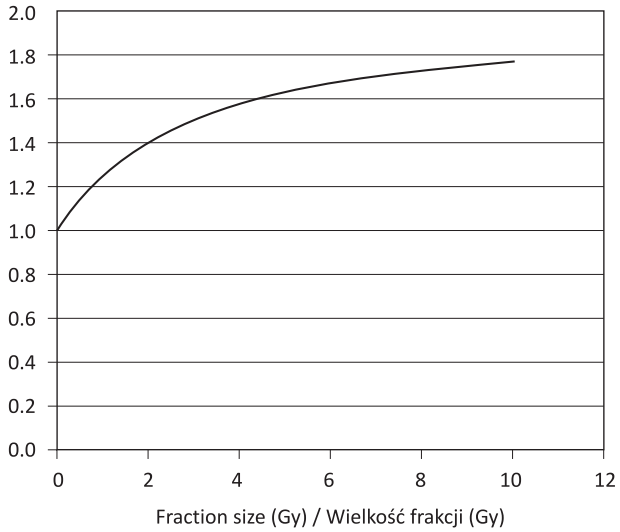


Fig. 1. The ratio of biologically effective dose for prostate tumor (α/β = 1.5) to normal tissue late effects (α/β = 3)

Ryc. 1. Stosunek biologicznie skutecznej dawki dla raka stercza (α/β = 1,5) do późnych skutków w zdrowych tkankach (α/β = 3). Parametr przedstawiono jako funkcję wielkości frakcji

A low α/β ratio for tumour (less than for late responding normal tissue) predicts an improved therapeutic ratio with hypofractionation. If the ratio of biologically effective dose at an α/β ratio of 3 for late tissue toxicity versus 1.5 for tumour is considered as a form of therapeutic ratio, in this situation the ratio, readily calculated using the linear quadratic equation, increases significantly with fraction size (fig. 1) [10].

While the relationship is mathematically independent of total dose, the total dose needs to be accordingly limited to prevent excessive toxicities. Furthermore, if α/β ratios for prostate cancer and late normal tissue damage were equal, there would be no advantage or loss in predicted therapeutic gain from hypofractionation.

Hypofractionation in a clinical setting

Dose-per-fraction escalation schedules, as calculated using the linear quadratic equation, predict increase in tumour control while maintaining a constant, biologically effective Gy3 dose for late responding normal tissue (fig. 2). This type of hypofractionation design exploits the hypothesised radiobiological advantages discussed above. Biochemical freedom from disease (bNED) are estimated by calculating the equivalent doses if delivered in 2 Gy fractions (α/β = 1.5) and determining the corresponding bNED values from the biochemical control versus dose data derived from *Fowler et al.* [11]. Total dose delivered decreases with increasing hypofractionation in order to maintain constant late effects [10]. An α/β ratio for prostate cancer lower than that for normal tissues provides the basis for improving tumour control without increasing late effect risk. If normal tissue and tumour α/β ratios were equal, tumour control would not improve with hypofractionation. However

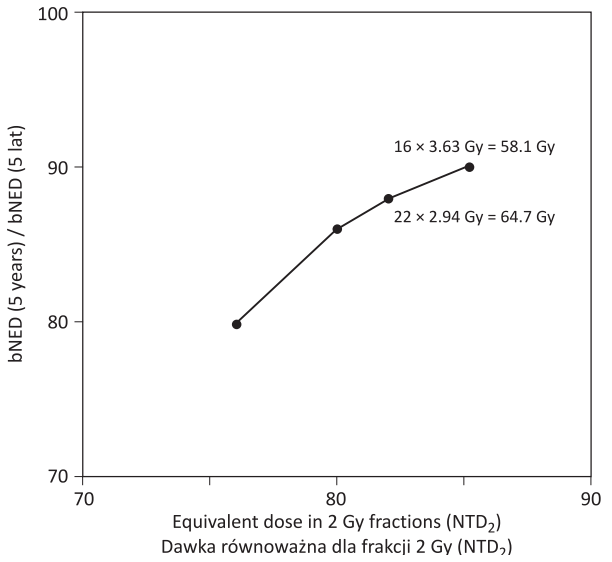


Fig. 2. Dose-per-fraction escalation regimens predicted to increase tumour control while maintaining constant late normal tissue toxicity

Ryc. 2. Zwiększenie dawki radioterapii na frakcje skuteczne w leczeniu guza przy jednoczesnym zapewnieniu niezmiennego wpływu toksycznego na zdrowe tkanki

the cost and convenience benefit of delivering fewer fractions would remain.

Incomplete repair

The linear quadratic equation concludes that adequate time is allowed between fractions for complete repair of sublethal damage to take place after each dose. The full repair interval is at least 6 hours. The repair of damage caused by one radiation dose may not be completed before the next fraction is given if the interfraction interval is reduced below 6 hours. In these circumstances interaction between residual unrepaired damage from one fraction and the damage from the next fraction occurs. The influence of incomplete repair is determined by the repair halftime ($T_{1/2}$) in the tissue. This is the time required between fractions or during low dose-rate treatment, for half the maximum possible repair to take place. Corrections are required for the consequent loss of tolerance as an incomplete repair reduce the isoeffective dose. The corrections can be achieved by the use of the incomplete repair model that was introduced by *Thames* in 1985 [4, 12]. In this model, the amount of unrepaired damage is expressed by a function H_m that depends on the number of equally spaced fractions (*m*), the time interval between them and the repair halftime. For the purpose of calculations the extra H_m *term is added to the basic* EQD_2 formula:

$$EQD_2 = D\,[d(1 + Hm) + (\alpha/\beta)]/2 + (\alpha/\beta)$$

D is the total dose, *d* the dose per fraction, *m* is the number of fractions per day if repair from one day to the next is assumed to be completed [4].

Time factor

An increase in overall duration of fractionated radiotherapy usually causes greater repopulation of the irradiated tissues, both in the tumour and in early-reacting normal tissues. The time factor in radiotherapy is noticed to be more complex than had previously been assumed. For example, *Denekamp* reported in 1973 that the extra dose needed to counteract proliferation in mouse does not become meaningful until about 2 weeks after the start of daily fractionation [13]. In this situation, the time factor in the old Ellis NSD formula gives a wrong picture as it predicts a large amount of sparing if the overall time was increased from 1 to 12 days. The false time factors also underestimate the dose required to compensate for planned or unplanned gaps in treatment. The use of the linear quadratic equation model in clinical practice with no time factor at all seems to be ideal strategy for late-reacting tissues as any extra dose needed to counteract proliferation does not become meaningful until beyond the overall time of treatment, even up to 6 weeks. However for early reactions (and for tumour response) a correction for overall treatment time should be taken into consideration [4].

Concluding remarks

Specialized radiation therapy that delivers a high dose of radiation directly to the tumor may kill more tumor cells and cause less damage to normal tissue. The outcomes of several hypofractination trials support the hypothesis that the α/β ratio for prostate cancer is low and that future treatment schedules are expected to emerge, based on the further trials such as randomized phase III trial CHHIP that is studying the side effects of different schedules of intensity-modulated radiation therapy and compares how well they work in treating patients with localized prostate cancer.

References

1. *Ellis F.*: Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. Clin Radiol. 1969, 20 (1), 1–7.
2. *Duchesne G.M., Peters L.J.*: What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999, 1, 44 (4), 747–748.
3. *Brenner D.J., Hall E.J.*: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999, 43 (5), 1095–1101.
4. *Joiner M., Van der Kogel A.*: Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Basic Clinical Radiobiology: 4th edition. Ed. A. Hodder. London 2009, 102–119.
5. *Haustermans K.M., Hofland I., Van Poppel H., Oyen R., Van de Voorde W., Begg A.C. et al.*: Cell kinetic measurements in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997, 15, 37 (5), 1067–1070.
6. *Pollack A., Zagars G.K., Kavadi V.S.*: Prostate specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. Cancer. 1994, 5, 74 (2), 670–678.

7. *Thames H.D. Jr., Withers H.R., Peters L.J., Fletcher G.H.*: Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982, 8 (2), 219–226.
8. *Brenner D.J., Martinez A.A., Edmundson G.K., Mitchell C., Thames H.D., Armour E.P.*: Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002, 1, 52 (1), 6–13.
9. *Duchesne G.M., Peters L.J.*: What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999, 1, 44 (4), 747–748.
10. *Ritter M.*: Rationale, conduct, and outcome using hypofractionated radiotherapy in prostate cancer. Semin Radiat Oncol. 2008, 18 (4), 249–256.
11. *Fowler J.F., Ritter M.A., Chappell R.J., Brenner D.J.*: What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003, 15, 56 (4), 1093–1104.
12. *Thames H.D.*: An "incomplete-repair" model for survival after fractionated and continuous irradiations. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med. 1985, 47 (3), 319–339.
13. *Denekamp J.*: Changes in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin. Br J Radiol. 1973, 46 (545), 381–387.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 49–54

MARIA H. LISTEWNIK, JAROSŁAW PEREGUD-POGORZELSKI[1], BOŻENA BIRKENFELD, MONIKA MATACZ[1], PIOTR ZORGA, ELWIRA SZYCHOT[1], HANNA PIWOWARSKA-BILSKA, ANDRZEJ BRODKIEWICZ[1]

DYNAMIC RENAL SCINTIGRAPHY WITH ^{99m}Tc-DTPA FOR THE ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION AFTER THERAPY OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN

SCYNTYGRAFIA DYNAMICZNA Z ZASTOSOWANIEM ^{99m}Tc-DTPA DLA OCENY CZYNNOŚCI NEREK U DZIECI PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA OSTREJ BIAŁACZKI LIMFATYCZNEJ

Zakład Medycyny Nuklearnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Bożena Birkenfeld*

[1]Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Tomasz Urasiński*

Streszczenie

Wstęp: Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) i jej leczenie mogą uszkadzać czynność nerek.

Celem pracy była analiza czynności nerek u dzieci po zakończeniu leczenia ALL w scyntygrafii dynamicznej z ^{99m}Tc-DTPA (kwas dwuetylenotriaminopięciooctowy znakowany ^{99m}Tc) z zastosowaniem protokołu własnego.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 48 chorych w wieku 79–275 miesięcy, będących w pełnej remisji (średnio 51 miesięcy) ALL, leczonych zgodnie z wytycznymi grupy Berlin Frankfurt Münster (BFM) protokołem BFM 86 i BFM 90 u odpowiednio 36 (75%) i 12 (25%) pacjentów po zakończeniu leczenia. U 10 (21%) dzieci czas obserwacji nie przekraczał 12 miesięcy (grupa I), przez 12–60 miesięcy było obserwowanych 21 (44%) pacjentów (grupa II), a przez więcej niż 60 miesięcy obserwowanych było 17 (35%) dzieci (grupa III).

U wszystkich pacjentów wykonano scyntygrafię dynamiczną nerek za pomocą ^{99m}Tc-DTPA z oceną przesączania kłębkowego (GFR) metodą Gatesa i z testem diuretycznym w 18. minucie od rozpoczęcia badania.

Wyniki: Przesączanie kłębuszkowe poniżej 80 mL/min/1,73 m^2 ($p < 0.002$) stwierdzono u 3 (25%) dzieci leczonych protokołem BFM 86 po zakończeniu 5-letniej obserwacji. U pozostałych 45 (94%) pacjentów GFR przekraczał 80 mL/min/1,73 m^2. U 8 (17%) pacjentów zarejestrowano krzywe o typie kumulacyjnym, ale bez zaburzeń odpływu. Zaburzenie to zostało zinterpretowane jako uropatia bez zaburzeń odpływu moczu.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy zaburzeniem odpływu w scyntygrafii dynamicznej a stosowanym protokołem terapeutycznym, ani przynależnością do poszczególnych grup ryzyka.

Wnioski: 1. U dzieci po zakończeniu leczenia ALL nie stwierdzono klinicznie istotnego uszkodzenia nerek. 2. Badanie scyntygraficzne może być użytecznym i nieinwazyjnym narzędziem do oceny czynności nerek w grupie osób z czynnikiem ryzyka w postaci przebytego, potencjalnie nefrotoksycznego leczenia przeciwnowotworowego.

H a s ł a: ostra białaczka limfoblastyczna – chemioterapia – nefrotoksyczność – scyntygrafia nerek dzieci – wyniki odległe.

Summary

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) and its treatment may lead to impairment of kidney function.

The aim of the present study was to evaluate kidney function in children after treatment of ALL. We used our ^{99m}Tc-DTPA (diethylene triamine pentaacetic acid labeled with ^{99m}Tc) dynamic scintigraphy protocol.

Material and methods: The study group consisted of 48 ALL patients, aged 79–275 months, in complete remission (mean duration 51 months). Treatment was according to the guidelines of the Berlin Frankfurt Münster (BFM) BFM 86 and BFM 90 protocols in 36 (75%) and 12 (25%) children, respectively. Follow-up after treatment was up to 12 months in 10 (21%) children (group I), 12–60 months in 21 (44%) children (group II), and more than 60 months in 17 (35%) children (group III).

^{99m}Tc-DTPA dynamic renal scintigraphy was done in all patients. The glomerular filtration rate (GFR) was determined according to Gates and the diuretic test was done after 18 minutes of the examination.

Results: The glomerular filtration rate at the end of the 5-year follow-up was less than 80 mL/min/1.73 m^2 ($p < 0.002$) in 3 (25%) children treated with the BFM 86 protocol. In the remaining 45 (94%) patients, GFR exceeded 80 mL/min/1.73 m^2. Normal renogram curves were obtained in 40 (83%) patients. Eight (17%) children had cumulative curves with normal clearance. This finding was interpreted as non-obstructive uropathy.

There was no statistical correlation between outflow disorders seen during dynamic scintigraphy, type of chemotherapy protocol, and assignment to risks group.

Conclusions: 1. There was no clinically significant kidney function impairment in children after treatment of ALL. 2. Dynamic renal scintigraphy can be a valuable and non-invasive method for the assessment of kidney function in patients with a risk factor in the form of previous potentially nephrotoxic antitumor treatment.

K e y w o r d s: acute lymphoblastic leukemia – chemotherapy – nephrotoxicity – renal scintigraphy in children – distant results.

Introduction

In children aged 0–14 years the most common malignancy is acute lymphoblastic leukemia (ALL) with its peak incidence at 3–7 years of age. Over the last thirty years, the majority of ALL cases are curable, with 5-year survival rates approaching 80% [1]. The growing population of cancer survivors will need screening instruments to help identify and manage late side-effects of cancer and its treatment. The main treatment option is intensive chemotherapy.

The kidney is one of the crucial organs that may be affected by both ALL and the chemotherapy agents used for treatment. The most common nephrotoxic cytostatic agents used for ALL treatment are methotrexate (MTX), cyclophosphamide and ifosfamide. Renal disorders after L-asparaginase, cytosine arabinoside, and less frequently, vincristine and rubidomycin, have also been reported [2, 3, 4, 5]. Biochemical tests assessing renal function combined with imaging techniques can be used for the screening of potential renal disorders.

Dynamic renal scintigraphy may be performed with tracers relying on tubular extraction or tracers dependent on glomerular filtration, such as 99mTc-DTPA. Direct assessment of glomerular filtration rate (GFR) by inulin or by radioactive traces is considered as a reference method, but they are labor intensive, time consuming and invasive [6]. Clinicians in our center are highly interested in renal scintigraphy, diuretic tests and the value of estimated GFR. For a department of nuclear medicine the best option might be to achieve all the data during one session. It would be time--efficient, friendly to the patient and would provide a reduced workload for the staff. The simplicity of the *Gates* method, its cost-effectiveness and relative repetitiveness of results in an individual "case to case" study convinced us to implement the modified protocol into routine practice [7].

It is known that MTX may cause toxicity to renal tubules either directly or indirectly by the mechanism of precipitation in the renal tubules [5, 8, 9]. More than 90% of MTX is eliminated by renal clearance; its elimination time is correlated with GFR [5, 10]. Critical determinants of MTX cytotoxicity are not only drug concentration but also duration of exposure, which varies according to the applied treatment protocol [9, 11].

The risk of renal damage in ALL survivors seems to be high, hence justifying the use of diagnostic modalities to establish whether these children have any abnormalities in renal functions [1, 4, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Material and methods

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Pomeranian Medical University (project number: 22.03.2004 BN-001/69/04). Informed consent was obtained from the patients and/or parents before enrolment.

In total, 48 children [29 boys (60%) and 19 girls (40%); mean age 159 months, range 79–275 months, SD 49 months] were investigated for kidney disorder at an average of 51 months (range 1–153 months, SD 40 months), after the end of successful treatment for ALL (in eight children the observation time was < 12 months). The group of children was diagnosed and treated between 1989 and 2001. Acute lymphoblastic leukemia was diagnosed in these children at an average age of 68 months (range 17–221 months, SD 42 months). Immunophenotype of ALL was established in 46 children: 34 (71%) had B-cell immunotype and 12 (25%) had T-cell immunotype. At diagnosis renal function tests were performed: urinalysis, and serum creatinine, urea and electrolytes. Additionally ambulatory blood pressure measurement and mean arterial pressure referred to the growth card were performed in all patients at follow-up.

Treatment was given according to recommended protocols and risk groups, in a duration range 29–35 months [9, 10]. At diagnosis, patients were classified into three risk groups according to the Berlin, Frankfurt, Münster (BFM) criteria. There were 14 (29%) children in the standard risk group, 28 (58%) children in the moderate and 6 (13%) children in the high risk groups respectively. According to the BFM 86 and BFM 90 protocols 12 children (25%) and 36 children (75%) were treated respectively.

The patients, who were treated according to the BFM 86 protocol, received 1.0 g/m^2 MTX intravenously, over 36 hours, in four sessions every fourteen days. During supportive therapy they received 0.02 g/m^2 MTX weekly over the period of 30 months and up to ten 0.006–0.012 g MTX intrathecal injections depending on their age. The total MTX dose for the patient calculated by square meter was 6.654–6.71 g. An intravenous dose of cyclophosphamide at 1 g/m^2 was given over three sessions.

The patients, who were treated according to the BFM 90 protocol, received 5.0 g/m^2 MTX intravenously, over 24 hours, in four sessions every fourteen days. During supportive therapy they received 0.02 g/m^2 weekly over the period of 30 months and up to ten 0.006–0.012 g intrathecal injections depending on their age. The total MTX dose for the patient calculated by square meter was 22.65–22.71 g. An intravenous dose of cyclophosphamide at 1 g/m^2 was given over three sessions.

Additionally, patients were treated with cytosine arabinoside, prednisolone and 6-mercaptopurine, aminoglycoside antibiotics, amphotericin B, vancomycin and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

There were variable time lags between the end of treatment and follow-up. For patients treated according to the BFM 86 protocol the elapsed time was in all longer than 90 months, whereas in patients treated with the BFM 90 protocol the longest observation time was 51 months.

In 10 (21%) children follow-up was performed up to 12 months after the end of the treatment (group I), in 21 (44%) children 12–60 month after (group II) and in 17 (35%) children more than 60 months (group III).

The dynamic scintigraphy was performed after a bolus injection of 80–140 MBq (3 to 5 MBq/ kg body weight) of ^{99m}Tc–DTPA. The diuretic agent (furosemide) was additionally injected in the 18th minute of the examination (1 to 2 mg/kg body weight). In the angiogram phase (2 seconds/one frame) 30 images were obtained. In the cortical and wash-out phase 75 images (20 seconds/one frame) were recorded in 64 × 64 pixels matrix. Regions of interest were positioned in the aortic region, both kidneys and the background region. The analysis of the studies was performed with the renal package GVS-NT developed by Compart Medical System. The computer analysis of the study included attenuation correction based on measurement of the kidneys' depth obtained from the abdominal ultrasound examination in the prone position. Glomerular filtration rate was calculated according to the Gates method [7]. Glomerular filtration rate within the range 80–120 mL/ min/1.73 m^2 body surface area was regarded as normal. Diuretic drugs were withdrawn 48 hours before the study. Angiotensin-converting enzyme inhibitors were withdrawn at least 24 hours before the study. One head gamma camera (Dyna Pro 4/15 Picker) linked with low energy, high-resolution collimator (LEHR) was used.

At follow-up, a full history was collected of any kidney disorders during the treatment and observation periods. All patients were interrogated on the history of previous renal diseases or hypertension within their immediate families. All children had had performed urinalysis, and serum creatinine, urea and electrolytes, 24-hour proteinuria and urinary albumin concentration measurement.

Statistical methods

Statistical analysis was carried out with Statistica 6.0 and Stata 5.0. All variables were analyzed with the Kolmogorov-Smirnov test to determine normal distribution within the groups. The results were reported as mean ± standard deviation, median, minimum and maximum value. Results were given by probability and odds ratio (OR) with 95% confidence intervals. P values less than 0.05 were considered to be statistically significant. $0.05 < p < 0.10$ were considered to be the threshold of statistical importance.

Results

At the diagnosis of ALL only two children (4.16%) had elevated urea serum (44.7 mg/dL and 50.2 mg/dL) and creatinine serum (1.29 mg/dL and 2.28 mg/dL). No other pathological findings concerning renal function were found before ALL treatment.

In all children creatinine serum (aver. 0.7 mg/dL, range 0.52–1.05, SD 0.1 mg/dL) and urea serum (aver. 27.5 mg/dL, range 14.2–43.1 mg/dL, SD 6,5 mg/dL) were normal after completing ALL treatment. There was evidence of hypertension and urinary tract infection (UTI) within the immediate families in 5 (10%) and 6 (13%) children respectively. Twelve children (25%) had a well-documented history of UTI.

Glomerular filtration rate values ranged between 54 and 177 mL/min/1.73 m^2 body surface (av. 119 ml/min/1.73 m^2; SD 29 mL/min/1.73 m^2). Three (6%) children had GFR values reduced below 80 mL/min/1.73 m^2. In the remaining 45 (94%) patients GFR exceeded 80 mL/min/1.73 m^2. Normal renogram curves were obtained in 40 (83%) patients. Eight (17%) children had cumulative curves with clearance at the end of the study after administration of the diuretic agent. It was interpreted as non-obstructive uropathy.

None of the 36 (100%) patients treated with the BFM 90 protocol had reduced GFR values. In 3 of 12 (25%) children treated according to the BFM 86 protocol, GFR values were decreased ($p < 0.002$) – Fig. 1.

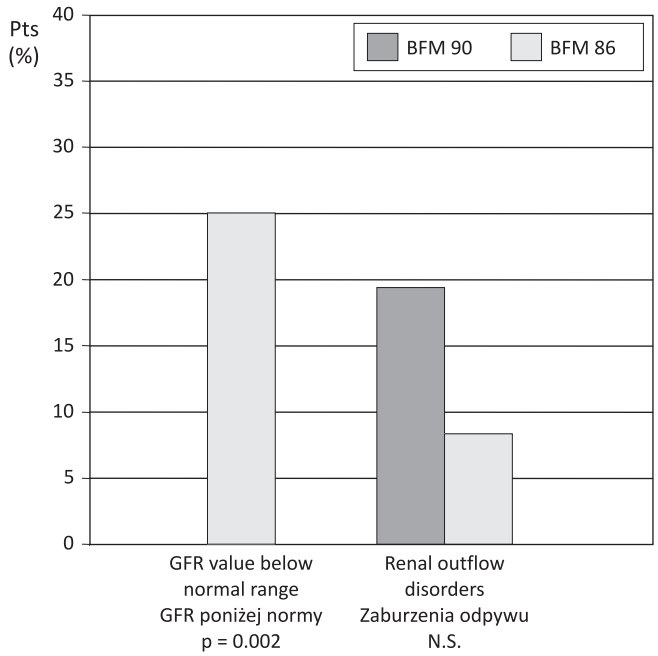


Fig. 1. Results of chemotherapy protocol vs. results of renal scintigraphy

Ryc. 1. Stosowany protokół terapeutyczny a wyniki badań radioizotopowych

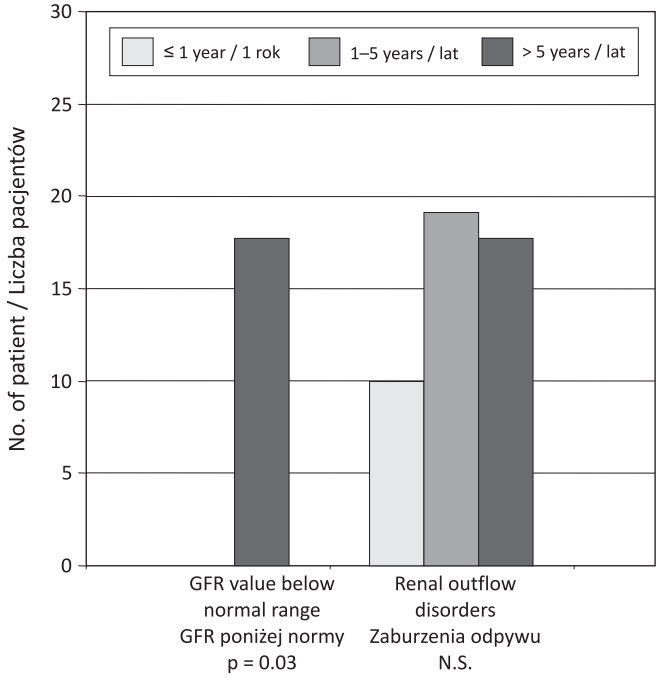


Fig. 2. Time from chemotherapy vs. results of renal scintigraphy

Fig. 2. Czas, jaki upłynął od zakończenia leczenia do chwili wykonania oznaczeń a wynik badania radioizotopowego

All abnormal GFR results were seen in 3 (18%) patients in group III (after 60 months follow-up – Fig. 2).

There was no statistical correlation between outflow disorders in dynamic scintigraphy and decreased renal function with the type of chemotherapy protocol used and risk group of the patient.

None of the patients were found to have outflow abnormalities in dynamic scintigraphy. Patients treated according to the BFM 86 protocol had statistically increased risks of reduced GFR values in dynamic scintigraphy (p = 0.013) – Tab. 1.

T a b l e 1. **Relative risk of abnormal parameters in dynamic renal scintigraphy with regard to treatment protocol**

T a b e l a 1. **Względne ryzyko występowania nieprawidłowości w zakresie badanych parametrów w zależności od stosowanego programu leczenia**

Risk factor – BFM 86 protocol Czynnik ryzyka – stosowany protokół BFM 86		
Dependent variable Zmienna zależna	Odds ratio* (95% CI)	p
GFR below the normal range GFR poniżej normy	18.68 (2.76–423.00)	0.013
Outflow disturbances Zaburzenia odpływu	0.28 (0.03–2.87)	0.285

* OR (odds ratio) was calculated after adjustment for sex and age, 95% CI – 95% confidence interval / OR (względne ryzyko) liczono przy kontrolowaniu płci i wieku wraz z 95% przedziałem ufności (CI)
GFR – glomerular filtration rate / przesączanie kłębuszkowe; p – level of significance / poziom istotności statystycznej

There was no statistical correlation between immunophenotype of ALL, outflow disorders in dynamic scintigraphy, decreased renal function as well as sex and biochemical findings concerning renal function.

All patients with decreased GFR values had normal blood pressure.

Discussion

The prolonged life expectancy after ALL treatment poses the question of side effects relative to the treatment and the disease itself, particularly in relation to some organs. Pediatric cancer survivors have a nearly ninefold relative risk (RR av. 8.9 range 2.2–36.6, 95% CI) of renal failure or dialysis as compared with healthy siblings [20]. The kidney is one of the organs frequently adversely affected by chemotherapy [1, 19, 21].

Serum creatinine concentration, which is most often used as the basic parameter of renal function, is highly dependent on age, gender, muscle mass (note changes in body composition in pediatrics), nutrition, and treatment (among others chronic glucocorticoid therapy). In moderate renal insufficiency tubular secretion of creatinine may account for up to 60% of total creatinine excretion. Creatinine turnover is also affected by changes in tubular function (not only dependent on changes in GFR) [22]. Therefore, there is a need to find simple and reliable methods to assess glomerular function that can be used as screening tools.

Radionuclide examination is a source of valuable information about the morphological and functional status of the kidneys. A great many publications point towards the usefulness of such examinations in clinical practice, clarity of results for the clinicians, who refer patients, ease of performance, repeatable results and safety for the patients [2, 6, 8, 23, 24].

Standard renal scintigraphy and diuretic renal scintigraphy with ^{99m}Tc-DTPA is performed to assess extraction of a trace from the blood and excretion from the kidney. The measurement of GFR is based on exogenous (^{51}Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, iothalamate, ioheksol) and endogenous markers of filtration (creatinine, cystanin C) and is achieved by several blood samples [6, 25, 26]. In the presented study, the Gates method for GFR estimation was applied. It assumes an assessment of the estimated value of GFR based on the differences in the activity within the syringe before the acquisition and after completing the study. In order to optimise the data exact kidney depths were additionally calculated during the abdominal ultrasonography examination.

Three (6%) children had GFR values reduced below 80 mL/min/1.73 m^2. They were recruited from the group of 17 (18%) patients observed longer than the 5 years follow-up and treated with BFM 86 protocol. Compared with the published data the percentage of affected children is low. *Hovi et al.* found GFR values below 85 mL/min/1.73 m^2 in 6 of 60 patients and below 100 mL/min/1.73 m^2 in 19 of 60 patients with ALL [17]. *Kopecna* also observed a decrease in GFR values simultaneously with an increased creatinine level in blood serum among 5 of 36 the children with ALL [27]. None of the examined patients fulfilled the criteria for chronic renal failure. *Yetgin et al.* showed decreased GFR values calculated on the basis of twenty-four hour urine collection according to the *Schwartz et al.* formula. In the material presented by *Yetgin et al.*, 33% (9 of 27) of children had abnormal curves [13, 26].

In the study published by *Kakihara et al.* the reduced GFR values were seen in four of thirty patients treated due to different tumors, including ALL [28]. *Günel et al.* also described abnormal curves in children currently treated with cisplatinum with the use of ^{99m}Tc- MAG-3 [29]. *Kaya et al.*, who performed examinations of children with ALL using ^{99m}Tc-MAG-3 showed normal renal function and normal renogram curves five years after the end of treatment [24].

Caglar et al. who compared baseline to post-therapy curves, measured time to peak activity and time of reaching half of the maximum activity ($T_{1/2}$). Prolonged excretion time was observed in patients with clinical or scintigraphic evidence of tubular toxicity but the difference did not reach a statistically significant level [30].

In the presented study, the influence of a chosen chemotherapy protocol on the renal function was investigated after completing anti-leukemia treatment [31, 32]. It was proved that decreased GFR values and occurrence of renal scars were observed statistically significantly more often in patients treated with the BFM 86 protocol ($p = 0.002$).

It seems likely that the prolonged duration of infusion of MTX in BFM 86 treatment might have changed the pharmacokinetics of the drug and therefore has an effect of more frequent occurrence of renal function abnormalities. *Yetgin et al.* with a follow-up of median duration 35 months (range 18–96 months) investigated the toxic effects of chemotherapy in relation to renal scintigraphy and protocol type. The authors confirmed the possibility of renal damage in ALL patients subjected to loaded, long term MTX treatment at frequent intervals. They compared the outcomes of renal function examinations of patients treated with different protocols (St. Jude Total XI and Total XIII). The author showed an occurrence of renal abnormalities in radionuclide renal examinations in patients treated with frequent application of MTX. They suggest the need for follow-up in pediatric cancer survivors and postulate the renal scanning as a valuable method to detect renal damage in addition to biochemical tests. In their opinion in the case of pathological findings, renal scan examinations should be performed. Furthermore, it would be more effective to examine the patients also at the time of diagnosis [13]. There are only a small number of follow-up reports concerning long-term renal function after high dose MTX therapy [18, 28, 33].

The lack of dynamic scintigraphy before commencing this study is the first drawback of the work. The second drawback is the measurement of GFR in the simplified dynamic scintigraphy protocol [6, 25]. However, the protocol has some distinctive advantages. It is time-efficient, allows the performance of the diuretic test in one session, cheap, not traumatic for children and GFR results are repetitive when the results from the same patient are compared. It has been used for many years with good clinical feedback in our institution.

Patients with a positive outcome after ALL treatment are a challenge for medical care. General practitioners and oncologists are increasingly providing long-term care for these survivors in their adult life. It may be useful for both patients and their doctors to bear in mind that renal scintigraphy is an effective method for renal function assessment in late survivors of acute lymphoblastic leukemia

Conclusions

1. There are no clinically significant kidney impairments seen in children after ALL.
2. Dynamic renal scintigraphy can be a valuable and noninvasive method for visualization of kidney function abnormalities in patients with a risk of potentially nephrotoxic treatment in their history.

References

1. *Bhatia S.*: Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. Blood Cells Mol Dis. 2003, 31 (1), 84–92.
2. *Kintzel P.E.*: Anticancer drug-induced kidney disorders. Drug Safety. 2001, 24 (1), 19–38.
3. *Koch Nogueira P.C., Hadj-Aissa A., Schell M., Dubourg L., Brunat-Mentigny M., Cochat P.*: Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. Pediatr Nephrol. 1998, 12 (7), 572–575.
4. *Krawczuk-Rybak M., Kuźmicz M., Wysocka J.*: Renal function during and after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children. Pediatr Nephrol. 2005, 20 (6), 782–785.

5. *Gronroos M.H., Jahnukainen T., Mottonen M., Perkkio M., Irjala K., Salmi T.T.*: Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. Pediatr Blood Cancer. 2008, 51 (4), 535–539.
6. *Piepsz A., Colarinha P., Gordon I., Hahn K., Olivier P., Sixt R. et al.*: Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. Eur J Nucl Med. 2001, 28 (3), BP31–BP6.
7. *Gates G.F.*: Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of 99mTc-DTPA (stannous). AJR Am J Roentgenol. 1982, 138 (3), 565–570.
8. *Perazella M.A.*: Crystal-induced acute renal failure. Am J Med. 1999, 106 (4), 459–465.
9. *Widemann B.C., Adamson P.C.*: Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist. 2006, 11 (6), 694–703.
10. *Skarby T., Jonsson P., Hjorth L., Behrentz M., Bjork O., Forestier E. et al.*: High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Cancer Chemother Pharmacol. 2003, 51 (4), 311–320.
11. *Grönroos M.*: Treatment related renal side-effects in pediatric cancer patients. Annales Universitatis Turkuensis. 2008. https://oa.doria.fi/bitstream/handle/10024/42555/D824.pdf?sequence=1 Accessed 28 Sep 2009.
12. *Rossi R., Kleta R., Ehrich J.H.*: Renal involvement in children with malignancies. Pediatr Nephrol. 1999, 13 (2), 153–162.
13. *Yetgin S., Olgar S., Aras T., Cetin M., Düzova A., Beylergil V. et al.*: Evaluation of kidney damage in patients with acute lymphoblastic leukemia in long-term follow-up: value of renal scan. Am J Hematol. 2004, 77 (2), 132–139.
14. *Skinner R.*: Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. Med Pediatr Oncol. 2003, 41 (3), 190–197.
15. *Munker R., Hill U., Jehn U., Kolb H.J., Schalhorn A.*: Renal complications in acute leukemias. Haematologica. 1998, 83 (5), 416–421.
16. *Jones D.P., Mahmoud H., Chesney R.W.*: Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. Pediatr Nephrol. 1995, 9 (2), 206–212
17. *Hovi L., Koskimies O., Holmberg C., Rajantie J., Rautonen J., Siimes M.A.*: Risk of progressive kidney damage after acute leukemia. Acta Paediatr Scand. 1989, 78 (4), 608–614.
18. *Bárdi E., Oláh A.V., Bartyik K., Endreffy E., Jenei C., Kappelmayer J. et al.*: Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. Pediatr Blood Cancer. 2004, 43 (6), 668–673.
19. *Kurt B.A., Armstrong G.T., Cash D.K., Krasin M.J., Morris E.B., Spunt S.L. et al.*: Primary care management of the childhood cancer survivor. J Pediatr. 2008, 152 (4), 458–466.
20. *Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., Kawashima T., Hudson M.M., Meadows A.T. et al.*: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 2006, 355 (15), 1572–1582.
21. *Satanake N., Yoon J.M.*: Acute lymphoblastic leukemia. In: Medscape from WebMD. 2009. http://emedicine.medscape.com/article/990113--overview Accessed 27 Sep 2009.
22. *Perrone R.D, Madias N.E., Levey A.S.*: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem. 1992, 38 (10), 1933–1953.
23. *Anninga J.K., Valdés Olmos R.A., de Kraker J., van Tinteren H., Hoefnagel C.A., van Royen E.A.*: Technetium-99m dimercaptosuccinic acid and ifosfamide tubular dysfunction in children with cancer. Eur J Nucl Med. 1994, 21 (7), 658–662.
24. *Kaya Z., Gursel T., Bakkaloglu S.A., Kocak U., Atasever T., Oktar S.O.*: Evaluation of renal function in Turkish children receiving BFM-95 therapy for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2007, 24 (4), 257–267.
25. *Gordon I., Piepsz A., Sixt R.*: Guidelines for standard and diuretic renogram in children. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011, 38 (6), 1175–1188.
26. *Schwartz G.J., Furth S.L.*: Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2007, 22 (11), 1839–1848.
27. *Kopecna L.*: Late effects of anticancer therapy on kidney function in children with acute lymphoblastic leukemia. Bratisl Lek Listy. 2001, 102 (8), 357–360.
28. *Kakihara T., Imai C., Hotta H., Ikarashi Y., Tanaka A., Uchiyama M.*: Impaired tubular excretory function as a late renal side effect of chemotherapy in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2003, 25 (3), 209–214.
29. *Günel N., Coskun U., Yamac D., Abamor E., Demirtas S., Atasever T.*: Evaluation of serum cystatin C levels and ^{99m}Technetium--mercaptoacetyltriglycine-3 renal scintigraphy for the early detection of cisplatin-induced renal toxicity in cancer patients. Nephrology. 2002, 7, 56–60.
30. *Caglar M., Yarís N., Akyuz C.*: The utility of (99m)Tc-DMSA and Tc(99m)-EC scintigraphy for early diagnosis of ifosfamide induced nephrotoxicity. Nucl Med Commun. 2001, 22 (12), 1325–1332.
31. *Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D., Hiddemann W., Sauter S., Henze G. et al.*: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. Blood. 1994, 84 (9), 3122–3133.
32. *Schrappe M., Reiter A., Ludwig W.D., Harbott J., Zimmermann M., Hiddemann W. et al.*: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Blood. 2000, 95 (11), 3310–3322.
33. *Grönroos M., Chen M., Jahnukainen T., Capitanio A., Aizman R.I., Celsi G.*: Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells. Pediatr Blood Cancer. 2006, 46 (5), 624–619.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 55–61

MARCIN ZIĘTKIEWICZ, ADAM HAJDUK, ANNA WOJTECZEK, ŻANETA SMOLEŃSKA,
ZENOBIA CZUSZYŃSKA, ZBIGNIEW ZDROJEWSKI

ZESPÓŁ AKTYWACJI MAKROFAGÓW – OPIS TRZECH PRZYPADKÓW

MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME: REPORT ON THREE CASES

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Zbigniew Zdrojewski*

Summary

The macrophage activation syndrome (MAS) is a rare and potentially fatal disease. This syndrome is founded on congenital or acquired dysfunction of NK cells resulting in secondary activation and proliferation of macrophages with excessive cytokine production and organ infiltration. Causes of acquired MAS include viral infections (chiefly EBV and CMV), malignancies, and autoimmune diseases. The macrophage activation syndrome is usually associated with juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease and rarely with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, and systemic sclerosis. Fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and bi- or pancytopenia in peripheral blood represent typical symptoms of MAS. Hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, hypertransaminasemia, and hypofibrinogenemia are among the common laboratory findings. The macrophage activation syndrome is a life-threatening condition requiring aggressive therapy due to multiple organ dysfunction. Treatment also includes elimination of the triggering infection and high-dose glucocorticosteroids. Second-line therapy is based on cyclosporin, intravenous immunoglobulins, and etoposide.

The present work focuses on diagnostic and therapeutic difficulties in three patients with the macrophage activation syndrome.

K e y w o r d s: macrophage activation – adult-onset Still's disease – Epstein–Barr virus infection – systemic lupus erythematosus – large granular lymphocyte leukemia.

Streszczenie

Zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS) jest rzadką, potencjalnie śmiertelną chorobą. U jego podłoża leżą wrodzone lub nabyte zaburzenia funkcji komórek „*natural killer*", czego następstwem jest wtórna aktywacja i proliferacja makrofagów, z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych oraz naciekaniem narządów. Wśród nabytych przyczyn omawianego zespołu wyróżnia się m.in. zakażenia wirusowe (głównie EBV i CMV), nowotwory, a także choroby z autoagresji. Najczęściej zespół aktywacji makrofagów towarzyszy młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów i chorobie Stilla dorosłych. Opisano również przypadki MAS w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, tocznia układowego rumieniowatego, zapalenia skórno-mięśniowego, a także twardziny układowej. Głównymi objawami MAS są: gorączka, hepatosplenomegalia, limfadenopatia oraz duo- lub pancytopenia we krwi obwodowej. Do typowych objawów laboratoryjnych należą także: hiperferrytynemia, hipertriglicerydemia, hipertransaminazemia i hipofibrynogenemia. Choroba może mieć bardzo ciężki przebieg i wymagać intensywnej terapii z powodu niewydolności wielonarządowej. Leczenie obejmuje eliminację indukującego czynnika infekcyjnego, stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów, a w dalszej kolejności cyklosporyny, immunoglobulin i etopozydu.

W pracy przedstawiono trudności diagnostyczno-terapeutyczne u trzech pacjentek z rozpoznanym zespołem aktywacji makrofagów.

H a s ł a: zespół aktywacji makrofagów – choroba Stilla u dorosłych – zakażenie wirusem Epsteina-Barra – toczeń rumieniowaty układowy – białaczka z dużych ziarnistych limfocytów.

Wstęp

Zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS) jest potencjalnie śmiertelnym schorzeniem. Większość autorów uznaje MAS za nabytą postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej (*haemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH). Kryteria diagnostyczne HLH przedstawiono w tabeli 1. Najwięcej przypadków opisano w populacji pediatrycznej, gdzie MAS rozpoznawano m.in. w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS). U dorosłych omawiany zespół często towarzyszy chorobie Stilla. Opisano również występowanie MAS w przebiegu wielu innych chorób, m.in. tocznia układowego rumieniowatego, choroby Kawasaki, zapalenia skórno-mięśniowego i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [1], jak również zakażeń wirusowych, m.in. wirusem Epsteina–Barra (EBV) i cytomegalowirusem (CMV) [2] oraz chorób nowotworowych [3].

U podłoża MAS leżą zaburzenia funkcji komórek „natural killer" NK, czego następstwem jest wtórna aktywacja i proliferacja makrofagów i limfocytów T [4] z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych oraz naciekaniem narządów [4, 5, 6]. W obrazie klinicznym MAS dominuje gorączka, organomegalia (zwłaszcza hepato- i splenomegalia), limfadenopatia oraz pancytopenia. Oprócz zaburzeń w morfologii krwi obwodowej w badaniach laboratoryjnych stwierdza się m.in. wysokie stężenia ferrytyny i triglicerydów oraz niskie stężenie fibrynogenu. W biopsji szpiku, węzłach chłonnych i innych tkankach można stwierdzić hemofagocytozę [7]. Kryteria diagnostyczne MAS w przebiegu

T a b e l a 1. **Kryteria diagnostyczne limfohistiocytozy hemofagocytarnej [5, 8]**

T a b l e 1. **Diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis [5, 8]**

Nieprawidłowości charakterystyczne dla limfohistiocytozy hemofagocytarnej w badaniach molekularnych lub spełnione 5 z 8 niżej wymienionych objawów: / Findings typical for hemophagocytic lymphohistiocytosis in molecular tests or 5 out of 8 criteria present:

1. Gorączka. / Fever.
2. Splenomegalia. / Splenomegaly.
3. Cytopenia (zajęte co najmniej 2 linie krwi obwodowej): / Cytopenia (at least two peripheral blood cell lines involved):
   - HGB < 9 g/dL
   - PLT < 100 G/L
   - granulocyty < 1,0 G/L / granulocytes < 1,0 G/L.
4. Hipertriglicerydemia i/lub hipofibrynogenemia: / Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
   - TG na czczo TG ≥ 265 mg/dL / Fasting TG ≥ 265 mg/dL
   - Fibrynogen ≤ 1,5 g/L / Fibrinogen ≤ 1,5 g/L.
5. Hemofagocytoza obecna w szpiku kostnym lub w śledzionie, lub w węzłach chłonnych, lub płynie mózgowo-rdzeniowym. / Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes or cerebrospinal fluid.
6. Niska lub nieobecna aktywność komórek NK. / NK cell activity low or absent.
7. Ferrytyna ≥ 500 μg/L / Ferritin ≥ 500 μg/L.
8. Stężenie rozpuszczalnego receptora IL-2 powyżej górnej granicy normy dla danego wieku. / Concentration of soluble IL-2 receptor above normal for age.

T a b e l a 2. **Kryteria diagnostyczne zespołu aktywacji makrofagów (MAS) w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [9]**

T a b l e 2. **Diagnostic criteria for macrophage activation syndrome (MAS) associated with juvenile idiopathic arthritis [9]**

A. Objawy kliniczne: / Clinical symptoms:
   - hepatomegalia / hepatomegaly
   - krwawienia (plamica, łatwe siniaczenie, krwawienia z błon śluzowych) / bleeding (purpura, easy bruising, mucosal bleeding)
   - zaburzenia ze strony CUN (drażliwość, dezorientacja, bóle głowy, drgawki, śpiączka). / CNS disorders (irritability, disorientation, headaches, convulsions, coma).

B. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: / Laboratory findings:
   - obniżenie liczby płytek (PLT ≤ 262 G/L) / decreased platelet count (PLT ≤ 262 G/L)
   - obniżenie liczby leukocytów (WBC ≤ 4,0 G/L) / decreased white blood cell count (WBC ≤ 4,0 G/L)
   - nieprawidłowości w testach oceniających funkcję wątroby (AST > 59 U/L) / liver function tests abnormal (AST > 59 U/L)
   - koagulopatia (fibrynogen < 2,5 g/L) / coagulopathy (fibrinogen < 2.5 g/L)

C. Nieprawidłowości w badaniach histopatologicznych*: / Histopathology findings*:
   - hemofagocytoza w szpiku kostnym / hemophagocytosis in bone marrow
   - zwiększony odsetek komórek CD183+ w szpiku kostnym. / elevated CD183+ cell count in bone marrow.

Do rozpoznania MAS konieczne jest spełnienie: / Diagnosis of MAS must include:
≥ 2 kryteriów laboratoryjnych (A) lub ≥ 2 dowolnych kryteriów laboratoryjnych (A) i klinicznych (B)
≥ 2 laboratory criteria (A) or ≥ 2 laboratory (A) and clinical (B) criteria

* obecność hemofagocytozy w szpiku jest wymagana jedynie w wątpliwych przypadkach / hemophagocytosis in bone marrow is required in dubious cases

T a b e l a 3. **Podsumowanie najważniejszych objawów klinicznych i nieprawidłowości w badaniach dodatkowych u trzech opisywanych chorych z rozpoznanym zespołu aktywacji makrofagów**

T a b l e 3. **Summary of major clinical symptoms and laboratory findings in three patients with macrophage activation syndrome**

Objaw lub wynik laboratoryjny Symptom or laboratory finding	Przypadek 1 Case 1	Przypadek 2 Case 2	Przypadek 3 Case 3
Gorączka / Fever	tak / yes	tak / yes	tak / yes
Hepatomegalia / Hepatomegaly	tak / yes	nie / no	nie / no
Splenomegalia / Splenomegaly	tak / yes	nie / no	nie / no
Limfoadenopatia / Lymphadenopathy	tak / yes	nie / no	nie / no
Cechy skazy krwotocznej Hemorrhagic diathesis	nie / no	nie / no	nie / no
Zaburzenia ze strony centralnego układu nerwowego Central nerve system symptoms	drgawki, śpiączka, jakościowe zaburzenia świadomości convulsions, coma, qualitative consciousness disorders	nie / no	nie / no
HGB (12,0–16,0 g/dL)	7,2	7,5	7,4
WBC (4,5–11,0 G/L)	1,18	1,92	0,67
Granulocyty / Granulocytes (1,9–8,0 G/L)	0,05	0,72	0,1
PLT (130–400 G/L)	14	49	41
Triglicerydy / Triglycerides (< 150 mg/dL)	455	1153	896
Ferrytyna / Ferritin (4,63–204,0 ng/mL)	52640	41832	8387
Hemofagocytoza / Hemophagocytosis	obecna w drugiej biopsji szpiku present in 2nd marrow biopsy	obecna w drugiej biopsji szpiku / present in 2nd marrow biopsy	obecna w pierwszej biopsji szpiku / present in 1st marrow biopsy
AST (5–34 U/L)	87	125	43
ALT (< 55 U/L)	81	90	38
FALK (40–150 U/L)	452	481	52
GGTP (9–36 U/L)	655	577	52
Fibrynogen / Fibrinogen (1,8–3,5 g/L)	0,85	0,94	2,54
ALB (35–50 g/L)	27	14	29
Sód / Sodium (136–145 mEq/L)	125	129	132
CRP (< 5,0 mg/L)	137,1	61,2	36,4
PCT (< 0,5 ng/mL)	4,74	1,5	0,42
C3 (0,9–1,8 g/L)	1,04	1,89	1,08
C4 (0,1–0,4 g/L)	0,36	0,49	0,3

MIZS przedstawiono w tabeli 2. Przebieg kliniczny może być bardzo gwałtowny i ciężki. W terapii MAS największe znaczenie mają glikokortykosteroidy, cyklosporyna i etopozyd. Trwają prace nad ustaleniem roli terapii biologicznej w leczeniu omawianego zespołu [1, 7, 8].

W niniejszej pracy przedstawiono trzy przypadki pacjentek, u których rozpoznano zespół aktywacji makrofagów w przebiegu różnych schorzeń. Najważniejsze objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach dodatkowych zebrano w tabeli 3.

Przypadek 1

Chora 34-letnia, bez obciążeń, została przeniesiona z oddziału kardiologicznego szpitala rejonowego, gdzie była hospitalizowana od ok. 3 tygodni z powodu gorączki do 39°C (rozpoznano posocznicę o nieustalonym punkcie wyjścia). Około 4 tygodni przed obecną hospitalizacją nagle pojawiły się: gorączka, ból gardła, uogólnione bóle mięśniowe, osłabienie. Pacjentka ambulatoryjnie stosowała antybiotyk, czego skutkiem było ustąpienie dolegliwości bólowych. Nadal jednak wysoko gorączkowała. Podczas pobytu na oddziale kardiologicznym z powodu podejrzenia infekcyjnego zapalenia wsierdzia (w posiewie krwi *Staphylococcus Haemolyticus* oraz zmiany na tylnej ścianie aorty w badaniu echokardiograficznym) stosowana była antybiotykoterapia o dużym spektrum działania, jednak bez wyraźnej poprawy. W trakcie 4 ostatnich dni pobytu stan chorej stopniowo pogarszał się. Obserwowano m.in. duszność, anemizację, cechy uszkodzenia wątroby, narastający płyn w jamach opłucnowych i otrzewnej. Pacjentka została przekazana do kliniki celem dalszego leczenia.

Przy przyjęciu do kliniki chora była w stanie ogólnym średnim, przytomna, z zachowanym kontaktem słowno-logicznym, wydolna krążeniowo i oddechowo. Temperatura ciała wynosiła 37,3°C, ASM 84/min, RR 115/70 mmHg, liczba oddechów 22/min. Ponadto w badaniu fizykalnym stwierdzono: ściszenie szmeru pęcherzykowego i obustronne stłumienie odgłosu opukowego do IX międzyżebrza, nieznacznie powiększoną i niebolesną wątrobę oraz śledzionę, wodobrzusze oraz nieznacznie powiększone węzły chłonne pachowe.

W badaniach dodatkowych obserwowano stopniowe narastanie parametrów stanu zapalnego (stężenie białka C-reaktywnego – CRP 28→130 mg/L; prokalcytonina 0,4→9,4 ng/mL; ferrytyna 4056→16570 ng/mL), małopłytkowość (PLT 98→14 G/l) oraz anemizację (HGB 10,8→7,2 g/dL; HCT 33,5→21,5%). Została wykonana biopsja aspiracyjna szpiku (w badaniu cytologicznym opisano zmiany odczynowe), a także diagnostyka immunologiczna (ANA HEp2, ANA blot, C3, C4, ANCA, kompleksy immunologiczne, przeciwciała przeciwśródbłonkom naczyń – wyniki prawidłowe). Wykluczono zakażenia bakteryjne (wielokrotne posiewy krwi i moczu ujemne), Borrelią, prątkami gruźlicy i krętkami kiły, HIV, *Pneumocystis carini*, patogenami z grupy TORCH. W klinice kontynuowano antybiotykoterapię o dużym spektrum działania (imipenem).

W kolejnych dniach u chorej wystąpiła drobnoplamista, łososiowa wysypka na tułowiu oraz kończynach górnych i dolnych, którą pierwotnie wiązano z reakcją polekową (prawdopodobnie uczulenie na imipenem). Obserwowano również uogólnioną limfadenopatię, narastające nudności i wymioty oraz pełny napad drgawkowy, po którym chora nie odzyskała przytomności. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazało zmian patologicznych. Chora wysoko gorączkowała (do 39–41°C) pomimo antybiotykoterapii oraz podawania leków przeciwgorączkowych i stosowania fizycznych metod chłodzenia. Z powodu małopłytkowości, anemii i hipofibrynogenemii chora wymagała przetaczania koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), koncentratu krwinek płytkowych (KKP), świeżo mrożonego osocza (FFP) oraz krioprecypitatu. Pacjentka była konsultowana m.in. przez neurologa, specjalistę chorób zakaźnych, hematologa, a także dermatologa, laryngologa oraz stomatologa. Żadna z powyższych konsultacji nie pozwoliła na ustalenie jednoznacznego rozpoznania. W wykonanej powtórnie biopsji szpiku stwierdzono cechy hemofagocytozy.

Biorąc pod uwagę wywiad (gorączka > 38°C bez tła infekcyjnego), odchylenia w badaniu fizykalnym (hepatosplenomegalia, wysypka, powiększenie węzłów chłonnych) i w badaniach laboratoryjnych (niedokrwistość, małopłytkowość, hipertriglicerydemia, hipofibrynogenemia, wysokie stężenie ferrytyny, hemofagocytoza w biopsji szpiku), rozpoznano zespół hemofagocytarny, najprawdopodobniej w przebiegu choroby Stilla. Po konsultacji z hematologiem rozpoczęto leczenie według protokołu HLH-2004 (cyklosporyna 2 × 200 mg p.o., etopozyd p.o. 250 mg, deksametazon początkowo 2 × 8 mg i.v.) oraz kontynuowano antybiotykoterapię. Podczas terapii stan chorej stopniowo ulegał poprawie, chora odzyskała przytomność (po 2 dniach śpiączki), temperatura ciała znormalizowała się, ustąpiła hepatosplenomegalia oraz limfadenopatia. Przez okres ok. 2 tygodni obserwowano nasilone jakościowe zaburzenia świadomości (halucynacje wzrokowe, urojenia) oraz uogólniony lęk, które również ustąpiły. Pacjentkę wypisano do domu w stanie ogólnym dość dobrym z zaleceniem dalszej opieki w poradniach reumatologicznej i hematologicznej. W ciągu 6 miesięcy od momentu wypisu z kliniki chora zakończyła terapię według schematu HLH-2004. W tym czasie nie gorączkowała, nie zgłaszała zaburzeń neurologicznych. Nadal skarżyła się na nadmiernie nasilone bóle stawów, głównie nadgarstków. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych (w tym biopsji szpiku) nie stwierdzono cech MAS. Po 8 miesiącach od wypisu chora zakończyła terapię glikokortykosteroidami, a po 10 miesiącach terapię cyklosporyną. 13 miesięcy od wypisu pacjentka była w dobrym stanie ogólnym, zgłaszała okresowe bóle stawowe, głównie w obrębie obu nadgarstków, bez obrzęków. Zarówno w badaniach obrazowych (RTG dłoni), jak i w badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń.

Przypadek 2

Pacjentka 36-letnia została przeniesiona do kliniki ze szpitala rejonowego celem poszerzenia diagnostyki w kierunku układowej choroby tkanki łącznej. Chora była przez 18 dni hospitalizowana z powodu stanów gorączkowych do 38°C, silnego bólu głowy ze sztywnością karku oraz bólów stawowych. W wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych stwierdzono postępującą pancytopenię (WBC 5,1→1,9 G/L; PLT 236→56 G/L; HGB 10,6→7,2 g/dL), cechy uszkodzenia wątroby (Aspat 60 U/L, Alat 125 U/L), podwyższoną aktywność LDH (2023 U/L), wysokie stężenie ferrytyny (1213 ng/mL), triglicerydów (1306 mg/dL). Podwyższone było również stężenie CRP (135→43,49 mg/L) przy prawidłowym stężeniu prokalcytoniny oraz wielokrotnie ujemnych posiewach krwi, moczu oraz plwociny. Wykonano badania obrazowe: zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej (przy przyjęciu obraz prawidłowy, w 9. dobie płyn w obu jamach opłucnowych do VII p.m.ż., zgęszczenia w dolnych partiach płuc), tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej (obraz może odpowiadać zapaleniu oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc), USG jamy brzusznej (bez istotnych zmian), USG tarczycy (zmiany guzkowe), echokardiografię serca (bez zmian), TK głowy (bez zmian), gastroskopię (przepuklina rozworu przełykowego). Wykonano również biopsję szpiku kostnego. W badaniu cytologicznym zostały opisane zmiany o charakterze odczynowym. Chora była konsultowana przez ginekologa (bez odchyleń) oraz neurologa. Na podstawie objawów klinicznych i badania płynu mózgowo-rdzeniowego została wykluczona neuroinfekcja. Wykonano badania immunologiczne, które również nie pozwoliły na ustalenie rozpoznania (przeciwciała ANA, ANCA i przeciwmitochondrialne – nieobecne). Podczas hospitalizacji chora gorączkowała do 40ºC i zgłaszała nasilającą się duszność. Pomimo zastosowanego leczenia (Augmentin, Biodacyna, Flukonazol, Encorton), nie uzyskano zadowalającej poprawy. Po konsultacji telefonicznej chora została przeniesiona do tutejszej kliniki.

Przy przyjęciu do kliniki chora była w stanie ogólnym średnio-ciężkim. W badaniu fizykalnym stwierdzono: RR 140/90 mmHg, ASM 140/min, objawy duszności spoczynkowej, (saturacja przezskórna 82%, liczba oddechów 32/min),

temperatura ciała 39°C. Osłuchowo nad polami płucnymi obecny był zaostrzony szmer oddechowy pęcherzykowy, ściszony u podstawy obu płuc, stłumiony odgłos opukowy < 8 p.m.ż. po prawej i lewej stronie. Brzuch był miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych, perystaltyka słyszalna, żywa. Objawy otrzewnowe i objaw Goldflama obustronnie były ujemne. Wątroba, śledziona i węzły chłonne były niewyczuwalne. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono pancytopenię (WBC 1,92 G/L, HGB 7,5 g/dL, PLT 49 G/L), podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (CRP 61,2 mg/L, prokalcytonia 1,5 ng/mL), cechy uszkodzenia wątroby (Aspat 125 U/L, Alat 90 U/L, GGTP 577 U/L, Falk 481 U/L), zaburzenia elektrolitowe (Na 129 mEq/L, Ca 6,15 mg/dL, Pi 2,20 mg/dL), podwyższoną aktywność LDH (1968 U/L) oraz wysokie stężenie beta-2-mikroglobuliny (5,66 mg/L), zaburzenia w koagulogranie (WPT 76%, APTT 40 s, fibrynogen 1,15 G/L, d-dimery 4406 ug/L), podwyższone stężenie składowych dopełniacza (C3 1,89 G/L; C4 0,49 G/L), ujemny wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego. Na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej widoczna była niewielka ilość płynu w obu jamach opłucnowych, obustronnie płuca z licznymi zgęszczeniami zapalnymi. Chora została zacewnikowana, przetoczono jej 2 jednostki KKCz oraz podano dożylnie Meropenem i Augmentin. W związku ze stopniowym pogarszaniem się stanu ogólnego pacjentki, narastającym uczuciem duszności, stopniowym spadkiem saturacji przezskórnej do 68–70% oraz odchyleniami w badaniach gazometrycznych (pH 7,497, pCO_2 26,1 mmHg, pO_2 44,2 mmHg, BE -2,8 mmol/L, HCO3 22,2 mmol/L, sat. O_2 83,3%) chora po konsultacji anestezjologicznej, w 11. godzinie hospitalizacji, została przeniesiona do Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Zastosowano respiratoroterapię, uzyskując początkowo niewielką, chwilową poprawę parametrów gazometrycznych. Ze względu na pogłębiającą się niewydolność krążenia włączono aminy presyjne w zwiększanych dawkach. Została wykonana druga biopsja szpiku, w której stwierdzono zwiększoną ilość komórek podścieliska z obecnością pobudzonych makrofagów, z niewielką ilością sfagocytowanych krwinek. Na podstawie całości obrazu rozpoznano zespół aktywacji makrofagów o nieustalonej etiologii. Chora otrzymała deksametazon, etopozyd i cyklosporynę zgodnie ze schematem HLH-2004. W drugiej dobie pobytu na OIOM, pomimo zastosowanego agresywnego leczenia stan chorej systematycznie ulegał pogorszeniu. W godzinach późnowieczornych doszło do migotania komór – podjęto reanimację. Udało się przywrócić krążenie na ok. godzinę, po czym ponownie doszło do zatrzymania krążenia. Kolejna reanimacja była nieskuteczna. Już po zgonie pacjentki otrzymano wyniki badania molekularnego, w którym stwierdzono obecność 4000 kopii wirusa EBV w mL surowicy. Natomiast na podstawie badań serologicznych zostały wykluczone: zespół antyfosfolipidowy, zakażenie HIV oraz świeże zakażenie patogenami z grupy TORCH. Wszystkie pobrane w trakcie hospitalizacji posiewy i wymazy były ujemne.

Przypadek 3

Chora 58-letnia, z rozpoznanym toczniem rumieniowatym układowym, cukrzycą posterydową insulinozależną, nadciśnieniem tętniczym, przewlekłą chorobą nerek w stadium III, była pod stałą opieką poradni hematologicznej z powodu białaczki z dużych ziarnistych limfocytów. Ponadto chora obciążona była zaćmą obuoczną i kamicą pęcherzyka żółciowego. W wywiadzie pacjentka zgłosiła również przebyty półpasiec po prawej stronie klatki piersiowej ok. rok wcześniej. Trzy tygodnie przed obecną hospitalizacją chorej usunięto guza prawej małżowiny usznej (w badaniu histopatologicznym: *ca planoepitheliale bowenoidale in situ*, brodawczak skórny o etiologii HPV).

Chora została przyjęta do kliniki z powodu utrzymujących się od kilku dni gorączek do 39°C z towarzyszącymi dreszczami oraz pogorszenia tolerancji wysiłku. Trzy dni przed hospitalizacją, z uwagi na podejrzenie infekcji, została przerwana terapia cyklosporyną. Chora przyjmowała ambulatoryjnie amoksycylinę z kwasem klawulanowym. pomimo to pacjentka nie obserwowała poprawy i nadal gorączkowała. Przy przyjęciu do kliniki chora była w średnim stanie ogólnym (RR = 110/70 mmHg, ASM = 110/min, sat. O_2 95%). W badaniu fizykalnym zwracała uwagę duszność wysiłkowa, sylwetka cushingoidalna, teleangiektazje na skórze policzków oraz mierne obrzęki kończyn dolnych. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono pancytopenię (HGB 9,5 g/dL, WBC 2,63 G/L, G 0,94 G/L, PLT 52 G/L). Ponadto bardzo wysokie było stężenie ferrytyny (8387 ng/mL) i triglicerydów (896 mg/dL). Stwierdzono również hiperbilirubinemię, obniżone stężenie haptoglobiny (0,11 g/L), niskie miano przeciwciał ANA-HEp2 (1:160 typ homogenny), podwyższone stężenie CRP (36 mg/L), przy prawidłowym stężeniu prokalcytoniny i OB. W badanych próbkach nie były obecne przeciwciała antydsDNA. W kolejnych dniach obserwowano pogłębianie się pancytopenii (HGB 7,4 g/dL, WBC 0,67 G/l, PLT 29 G/L) oraz utrzymującą się gorączkę do ok. 39°C. W trakcie hospitalizacji zostały wykluczone zakażenia bakteryjne oraz CMV i EBV. Na podstawie całości obrazu klinicznego wysunięto u chorej podejrzenie MAS. Z uwagi na pogarszający się stan ogólny pacjentki rozpoczęto profilaktyczną antybiotykoterapię (amoksycylina z kwasem klawulanowym, ciprofloksacyna i flukonazol) i podano chorej 3 bolusy metyloprednizolonu (łącznie 1,5 g). Przed rozpoczęciem terapii glikokortykosteroidami została wykonana biopsja szpiku. W badaniu cytologicznym opisano znaczne stłumienie granulopoezy, pobudzenie komórek makrofagowych z nieznaczną hemofagocytozą oraz zwiększenie odsetka ziarnistych limfocytów. Wykonano również immunofenotypizację krwi obwodowej, w której stwierdzono znaczną supresję komórek CD4+ i względną przewagę postaci supresorowych, bez możliwości wykazania klonalności tej populacji. Całość obrazu klinicznego przemawiała za rozpoznaniem białaczki z dużych ziarnistych limfocytów z towarzyszącym zespołem aktywacji makrofagów. Po konsultacji z hematologiem

kontynuowano terapię glikokortykosteroidami (w kolejnych 4 dniach podawano deksametazon i.v. w dawce 40 mg/d, a następnie prednizon 60 mg/d p.o.) oraz ponownie rozpoczęto podawanie cyklosporyny. W związku z anemizacją chorej w 4. i 5. dniu hospitalizacji przetoczono jej 2 jednostki. NKKCz. Pacjentka wymagała również podawania czynników stymulujących wzrost granulocytów. W trakcie hospitalizacji obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego chorej (m.in. ustąpienie gorączki) i poprawę parametrów laboratoryjnych. Pacjentka została wypisana do domu, w dość dobrym stanie ogólnym, z zaleceniem dalszej kontroli w poradniach reumatologicznej i hematologicznej. Dwa miesiące od wypisu pacjentka kontynuuje leczenie zgodnie ze schematem HLH-2004 w warunkach Oddziału Dziennego Kliniki Hematologii.

Dyskusja

Zespół aktywacji makrofagów jest rzadko rozpoznawanym, potencjalnie śmiertelnym schorzeniem. Cały czas trwają prace nad ustaleniem kryteriów diagnostycznych. Z uwagi na fakt, iż MAS uznaje się za nabytą postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej, często w praktyce wykorzystuje się kryteria (tab. 1) stworzone dla tej jednostki chorobowej [5, 8]. Ponieważ MAS najczęściej jest rozpoznawany w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, powstały również zmodyfikowane kryteria (tab. 2) uwzględniające specyficzne symptomy występujące w tej grupie chorych [9]. Diagnostyka zespołu aktywacji makrofagów jest trudna, w wielu przypadkach wymaga różnicowania z licznymi chorobami manifestującymi się wysoką gorączką. Wszystkie opisywane pacjentki spełniały kryteria diagnostyczne dla MAS. Rozpoznanie jednak (oprócz przypadku 3.) udało się ustalić po kilku lub kilkunastu dniach hospitalizacji. W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę m.in. sepsę, infekcyjne zapalnie wsierdzia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Jednak w żadnym z opisywanych przypadków w chwili ustalenia rozpoznania MAS nie potwierdzono zakażania bakteryjnego pomimo obserwowanych podwyższonych biochemicznych wykładników stanu zapalanego (w tym prokalcytoniny w dwóch pierwszych przypadkach). U pierwszej i trzeciej chorej wykluczono również świeże zakażenia wirusami i patogenami z grupy TORCH. W drugim z opisywanych przypadków stwierdzono zakażenie wirusem EBV, które prawdopodobnie było przyczyną rozwinięcia się MAS u chorej. Rozpoznanie zespołu aktywacji makrofagów utrudnia również podobieństwo objawów klinicznych i nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, które stwierdza się w przebiegu choroby Stilla. Jednocześnie należy pamiętać, że choroba Stilla również może być przyczyną MAS. W obu jednostkach chorobowych obserwuje się m.in. wysoką gorączkę, limfoadenopatię, hepato- i splenomegalię, hipoalbuminemię, biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby, wysokie stężenie ferrytyny i niskie stężenie hemoglobiny. W przeciwieństwie do MAS w chorobie Stilla stwierdza się natomiast nadpłytkowość i/lub leukocytozę [10, 11]. U wszystkich trzech opisywanych pacjentek obserwowano nasilającą się pancytopenię, w związku z tym miały one wykonaną biopsję szpiku. Warto podkreślić, że w dwóch pierwszych opisywanych przypadkach dopiero w powtórnie pobranych próbkach stwierdzono cechy charakterystyczne dla MAS. Również inni autorzy zwracają uwagę na fakt, iż nie zawsze w jednorazowej biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego obecne są wykładniki hemofagocytozy [9]. W kryteriach rozpoznania MAS w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wymienia się również zajęcie ośrodkowego układu nerwowego [9]. U pierwszej chorej obserwowano napad drgawkowy, śpiączkę i utrzymujące się przez kilka dni jakościowe zaburzenia świadomości. U drugiej opisywanej chorej w trakcie diagnostyki podejrzewano zapalnie opon mózgowo-rdzeniowych. U obu pacjentek wykonano punkcję lędźwiową, która jednak nie przyczyniła się do ustalenia jednoznacznego rozpoznania (m.in. nie stwierdzono hemofagocytozy). Zespół aktywacji makrofagów może mieć bardzo ciężki przebieg, czego przykładem może być drugi opisany przypadek. W związku z tym istnieje potrzeba pilnej diagnostyki laboratoryjnej w kierunku opisywanego zespołu. Badania powinny być możliwe do wykonania w trybie dyżurowym. Wydaje się, że warunki te spełnia triada wyników laboratoryjnych, w skład której wchodzą: hiperferrytynemia, hipertriglicerydemia oraz hipofibrynogenemia. Należy przy tym pamiętać, że ferrytyna jest białkiem ostrej fazy, jednak rzadko w chorobach zapalnych jej stężenie osiąga kilka, kilkadziesiąt tysięcy ng/mL [12]. U wszystkich trzech opisywanych pacjentek wystąpiła powyższa triada.

Zespół aktywacji makrofagów najczęściej występuje w przebiegu chorób autoimmunologicznych [1], może być również ich pierwszym objawem, np. tocznia układowego rumieniowatego [13]. Jak już wspomniano wcześniej, najczęściej MAS jest powikłaniem młodzieńczego idiomatycznego zapalnie stawów i choroby Stilla u dorosłych. Taką etiologię omawianego zespołu ustalono w przypadku pierwszej pacjentki. W piśmiennictwie opisano również MAS w przebiegu m.in. choroby Kawasaki [14] i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [15]. Natomiast druga chora rozwinęła MAS w przebiegu infekcji EBV. Zakażenie tym wirusem jest jedną z najczęstszych infekcyjnych przyczyn limfohistiocytozy hemofagocytarnej. Opisano również MAS w przebiegu zakażeń CMV, HIV, wirusem grypy, parwowirusem B19 oraz wirusami zapalenia wątroby [2]. Ciekawa jest etiologia omawianego zespołu u trzeciej chorej. Mógł być on powikłaniem zarówno tocznia, jak i białaczki z dużych ziarnistych limfocytów T [3]. Co ciekawe, zespół aktywacji makrofagów wystąpił w momencie zaprzestania terapii cyklosporyną z powodu podejrzenia infekcji, choć nie można jednoznacznie wykluczyć, iż obserwowana wówczas gorączka nie była wczesnym objawem rozwijającego się MAS.

W terapii zespołu aktywacji makrofagów najczęściej wykorzystuje się protokół HLH-2004 stworzony do leczenia

limfohistiocytozy hemofagocytarnej. Zgodnie z tym schematem chorzy otrzymują etopozyd, deksametazon oraz cyklosporynę [8]. Pacjenci wymagają również leczenia objawowego, do którego zaliczyć można m.in. przetaczanie preparatów krwiopochodnych oraz jeśli to możliwe przyczynowego w zależności od etiologii (np. leczenia przeciwwirusowego) [8]. Terapia pierwszej z opisywanych chorych, zgodnie ze schematem HLH-2004, zakończyła się pełnym sukcesem pomimo jej ciężkiego stanu. W drugim przypadku, pomimo wdrożenia intensywnej terapii, chorej nie udało się uratować. Natomiast w leczeniu trzeciej pacjentki wykorzystano jedynie glikokortykosteroidy oraz cyklosporynę, uzyskując szybką poprawę stanu ogólnego. Niektórzy autorzy zalecają w początkowej fazie terapii stosowanie samych glikokortykosteroidów w dużych dawkach [5], a cyklosporyny w przypadkach braku reakcji na nie [16]. W przypadku MAS o etiologii wirusowej część autorów zaleca stosowania dożylnych wlewów z immunoglobulin [8]. Ponieważ w przebiegu zespołu aktywacji makrofagów dużą role odgrywa TNF-α, wiele nadziei wiązano z lekami biologicznymi. Jednak dane w dostępnym piśmiennictwie są niejednoznaczne. W kilku badaniach stwierdzono dużą skuteczność etanerceptu [17, 18]. Opisano również przypadki nasilenia MAS [19] lub nawet wyindukowania omawianego zespołu w trakcie terapii tym lekiem [20, 21].

Podsumowanie

Zespół aktywacji makrofagów jest coraz częściej rozpoznawanym powikłaniem wielu chorób, w tym autoimmunologicznych. Przebieg tego schorzenia często jest bardzo gwałtowny i wymaga szybkiej diagnostyki. Zbyt późne ustalenie rozpoznania lub zbyt późne rozpoczęcie terapii może mieć wpływ na niepomyślne rokowanie chorego. Do tej pory nie ustalono jednoznacznych standardów leczniczych. Największe znacznie w terapii MAS mają glikokortykosteroidy, cyklosporyna i etopozyd.

Piśmiennictwo

1. *Deane S., Selmi C., Teuber S.S., Gershwin M.E.*: Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. Int Arch Allergy Immunol. 2010, 153, 109–120.
2. *Maakaroun N.R., Moanna A., Jacob J.T., Albrecht H.*: Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. Rev Med Virol. 2010, 20, 93–105.
3. *Janka G., Imashuku S., Elinder G., Schneider M., Henter J.I.*: Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 1998, 12, 435–444.
4. *Grom A.A., Mellins E.D.*: Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. Curr Opin Rheumatol. 2010, 22, 561–566.
5. *Filipovich A., McClain K., Grom A.*: Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. Biol Blood Marrow Transplant. 2010, 16, 82–89.
6. *Grom A.A.*: Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? Arthritis Rheum. 2004, 50, 689–698.
7. *Jayakar B.A., Hashkes P.J.*: Macrophage activation syndrome: why and what should a gastroenterologist know. J Clin Gastroenterol. 2011, 45, 210–214.
8. *Henter J.I., Horne A., Arico M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S. et al.*: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007, 48, 124–131.
9. *Ravelli A., Grom A.A., Behrens E.M., Cron R.Q.*: Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. Genes Immun. 2012, 13, 4, 289–298.
10. *Bagnari V., Colina M., Ciancio G., Govoni M., Trotta F.*: Adult-onset Still's disease. Rheumatol Int. 2010, 30, 855–862.
11. *Fautrel B.*: Adult-onset Still disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008, 22, 773–792.
12. *Knovich M.A., Storey J.A., Coffman L.G., Torti S.V., Torti F.M.*: Ferritin for the clinician. Blood Rev. 2009, 23, 95–104.
13. *Yeap S.T., Sheen J.M., Kuo H.C., Hwang K.P., Yang K.D., Yu H.R.*: Macrophage activation syndrome as initial presentation of systemic lupus erythematosus. Pediatr Neonatol. 2008, 49, 39–42.
14. *Latino G.A., Manlhiot C., Yeung R.S., Chahal N., McCrindle B.W.*: Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2010, 32, 527–531.
15. *Lou Y.J., Jin J., Mai W.Y.*: Ankylosing spondylitis presenting with macrophage activation syndrome. Clin Rheumatol. 2007, 26, 1929–1930.
16. *Mouy R., Stephan J.L., Pillet P., Haddad E., Hubert P., Prieur A.M.*: Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. J Pediatr. 1996, 129, 750–754.
17. *Makay B., Yilmaz S., Turkyilmaz Z., Unal N., Oren H., Unsal E.*: Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2008, 50, 419–421.
18. *Prahalad S., Bove K.E., Dickens D., Lovell D.J., Grom A.A.*: Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. J Rheumatol. 2001, 28, 2120–2124.
19. *Stern A., Riley R., Buckley L.*: Worsening of macrophage activation syndrome in a patient with adult onset Still's disease after initiation of etanercept therapy. J Clin Rheumatol. 2001, 7, 252–256.
20. *Sterba G., Sterba Y., Stempel C., Blank J., Azor E., Gomez L.*: Macrophage activation syndrome induced by etanercept in a patient with systemic sclerosis. Isr Med Assoc J. 2010, 12, 443–445.
21. *Sandhu C., Chesney A., Piliotis E., Buckstein R., Koren S.*: Macrophage activation syndrome after etanercept treatment. J Rheumatol. 2007, 34, 241–242.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 62–65

ANNA NOWAK, ADAM KLIMOWICZ, STANISŁAWA BIELECKA-GRZELA[1], MAGDA PIECHOTA[1]

INULINA – CENNY SKŁADNIK ŻYWIENIOWY

INULIN: A VALUABLE NUTRITIONAL COMPONENT

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Dermatologicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Adam Klimowicz*

[1] Samodzielna Pracownia Dermatologii Estetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Stanisława Bielecka-Grzela*

Summary

Inulin, a natural oligomer of fructose, is classified as a food component. It can be found in some plants and vegetables, i.e. chicory, Jerusalem artichoke, elecampane, and dandelion. Following ingestion, inulin reaches the lower part of the gastrointestinal tract where it is fermented increasing the bifidobacterial population of the colon. The growth of bifidobacteria regulates cholesterol concentration and absorption of minerals. Inulin added to food may prevent the spread of civilization diseases, like diabetes and obesity.

K e y w o r d s: inulin – intestinal microflora – mineral absorption – cholesterol concentration.

Streszczenie

Inulina, będąca naturalnym oligomerem fruktozy, zaliczana jest do składników żywności. Znajduje się ona w niektórych roślinach i warzywach, np. w cykorii, słoneczniku bulwiastym, mniszku lekarskim, omanie wielkim. Inulina podana doustnie przechodzi do dolnego odcinka układu pokarmowego, gdzie ulega fermentacji i podnosi populację bifidobakterii w jelicie grubym. Wzrost bifidobakterii może regulować stężenie cholesterolu i wchłanianie minerałów. Inulina dodana do pożywienia może brać udział w zapobieganiu rozwojowi chorób cywilizacyjnych, np. cukrzycy, otyłości.

H a s ł a: inulina – mikroflora jelitowa – wchłanianie minerałów – stężenie cholesterolu.

Właściwości inuliny

Inulina jest naturalnym polisacharydem, należącym do fruktanów, magazynowanym w niektórych roślinach. Najczęściej jest gromadzona w podziemnych organach roślin, takich jak bulwy, kłącza oraz dolne części łodyg, gdzie stanowi materiał zapasowy. Znajduje się przede wszystkim w roślinach z rodziny astrowatych (*Asteraceae*) [1] (tab. 1).

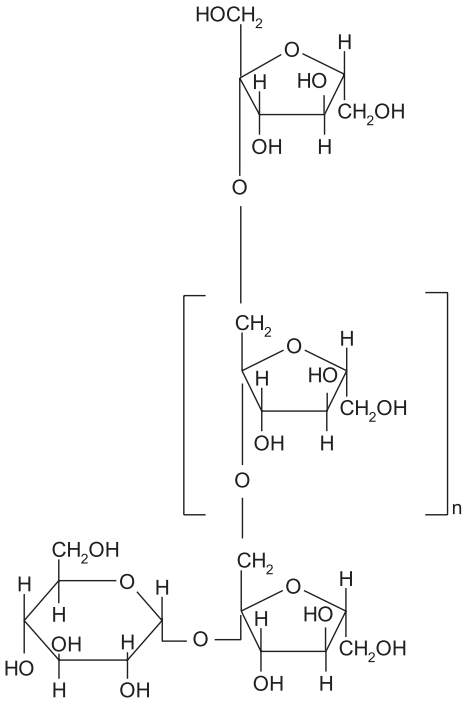
Inulina stanowi połączenie cząsteczek monocukrów fruktozy. Jest niskocząsteczkowym polimerem o masie cząsteczkowej ok. 5000, zbudowanym z cząsteczki sacharozy oraz jednostek β-D-fruktozy połączonych ze sobą za pomocą wiązania β-(1,2)-glikozydowego. Cząsteczka glukozy znajduje się przy końcu każdego łańcucha fruktozy i przyłączona jest wiązaniem β(1-2) [2, 3], natomiast łańcuch fruktozy ma długość 2–60 jednostek (ryc. 1) [1, 4].

Taka długość i odmienne połączenie łańcucha świadczą o niskiej rozpuszczalności inuliny. Inulina jest popularna jako środek dietetyczny, spożywany w czystej postaci, ekstrahowanej z części spichrzowych roślin. W celu produkcji preparatów prebiotycznych na skalę przemysłową inulina jest najczęściej wytwarzana z korzenia cykorii lub słonecznika bulwiastego [5]. Po odpowiedniej przeróbce inulina ma postać proszku zawierającego w swoim składzie przeciętnie ok. 6–10% cukrów (glukozy, fruktozy, sacharozy) [6]. Charakteryzuje się niewielką słodkością oraz kalorycznością niższą niż typowe węglowodany i wynoszącą 1,5 kcal/g (6,3 kJ/g). Powiązanie cząsteczki β(2-1) sprawia, że nie jest ona łatwo trawiona przez enzymy występujące w jelitach człowieka [6]. Oprócz właściwości prozdrowotnych inulina cechuje się również właściwościami strukturotwórczymi,

Tabela 1. **Rośliny z największą zawartością inuliny**

Table 1. **Plants with the highest content of inulin**

Roślina Plant	Rodzina Family	Surowiec zawierający inulinę Part containing inulin	Zawartość inuliny Inulin content (%)	Autor Author
Słonecznik bulwiasty Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus*)	astrowate (*Asteraceae*)	bulwa tuber (*tuber*)	14–19	[7]
Cykoria podróżnik Common chicory (*Cichorium intybus*)	astrowate (*Asteraceae*)	korzeń root (*radix*)	15–20	[6]
Mniszek lekarski Common dandelion (*Taraxacum officinale*)	astrowate (*Asteraceae*)	korzeń root (*radix*)	40	[8]
Oman wielki Elecampane (*Inula helenium*)	astrowate (*Asteraceae*)	korzeń root (*radix*)	44	[8]



Ryc. 1. Wzór strukturalny inuliny

Fig. 1. Chemical structure of inulin

żelującymi, a często także, co jest bardzo istotne, zastępuje w produktach spożywczych tłuszcz i cukier, nadając tym produktom cechy kremu. Z tego względu stosowana jest często jako środek zagęszczający i stabilizujący różne produkty spożywcze [4].

Działanie na jelita

Inulina zaliczana jest do prebiotyków zwiększających zawartość pożytecznych bakterii w jelicie, głównie bifidobakterii [6, 9, 10]. Jest odporna na działanie enzymów trawiennych układu pokarmowego ze względu na budowę wiązania glikozydowego [11, 12]. W niewielkim stopniu inulina ulega wchłanianiu w jelicie cienkim, stanowiąc pożywkę dla bifidobakterii warunkujących utrzymanie prawidłowej flory jelitowej. W dolnych odcinkach jelita grubego nie jest wchłaniana, natomiast ulega hydrolizie i fermentacji poprzez mikroflorę bakteryjną [13]. *Langlands i wsp.* stwierdzili na podstawie badania śluzówki jelita grubego pobranego za pomocą biopsji, iż po suplementacji inuliną zwiększyła się znacząco populacja bifidobakterii w jelicie grubym [10]. *Kleessen i wsp.* badali wpływ inuliny na mikroflorę kału. Grupa 10 pacjentów otrzymywała inulinę przez 19 dni: w okresie pierwszych 8 dni w ilości 20 g dziennie, następnie została zwiększona do 40 g dziennie i w takiej dawce była podawana do 19. dnia. W badaniu tym stwierdzono, że inulina zwiększyła znacząco ilość bifidobakterii z 7,9 do 9,2 $\log_{10}$/g suchej masy kału [14]. W przypadku badań *Gibsona i wsp.* dawka dzienna 15 g inuliny stosowanej przez okres 15 dni u kilku osób doprowadziła do wzrostu ilości bifidobakterii z 9,2 do 10,1 $\log_{10}$/g suchej masy kału [9]. Jedną z przyczyn hamowania rozwoju mikroorganizmów patogennych znajdujących się w jelicie jest prawdopodobnie obniżenie pH stolca związane ze spożywaniem inuliny [12]. Jednak *Yildiz i wsp.* podają, że u kur karmionych pokarmem zawierającym 5 i 10% suszonego słonecznika bulwiastego przez okres 25 tyg. wartość pH w jelitach nie uległa zmianie [15].

W innych badaniach autorzy porównywali wpływ diety stosowanej przez 4 tyg. zawierającej 7,5% sacharozy z dietą zawierającą 8,3% inuliny na fizjologię jelita ślepego u szczurów. Karmienie szczurów preparatem inulinowym spowodowało znaczny wzrost masy ściany jelita ślepego, a także istotnie niższe wartości pH treści jelitowej w porównaniu z grupą kontrolną [16]. Inulina również bardzo korzystnie oddziaływała na aktywność enzymatyczną mikroflory jelita grubego, gdzie stwierdzono obniżenie aktywności β-glukuronidazy, enzymu wytwarzanego przez mikroflorę jelitową. Jest to bardzo istotne, gdyż podwyższona aktywność tego enzymu może być jedną z przyczyn powstawania różnych nowotworów hormonozależnych, w szczególności

takich jak nowotwór prostaty i gruczołu piersiowego [17]. Ponadto inulina podana doustnie (często łącznie z błonnikiem i pektynami) reguluje wypróżnienia w wyniku pobudzenia kurczliwości ścian jelita [1, 8].

Działanie przeciwcukrzycowe

Inulina ze względu na niską wartość kaloryczną i działanie hipoglikemiczne znajduje zastosowanie w żywieniu osób chorujących na cukrzycę [1, 6, 18].

Aslan i wsp. badali wpływ hipoglikemiczny oraz potencjalne działanie antyoksydacyjne etanolowego ekstraktu zawierającego 12,3% słonecznika bulwiastego. Preparat był podawany w dawce 250 i 500 mg/kg m.c. w ciągu 5 dni szczurom zdrowym i chorym na cukrzycę indukowaną streptozotocyną. Badano stężenie glukozy we krwi oraz peroksydację lipidów w tkankach wątroby, nerek oraz serca. Słonecznik bulwiasty znacząco podniósł stężenie glukozy we krwi u szczurów zdrowych po 120, 240 i 360 min po podaniu, natomiast u szczurów z cukrzycą nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenie glukozy we krwi. W tej grupie szczurów stwierdzono wzrost stężenia kwasu tiobarbiturowego w tkankach wątroby, nerek oraz serca w porównaniu ze szczurami zdrowymi. Ponadto, po zastosowaniu ekstraktu etanolowego w dawce 250 mg/kg m.c. zaobserwowano u szczurów spadek masy ciała [18]. W innym badaniu karmiono kury przez 25 tyg. pokarmem zawierającym 5 i 10% suszonego słonecznika bulwiastego. Pokarm, który zawierał 5% słonecznika bulwiastego, spowodował podwyższenie stężenia glukozy i obniżenie stężenia fruktozy we krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast pokarm zawierający 10% słonecznika bulwiastego redukował zarówno stężenie glukozy, jak i fruktozy we krwi. Zaobserwowano również wpływ inuliny na aktywność niektórych enzymów; pokarm zawierający 5% słonecznika bulwiastego spowodował wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej, natomiast pokarm zawierający 10% tego składnika obniżył aktywność fosfatazy alkalicznej [15]. W podobnych badaniach szczury chore na cukrzycę były karmione przez 5 tygodni pokarmem zawierającym 5, 10 i 15% suchego wyciągu ze słonecznika bulwiastego. We wszystkich grupach szczurów nastąpiło istotne obniżenie stężenia glukozy we krwi odpowiednio o ok. 24, 31 i 27% w porównaniu ze szczurami z cukrzycą stanowiących grupę kontrolną, u których stosowano dietę podstawową (bez słonecznika bulwiastego) [19].

Działanie przeciwmiażdżycowe

Inulina stosowana doustnie wywiera wpływ na frakcje lipidów we krwi, obniżając stężenie lipoprotein o małej gęstości LDL (*low density lipoproteins*) oraz triglicerydów u ludzi i zwierząt [20, 21]. W badaniach prowadzonych przez *Davidsona i wsp.* inulina spożywana w dawce ok. 18 g/dzień w niskotłuszczowej diecie przez 6 tyg. istotnie obniżyła stężenie frakcji LDL cholesterolu u mężczyzn i kobiet odpowiednio o 7,4 i 12,3% [22]. *Kim* i *Shim* zaobserwowali, że stosowanie u szczurów diety zawierającej ekstrakt wodny z cykorii lub dodatek 5% inuliny do pokarmu przez okres 4 tyg. spowodowało istotne zwiększenie stężenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości HDL (*high density lipoproteins*) i istotne obniżenie frakcji LDL [23]. W kolejnych badaniach autor ten stwierdził znaczną redukcję wchłaniania cholesterolu w jelicie cienkim szczurów (o 30% w odcinku jelita czczego i o 41% w odcinku jelita krętego) po perfuzji wodnym ekstraktem z cykorii o stężeniu 10 g/L zawierającym cholesterol w stężeniu 2 mmol/L. Natomiast czysta inulina zastosowana w tym samym stężeniu zredukowała istotnie wchłanianie cholesterolu w obu odcinkach jelita cienkiego, odpowiednio o 39 i 51% w porównaniu z grupą kontrolną. Według autora prawdopodobnie jest to związane ze zwiększeniem lepkości treści jelitowej. Może to świadczyć, że produkty zawierające ekstrakt z cykorii bądź czystą inulinę mogą wywierać korzystny wpływ zarówno u osób zdrowych, jak i osób z chorobami sercowo-naczyniowymi [24]. *Zaky* podaje, że u szczurów z cukrzycą karmionych przez 5 tyg. pokarmem zawierającym 5, 10 i 15% suchego wyciągu ze słonecznika bulwiastego nastąpiło istotne obniżenie stężenia zarówno całkowitego cholesterolu, jak i triglicerydów we krwi oraz frakcji cholesterolu LDL i VLDL (*very low density lipoproteins*) we wszystkich grupach. W żadnej grupie nie zaobserwowano jednak znaczącej zmiany HDL [19]. Fruktany, w tym inulina, wywierają wpływ na obniżenie stężenia cholesterolu we krwi poprzez zdolność wiązania w jelicie kwasów tłuszczowych [25].

Biodostępność minerałów

Inulina wpływa również na biodostępność niektórych składników mineralnych podawanych z pożywieniem. *Krejpcio i wsp.* wykazali, iż suplementacja diety przez 10 tyg. fruktanami typu inuliny, stanowiącej 10% masy ciała szczurów, zwiększyła u nich biodostępność magnezu o 15,2% oraz prowadziła do zwiększenia zawartości magnezu w kości udowej o 5,3% [26]. Inni autorzy stwierdzili zwiększoną biodostępność wapnia o 58%, podając inulinę zdrowym młodym mężczyznom w dawce 40 g/dzień przez okres 28 dni [27]. *Scholz-Ahrens i wsp.* stwierdzili zwiększenie biodostępności takich pierwiastków jak magnez, wapń, cynk i żelazo po spożyciu fruktanów, co może mieć istotny wpływ na polepszenie mineralizacji kości. Autorzy sugerują, że prawdopodobnym mechanizmem większej absorpcji minerałów jest spożywanie nietrawionych węglowodanów, w tym inuliny i ich fermentacja w odcinku jelita grubego. Na skutek tego wzrasta przede wszystkim ilość bifidobakterii i produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (głównie octowego, masłowego, propionowego) oraz hydroksykwasów (mlekowego), co wpływa na obniżenie pH w jelicie. W rezultacie następuje wzrost rozpuszczalności

minerałów, szczególnie wapnia. Ponadto odnotowano zwiększenie długości kosmków krypt jelitowych, liczby komórek nabłonka w kryptach, przepływu żylnego w kątnicy i wchłaniania wapnia. Polepszenie wchłaniania niektórych pierwiastków, szczególnie wapnia, poprzez spożywanie inuliny odgrywa ważną rolę w okresie dojrzewania przy zwiększonym zapotrzebowaniu na wapń, a także w okresie okołomenopauzalnym, w którym zwiększa się ryzyko wystąpienia osteoporozy [28]. Odmiennego zdania są *Coudray i wsp.*, którzy nie stwierdzili znaczącego wpływu inuliny, spożywanej przez mężczyzn w dawce 40 g/dzień przez okres 28 dni, na absorpcję i równowagę magnezu, cynku i żelaza [27]. Podobnie, nie wykazano istotnych różnic we wchłanianiu wapnia u mężczyzn po spożywaniu inuliny w dawce 15 g/dzień przez okres 3 tyg. [29].

Podsumowując, spożywanie produktów zawierających inulinę może wpływać korzystnie na zdrowie z uwagi na jej udział w zapobieganiu rozwojowi chorób cywilizacyjnych, na przykład cukrzycy i otyłości.

Piśmiennictwo

1. *Lutomski J.*: Topinulin – pogoda dla zdrowia. Post Fitoter. 2001, 2 (1), 30–31.
2. *Roberfroid M.B.*: Inulin-type fructans: Functional food ingredients. J Nutr. 2007, 137, 2493–2502.
3. *Bach Knudsen K.E., Hessov I.*: Recovery of inulin from Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) in the small intestine of man. Br J Nutr. 1995, 74, 101–113.
4. *Cieślik E., Gębusia A.*: Żywność funkcjonalna z dodatkiem fruktanów. Żywność Nauka Technologia Jakość. 2011, 2, 27–37.
5. *Crittenden R.G., Playne M.J.*: Production, properties and applications of food-grade oligosaccharides. Trends Food Sci Tech. 1996, 7, 353–361.
6. *Niness K.R.*: Inulin and oligofructose: What are they? Am Soc Nutr Sci. 1999, 129, 1402–1406.
7. *Lingyun W., Jianhua W., Xiaodong Z., Da T., Yalin Y., Chenggang C. et. al.*: Studies on the extracting technical conditions of inulin from Jerusalem artichoke tubers. J Food Eng. 2007, 79, 1087–1093.
8. *Lamer-Zarawska E., Niedworek J.*: Fitoterapia. Terapeutyczne zastosowanie surowców zielarskich i ich składników. In: Fitoterapia i leki roślinne. Ed. E. Lamer-Zarawska. PZWL, Warszawa 2007.
9. *Gibson G.R., Beatty E.R., Wang X., Cummings J.H.*: Selective stimulation of bifidibacteria in the human colon by oligofructose and inulin. Gastroenterol. 1995, 108, 975–982.
10. *Langlands S.J., Hopkins M.J., Coleman N., Cummings J.H.*: Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. Gut. 2004, 53, 1610–1616.
11. *Gibson G.R., Roberfroid M.B.*: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr. 1995, 125, 1401–1412.
12. *Ryżko J.*: Zastosowanie probiotyków i prebiotyków w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit oraz zaburzeń czynnościowych jelita grubego. Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żywienie Dziecka. 2002, 4, 55–60.
13. *Roberfroid M.B.*: Caloric value of inulin and oligofructose. J Nutr. 1999, 129, 1436–1437.
14. *Kleessen B., Sykura B., Zunft H.J., Blaut M.*: Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity and bowel habit in elderly constipated persons. Am J Clin Nutr. 1997, 65, 1397–1402.
15. *Yildiz G., Sacakli P., Gungor T., Uysal H.*: The effect of Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) on blood parameters, liver enzymes and intestinal pH in laying hens. J Anim Vet Adv. 2008, 7, 1297–1300.
16. *Żary-Sikorska E., Juśkiewicz J.*: Wpływ fruktanów o różnym stopniu polimeryzacji łańcucha węglowodanowego na procesy fermentacyjne w końcowym odcinku przewodu pokarmowego u szczurów doświadczalnych. Żywność Nauka Technologia Jakość. 2007, 5, 385–391.
17. *Żółtoszek R., Hanusek M., Kiliańska Z.M., Walaszek Z.*: Biologiczna rola kwasu D-glukarowego i jego pochodnych; potencjalne zastosowanie w medycynie. Post Hig Med Dośw. 2008, 62, 451–462.
18. *Aslan M., Orhan N., Orhan D.D., Ergun F.*: Hypoglycemic activity and antioxidant potential of some medicinal plants traditionally used in Turkey for diabetes. J Ethnopharmacol. 2010, 128, 384–389.
19. *Zaky E.A.*: Physiological response to diets fortified with Jerusalem artichoke tubers (*Helianthus tuberosus* L.) power by diabetic rats. Amer-Eurasian J. Agri & Environ Sci. 2009, 5, 682–688.
20. *Williams C.*: Effect of inulin on lipid parameters in humans. J Nutr. 1999, 129, 1471–1473.
21. *Delzenne N.M., Kok N.N.*: Biochemical basis of oligofructose-induced hypolipidemia in animal models. J Nutr. 1999. 129, 1467–1470.
22. *Davidson M.H., Maki K.C., Synecki C., Torii S.A., Drennan K.B.*: Effects of dietary inulin on serum lipids in men and women with hypercholesterolemia. Nutr Res. 1998, 18, 503–517.
23. *Kim M., Shim H.K.*: The water-soluble extract of chicory influences serum and liver lipid concentrations, cecal short-chain fatty acid concentrations and fecal lipid excretion in rats. J Nutr. 1998, 128, 1731–1736.
24. *Kim M.*: The water-soluble extract of chicory reduces cholesterol uptake in gut-perfused rats. Nutr Res. 2000, 20, 1017–1026.
25. *Anderson J.W., Hanna T.J.*: Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular disease. Am Soc Nutr. 1999. 129, 14575–14665.
26. *Krejpcio Z., Wójciak R.W., Staniek H., Wiśniewska J.*: Wpływ suplementacji diety fruktanami typu inuliny i chromem (III) na wskaźniki gospodarki magnezem u szczura. Żywność Nauka Technologia Jakość. 2009, 4, 175–182.
27. *Coudray C., Bellanger J., Castiglia-Delavaud C., Rémésy C., Vermorel M., Rayssignuier Y.*: Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. Eur J Clin Nutr. 1997, 51, 375–380.
28. *Scholz-Ahrens K.E., Schaafsma G., van den Heuvel E.G., Schrezenmeir J.*: Effect of prebiotics on mineral metabolism. Am J Clin Nutr. 2001, 73, 459–464.
29. *van den Heuvel E.G., Schaafsma G., Muys T., van Dokkum W.*: Nondigestible oligosaccharides do not interfere with calcium and nonheme-iron absorption in young, healthy men. Am J Clin Nutr. 67, 445–451.

Komentarz

Inulina jest znanym od wielu lat prebiotykiem, po suplementacji którym dochodzi w jelicie grubym do fermentacji i zwiększenia liczby pożytecznych bakterii, głównie biofidobakterii. Razem z błonnikiem i pektynami inulina reguluje wypróżnienia poprzez pobudzenie kurczliwości ścian jelita. Inulina działa również hipoglikemicznie, dlatego wchodzi w skład diety dla cukrzyków. Ma także działanie przeciwmiażdżycowe – obniża stężenia cholesterolu.

Komentowana praca zawiera interesujące informacje dotyczące inuliny – naturalnego oligomeru fruktozy, który może wpływać korzystnie na zdrowie człowieka poprzez zapobieganie rozwojowi niektórych chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca czy otyłość. Artykuł zawiera ciekawe informacje zarówno poznawcze, jak i praktyczne, dlatego może zainteresować dużą grupę czytelników.

prof. dr hab. n. med. *Maria Laszczyńska*

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2012, 58, 1, 66–70

EWA ŁODYGOWSKA, DAMIAN A. CZEPITA[1]

SCHOOL PHOBIA IN CHILDREN WITH DYSLEXIA

LĘK SZKOLNY U DZIECI Z DYSLEKSJĄ

Ośrodek Psychoterapii i Treningów Psychologicznych „MARGO"
ul. Grota Roweckiego 27a/10, 71-297 Szczecin
Kierownik: dr n. społ. *Ewa Łodygowska*

[1] Studia Doktoranckie Wydziału Humanistycznego Uniwersytetu Szczecińskiego
ul. Ogińskiego 16/17, 71-431 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. *Maria Czerepaniak-Walczak*

Streszczenie

Wstęp: Zaburzenia dyslektyczne dotyczą licznej grupy dzieci. Wpływają na sferę emocjonalno-społeczną, skutkując negatywnymi konsekwencjami w funkcjonowaniu szkolnym dzieci.

Celem zaprezentowanych badań było określenie, jaki rodzaj pomocy terapeutycznej może wpływać na lęk szkolny przejawiany przez dzieci dyslektyczne.

Materiał i metody: Zbadano 165 dzieci dyslektycznych, stosując kwestionariusz „Ja i moja szkoła" Elżbiety Skrzypek-Siwińskiej. W badaniach uwzględniono doświadczenia terapeutyczne dzieci i wyłoniono trzy grupy: 1) dzieci objęte systematyczną terapią, 2) dzieci z niesystematycznymi doświadczeniami terapeutycznymi, 3) dzieci bez pomocy terapeutycznej.

Wyniki: Dzieci z niesystematycznymi doświadczeniami terapeutycznymi cechuje wyższy poziom ogólnego lęku szkolnego. Dzieci te przejawiają wyższy poziom lęku, spowodowanego sytuacjami sprawdzania wiedzy. Dziewczęta, niezależnie od doświadczeń terapeutycznych, charakteryzuje wyższy poziom ogólnego lęku szkolnego, jak również lęku związanego z sytuacjami weryfikowania wiedzy.

Wnioski: Przeprowadzone badania wskazują, że jakość udzielanej pomocy terapeutycznej wpływa na sferę emocjonalną dzieci dyslektycznych. Niesystematyczna pomoc terapeutyczna może powodować istotne konsekwencje w postaci nasilonego lęku szkolnego.

H a s ł a: lęk szkolny – dysleksja.

Summary

Purpose: Dyslexic disorders are found in many children, affecting the emotional and social sphere and producing negative consequences for school functioning of the child. The aim of the present work was to determine the impact of the type of therapy on school phobia in dyslexic children.

Material and methods: 165 dyslexic children were examined using the questionnaire "Me and my school" developed by Elżbieta Skrzypek-Siwińska. The therapeutic experience of the children was taken into account and three groups were formed: 1) children with regular therapy; 2) children with occasional therapy; 3) children without therapy.

Results: Children with occasional therapy demonstrated higher levels of school phobia. These children exhibited a higher level of fear in situations when their knowledge was tested. Girls revealed a higher level of school phobia and knowledge testing fear, regardless of their therapeutic experience.

Conclusions: The present study disclosed that the quality of therapy affects the emotional sphere of dyslexic children. Irregular therapy can produce serious consequences in the form of enhanced school phobia.

K e y w o r d s: school phobia – dyslexia.

Introduction

Developmental dyslexia is a disorder affecting 10–15% of children [1], conditioned by genetic [2] and neurological factors [3, 4].

International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [5] categorizes developmental dyslexia as a type of specific disorders of school skill development (F81), distinguishing specific reading disorders (F81.0) and specific disorders in mastering correct spelling (F81.1). Moreover, the ICD-10 classification shows the relationship of specific reading difficulties with speech and language disturbances and highlights the dynamic nature of the problems – continuing problems associated with reading, writing difficulties which may be longer though improving reading skills. In addition attention is drawn to the possibility of the emergence of emotional and behavioral problems during the school period.

Dyslexic difficulties affect the emotional-motivational and social sphere of a child, which may result in reduced self-esteem [6], withdrawal from school activity [7] and fear of failure [8], as well as increased level of fear [8, 9].

Fear is a negative emotional feeling and accompanies almost all non-favorable events to humans. School fear refers to situations related to the functioning of the child in school and applies both to learning, as well as situations associated with the in class functioning [10, 11].

Although low levels of fear may serve an adaptive function (for example when it becomes a source of energy in a particular situation and encourages concentration on an action), high levels – inappropriate to the situation – the level of fear usually serves an inadaptable function role, having disorganizing effects on the functioning of the child [11]. This happens in situations where tension indicates the apparent threat and the degree of fear exceeds the optimal level for the child.

In literature it is possible to encounter research confirming exacerbated fear levels among dyslexic children [7, 8], as well as studies not confirming it [12]. However, little is reported about the impact of specialized counseling on fear levels of school children with dyslexia. Hence, the aim of this study is to determine whether dyslexic children with different therapeutic experience vary in the level of general school fear and other forms of it: fear due to inadequate performance, fear caused by the teacher behavior, fear occurring during oral or written tests.

Material and methods

The study included 165 pupils of the sixth grade of primary school and the first and second grade of gymnasium with a diagnosed developmental dyslexia. The studied subjects were classified into three equal groups (n = 55) with an equal sex ratio (30 boys, 25 girls):

– group 1 – dyslexic children covered with a minimum three year therapeutic aid, lasting until the time of the test;

– group 2 – dyslexic children with unsymmetrical therapeutic experience, that is those who in the past (at least two years before the time of testing) have stopped to participate in therapeutic activities. In addition, the activities were irregular, with at least one break lasting over a year and a half;

– group 3 – children with dyslexia, who were never covered by any form of specialist therapeutic help.

Information regarding the therapeutic experiences of children were gathered on the basis of a psychological interview as well as by using a teacher questionnaire and a questionnaire for therapists developed by Ewa Łodygowska.

The groups were compared in terms of demographic factors, intelligence and the characteristics of dyslexic disorders; the groups proved to be homogeneous.

In the study the questionnaire "I and my school" by Skrzypek-Siwiński was used. This type of "paper-pencil" tool helps to specify the overall level of school fear. It also enables to examine fear associated with factors such as poor academic achievement (NO), the behavior of the teacher (ZN), and situations of verifying knowledge: oral testing (OD) and written tests (KL) [13]. The questionnaire used is characterized by good reliability (Cornbach's internal consistency coefficient for the school fear scale is 0.911) and satisfactory absolute stability (test-retest method: 0.76–0.870) [13].

In order to statistically verify the data two mean analysis of variance ANOVA and Tukey's HSD post-hoc test were used.

The presented study is part of the research conducted within the doctoral thesis of Ewa Łodygowska, under the supervision of dr hab. prof. UG Teresa Rostowska.

Results

Table 1 presents descriptive statistics of each variable with the division into groups based on the criterion of therapeutic experience type and gender.

The carried out two mean analysis of variance ANOVA in scheme 3 (types of therapeutic experience) × 2 (gender), where the dependent variable is the level of school fear (LS), shows a significant main effect of the impact of the type of therapeutic experience and the impact of gender on the level of school fear. No evidence of an interaction effect of both factors were found, which means both of them are independent (Tab. 2).

Girls are characterized by higher levels of school fear and this relationship exists regardless of their therapeutic experience (Fig. 1).

However, the kind of therapeutic experience also differentiates dyslexic children in terms of manifested school fear. Analysis with Tukey's post hoc tests shows that group 2 achieved significantly higher scores than group 1 ($p = 0{,}005$); the other dependencies are not statistically significant.

The statistical analysis of impact of the type of therapeutic experience and gender on school fear whose source is poor academic achievement (NO) and the behavior of the teacher (ZN) showed no statistically significant correlations ($p > 0{,}05$).

T a b l e 1. **Descriptive statistics of variables**

T a b e l a 1. **Statystyki opisowe zmiennych**

Group Grupa	Gender Płeć	N	LS		NO		ZN		OD		KL	
			M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
1	boys chłopcy	30	24.8	11.22	4.53	2.26	2.8	2.14	7.67	3.94	3.97	3.31
	girls dziewczęta	25	26.88	12.79	4.64	2.56	2.36	2.02	9.20	5.45	4.72	3.70
	total ogółem	55	25.25	11.89	4.58	2.38	2.60	2.08	8.36	4.71	4.31	3.48
2	boys chłopcy	30	31.30	13.12	4.63	1.9	2.93	2.07	9.77	5.13	5.74	3.28
	girls dziewczęta	25	37.76	15.37	5.56	2.18	3.76	1.74	12.68	5.64	7.28	3.86
	total ogółem	55	34.32	14.42	5.05	2.07	3.31	1.95	11.09	5.52	6.29	3.63
3	boys chłopcy	30	26.8	14.94	4.17	2.28	2.67	2.02	9.03	5.23	4.17	4.09
	girls dziewczęta	25	33.28	16.89	4.72	2.57	2.92	2	11.20	6.36	6.08	4.32
	total ogółem	55	29.75	16.04	4.42	2.41	2.78	2.10	10.02	5.82	5.04	4.26

LS – school fear / ogólny lęk szkolny; NO – poor academic achievement fear / lęk z powodu niedostatecznych osiągnięć; ZN – fear related to teacher's behavior / lęk z powodu zachowania nauczyciela; OD – fear during oral tests / lęk w sytuacji odpytywania; KL – fear during written tests / lęk podczas klasówek

T a b l e 2. **Analysis of variance: effect of therapeutic experience and gender on the level of school phobia**

T a b e l a 2. **Podsumowanie analizy wariancji dla oszacowania wpływu doświadczeń terapeutycznych i płci na poziom lęku szkolnego**

Parameters Parametry	School phobia Lęk szkolny			
	F	df	p	eta^2
Group (type of therapeutic experience) / Grupa (rodzaj doświadczeń terapeutycznych)	5.189**	2;159	0.007	0.061
Gender / Płeć	5.165*	1;159	0.024	0.031
Group * Gender Grupa * Płeć	0.444	2;159	0.644	0.006

*p < 0.05; **p < 0.01

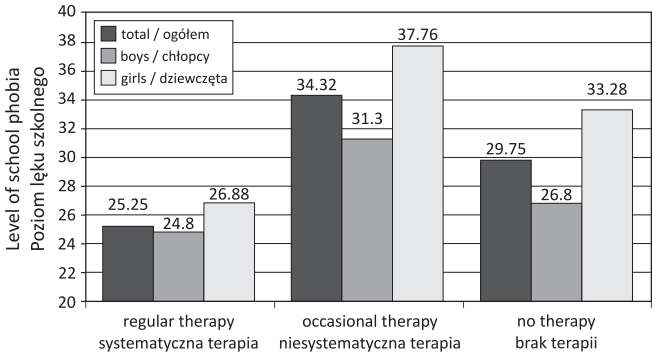


Fig. 1. Level of school phobia among children with various therapeutic experiences

Ryc. 1. Poziom lęku szkolnego u dzieci z różnymi doświadczeniami terapeutycznymi

T a b l e 3. **Analysis of variance: effect of therapeutic experience and gender on the level of school phobia during written and oral tests**

T a b e l a 3. **Podsumowanie analizy wariancji dla oszacowania wpływu doświadczeń terapeutycznych i płci na poziom lęku szkolnego w sytuacji odpytywania i klasówek**

Parameters / Parametry	OD				KL			
	F	Df	P	eta^2	F	df	p	eta^2
Group (type of therapeutic experience) Grupa (rodzaj doświadczeń terapeutycznych)	3.841*	2;159	0.023	0.046	4.048*	2;159	0.019	0.048
Gender / Płeć	7.093**	1;159	0.009	0.043	6.457*	1;159	0.012	0.039
Group * Gender / Grupa * Płeć	0.232	2;159	0.793	0.003	0.399	2;159	0.672	0.005

*p < 0.05; **p < 0.01

However, in the case of two other fear causing factors – oral testing (OD) and written tests (KL) a two mean analysis of variance ANOVA in scheme 3 was carried out (types of therapeutic experience) × 2 (gender) show significant main effects and irrelevant effects of the interaction (Tab. 3).

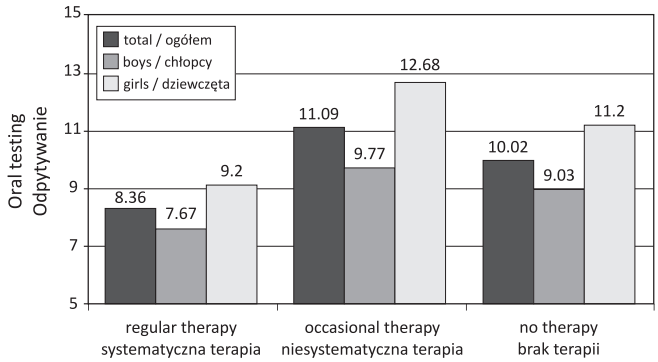


Fig. 2. Level of school phobia associated with oral testing among children with various therapeutic experiences

Ryc. 2. Poziom lęku związanego z sytuacjami odpytywania u dzieci dyslektycznych z różnymi doświadczeniami terapeutycznymi

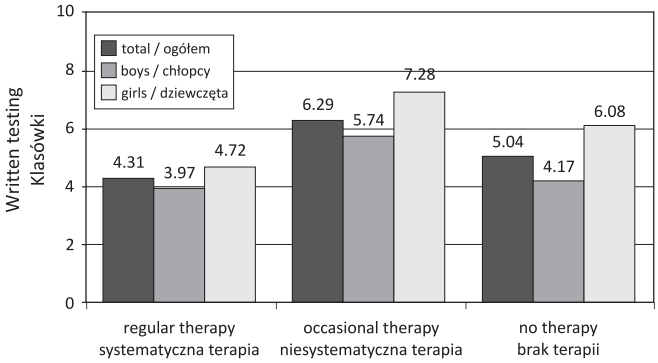


Fig. 3. Level of school phobia associated with written testing among children with various therapeutic experiences

Ryc. 3. Poziom lęku związanego z sytuacjami klasówek u dzieci dyslektycznych z różnymi doświadczeniami terapeutycznymi

This means that in case of knowledge verification (during oral and written tests) girls show significantly higher levels regardless of their therapeutic experience (Figs 2, 3).

In addition, there is an important difference between groups of different therapeutic experience. Children in group 2 exhibit significantly higher levels of fear in oral test situations ($p = 0.021$) and written test situations ($p = 0.017$) than children from group 1. Group 3, receiving an intermediate result is not significantly different from the other two groups.

Discussion

The study showed that the therapeutic effects of unsystematic care results in severe levels of fear in dyslectic children. Regular therapeutic support leads to a low level of school fear, which may indicate that professional therapy strengthens the sense of competence in children and allows them to use effective strategies when dealing with difficult situations [14, 15]. Surprising is the fact that a group of children without therapeutic experience – achieves intermediate results – and on a statistical level does not differ from the two remaining groups. Perhaps the reason for this is the giving up on school activities by children from this group and compensating the difficulties in other areas of life [8, 16]. In effect, learning as an irrelevant life activity does not involve the emotional sphere and does not determine fear.

The study also showed that boys and girls of various therapeutic experiences in a similar way react to the behavior of the teacher. They also do not differ in the fear level associated with school grades.

The situation of knowledge verification is fear creative. Both written and oral tests are perceived by girls as more threatening than in the case of boys. The perception of potentially stressful situations may be explained by the dependence confirmed in other studies that girls often apply the coping style based on emotions, and more frequently "struggle to overcome problems" by avoiding and seeking other activities [17].

However, no matter their gender – the type of therapeutic experience can affect the way knowledge testing situations are perceived as a threat. Children with unsystematic treatment experience show a higher level of fear (than children with systematic therapy), which may be associated with the weaker sense of efficacy and less competence in dealing with difficult situations [14], and – the recognition of learning as an important value.

Conclusions

Therapeutic interventions may not help a child with dyslexia but can also contribute to negative consequences if they are of inadequate duration, regularity and continuity. One such consequence is severe school fear that can affect in a disorganizing way the functioning of a child at school and determine the perception of school situations.

It is worth noting that knowledge verification situations are typical school situations. Thus, if a child perceives them in terms of threat, fear that goes with it can be activated very often, almost on every lesson. This permanent state of tension can lead to several changes in the cognitive, emotional, motivational spheres as well as it can contribute to the forming of psychogenic illnesses.

References

1. *Bogdanowicz M.*: Specyficzne trudności w czytaniu i pisaniu – pomoc psychologiczna i pedagogiczna. In: Dysleksja rozwojowa. Perspektywa psychologiczna. Ed. G. Krasowicz-Kupis. Harmonia, Gdańsk 2006, 125−141.
2. *Harlaar N., Spinath F.M., Dale P.S., Plomin R.*: Genetic influences on early word recognition abilities and disabilities: a study of 7-year-old twins. J Child Psychol Psychiat. 2005, 46, 373−384.
3. *Habib M.*: The neurological basis of developmental dyslexia. An overview and working hypothesis. Brain. 2000, 123, 2373−2399.
4. *Shaywitz B.A., Lyon G.R., Shaywitz S.E.*: The role of functional Magnetic Resonance Imaging in understanding reading and dyslexia. Dev Neuropsychol. 2006, 30, 613−632.

5. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). Version for 2010 http://apps.who.int/classifications/icd10.
6. *Zeleke S.*: Self-concepts of students with learning disabilities and their normally achieving peers: a review. Eur J Spec Needs Educat. 2004, 19, 145−170.
7. *Alexander-Passe N.*: The sources of manifestations of stress amongst school-aged dyslexics, compared with sibling controls. Dyslexia. 2008, 14, 291−313.
8. *Ridscale J.*: Dyslexia and self-esteem. In: The study of dyslexia. Eds. M. Turner, J. Rack. Kluwer Academic–Plenum Publishers, New York 2004, 249−273.
9. *Terras M.A., Thompson L.C., Minnis H.*: Dyslexia and psycho-social functioning: an exploratory study of the role of self-esteem and understanding. Dyslexia. 2009, 15, 304−327.
10. *Vasta R., Haith M.M., Miller S.A.*: Psychologia dziecka. WSiP, Warszawa 1995.
11. *Obuchowska I.*: Dynamika nerwic. Psychologiczne aspekty zaburzeń nerwicowych u dzieci i młodzieży. PWN, Warszawa 1983.
12. *Krasowicz-Kupis G., Pietras I.*: Funkcjonowanie psychospołeczne osób z dysleksją – stereotypy i fakty. Przegląd literatury. In: Zrozumieć, żeby pomóc. Dysleksja w ujęciu interdyscyplinarnym. Eds. I. Pietras, G. Krasowicz-Kupis. Gdynia, Operon 2008.
13. *Zwierzyńska E., Matuszewski A.*: Kwestionariusz „Ja i moja szkoła". Centrum Metodyczne Pomocy Psychologiczno-Pedagogicznej, Warszawa 2002.
14. *Łodygowska E.*: Wybrane aspekty poczucia sprawstwa szkolnego u dzieci dyslektycznych z różnymi doświadczeniami terapeutycznymi. Uniwersytet Gdański, Gdańsk 2011.
15. *Bogdanowicz M., Łockiewicz M., Bogdanowicz K.*: Umiejętności życiowe. In: Dysleksja: Przewodnik dla dorosłych. Ed. I. Smythe. Leonardo Include Project, Smythe. 2007, 59−75.
16. *Skaalvik S.*: Reading problems in school children and adults: experiences, self-perceptions and strategies. Soc Psychol Edu. 2004, 7, 105−125.
17. *Alexander-Passe N.*: How dyslectic teenagers cope: an investigation of self-esteem, coping and depression. Dyslexia. 2006, 14, 256−275.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2012, 58, 1, 71–77

SYLWIA SOBOTA

ODDZIAŁYWANIE ZWIĄZKÓW LIPIDOWYCH NA ZAWARTOŚĆ FLUORKÓW W POROŻACH I KOŚCIACH CZASZKI SAREN (*CAPREOLUS CAPREOLUS L.*)*

THE INFLUENCE OF LIPID COMPOUNDS ON THE CONTENT OF FLUORIDES IN ANTLERS AND CRANIAL BONES OF ROE DEER (*CAPREOLUS CAPREOLUS L.*)*

Zakład Chemii Medycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Joanna Bober*

Streszczenie

Wstęp: Fluor jest pierwiastkiem lipofilnym, dlatego lipidy odgrywają znaczącą rolę w kumulacji i metabolizmie fluorków w narządach i płynach ustrojowych. Do interakcji fluorków z lipidami dochodzi m.in. w kościach i porożach zwierzyny płowej. Pomimo iż ogólna zawartość fluorków i związków lipidowych w kościach była wielokrotnie badana, to niewiele wiadomo o ich wzajemnym oddziaływaniu w corocznie zrzucanych porożach.

Celem pracy było ustalenie zależności między zawartością lipidów całkowitych oraz pięciu najważniejszych kwasów tłuszczowych, kwasem linolowym (C 18:2 Δ 9,12), oleinowym (C 18:1 Δ 9), palmitynowym (C 16:0), stearynowym (C 18:0) i eikozadienowym (C 20:2 Δ 11,14), a stężeniem fluorków w kościach czaszek i porożach saren (*Capreolus capreolus L.*).

Materiał i metody: Zawartość fluorków w porożach i kościach czaszki oznaczono za pomocą elektrody jonoselektywnej, lipidy całkowite zostały oznaczone metodą spektrofotometryczną, a kwasy tłuszczowe techniką chromatografii gazowej z zastosowaniem wzorca wewnętrznego (kwasu heptadekanowego C 17:0).

Wyniki i wnioski: Średnia zawartość fluorków w porożach wynosiła 0,0004 mg/g (SD: 0.10718), a w kościach czaszek 0,0004 mg/g (SD: 0,14988), natomiast średnia zawartość lipidów w porożach wynosiła 64,63736 mg/g (SD: 17,62648), a w kościach czaszek 73,03208 mg/g (SD: 22,69000). U osobników starych tendencja

Summary

Introduction: Fluorine is a lipophilic element and for this reason lipids play a significant role in the accumulation and metabolism of fluorides in organs and bodily fluids. One of the places where interactions between fluorides and lipids can be observed are bones and antlers of deer. Even though the overall content of fluorides and lipid compounds in bones has repeatedly been analysed, we still know little about their interactions in antlers which are shed every year.

The aim of this study was to determine the relation between the total content of total lipids and five most important fatty acids, linoleic acid (C 18:2 Δ 9.12), oleic acid (C 18:1 Δ 9), palmitic acid (C 16:0), stearic acid (C 18:0), and eicosadienoic acid (C 20:2 Δ 11.14), and the content of fluorides in cranial bones and antlers of roe deer (*Capreolus capreolus L.*).

Material and methods: The content of fluorides in antlers and cranial bones of roe deer was measured with an ion-selective electrode, total lipids were determined with a spectrophotometric method, and fatty acids were identified with gas chromatography and an internal standard (heptadecanoic acid C 17:0).

Results and conclusions: The mean amount of fluorides in antlers and cranial bones was 0.0004 mg/g (SD: 0.10718) and 0.0004 mg/g (SD: 0.14988), respectively. The mean content of lipids in antlers and cranial bones was 64.63736 mg/g (SD: 17.62648) and 73.03208 mg/g (SD: 22.69000), respectively. In older animals, a tendency for fluorides

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjęta przez Radę Wydziału Lekarskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. przyr. *Zygmunt Machoy*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 107 stron, 22 tabele, 33 ryciny, 121 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of the doctoral thesis approved by the Council Faculty of Medicine Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Zygmunt Machoy* Sc. Habil. Original typescript comprises: 107 pages, 22 tables, 33 figures, 121 references.

do zwiększonej akumulacji fluorków w porożach oraz do odkładania się fluorków w kościach czołowych może być przyczyną wyrastania coraz mniej okazałych poroży, czyli ich inwolucji.

H a s ł a: fluorki – lipidy – kwasy tłuszczowe – poroże – kości czaszki – sarna.

Wstęp

Celem pracy była ocena roli fluoru w budowie i metabolizmie tkanek twardych u zwierzyny płowej. Do tkanek twardych zalicza się również poroża i kości czaszki zwierząt. Poroża są kostną strukturą charakterystyczną dla rodziny jeleniowatych (*Cervidae*) [1, 2, 3]. Co roku są one zrzucane, a następnie w ciągu ok. 3–4 miesięcy gwałtownie odbudowywane [4, 5, 6]. Z organizmem zwierząt poroża łączą się za pośrednictwem możdżeni wyrastających na kości czaszki [7]. Przez możdżenie dostarczane są wszystkie substancje potrzebne do corocznego wzrostu poroży [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Tkanki kości czaszki i poroża jeleniowatych wykazują wiele wspólnych cech fizykochemicznych, natomiast jedną z ciekawszych różnic jest bardzo szybki wzrost poroży, który w okresie ich tworzenia może wynosić nawet 2 cm na dobę [4, 15]. Szczególne zainteresowanie budzi w nich zawartość fluorków. Na zawartość fluorków w tkankach i płynach ustrojowych mogą również wpływać lipidy, będące ważnymi składnikami kości i poroży [1].

W pracy własnej postanowiono ocenić, czy lipidy mają wpływ na kumulację fluorków w porożach i kościach czaszki saren (*Capreolus capreolus L.*). Materiał do badań zebrano z dwóch terenów, uprzemysłowionego (Szczecin) i rolniczego (Drawsko Pomorskie) oddalonych od siebie o 100 km [16]. Celem pracy było również sprawdzenie, czy większa zawartość lipidów sprzyja zwiększonej zawartości fluorków w tkankach twardych.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 22 próbkach ze skostniałych poroży oraz czaszek saren (*Capreolus capreolus L.*), które pochodziły z planowanych odstrzałów myśliwskich z dwóch nadleśnictw województwa zachodniopomorskiego. Zwierzęta podzielono na dwie grupy pod względem wieku: młode (1–2 lata) i stare (4–8 lat). Zwierzęta tego gatunku dożywają średnio 10 lat. Wiek zwierząt określono na podstawie stanu uzębienia [17]. Poroża i kości czaszek po oczyszczeniu i odtłuszczeniu w acetonie osuszano w temperaturze pokojowej. Dla uzyskania sproszkowanego materiału nawiercono je wiertarką stomatologiczną [18] w określonych miejscach: dla poroży w pobliżu ich róż (u podstawy poroży), a kości czaszki – przy możdżeniach [19].

to accumulate in antlers and frontal bones may be the reason why antlers appear less impressive, i.e. undergo involution.

K e y w o r d s: fluorides – lipids – fatty acids – antlers – cranial bones – roe deer.

Introduction *

The object of our research was the role of fluorine in the building and the metabolism of the hard tissues of deer. To the hard tissues belong also the antlers and cranial bones of the animals. Antlers are a bone structure characteristic for the deer family (*Cervidae*) [1, 2, 3]. They are shed every year and then rapidly regrown in a period of about 3–4 months [4, 5, 6]. The antlers are connected to the organism of the animals by pedicles which grow on the cranial bones [7]. Through the pedicles they receive all the nutrients that are necessary for the yearly regrowth of the antlers [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

The tissues of cranial bones and antlers of deer show many common physico-chemical properties. One of the most curious differences, however, is the very fast growth of the antlers which can reach a speed of as much as 2 cm per day [4, 15]. Particularly interesting is their content of fluorides. The content of fluorides in tissues and bodily liquids can also be influenced by lipids, which are important components of bones and antlers [1].

The aim of the study presented below was to assess if lipids have an impact on the accumulation of fluorides in the antlers and cranial bones of roe deer (*Capreolus capreolus L.*). The material for the research was collected from two areas: an industrial area (Szczecin) and an agricultural area (Drawsko Pomorskie) (Poland), located at a distance of 100 kilometres from each other [16]. The objective of the study was also to analyse, if a higher content of lipids contributes to a higher content of fluorides in hard tissues.

Material and methods

The research was carried out on 22 samples of ossified antlers and cranial bones of roe deer (*Capreolus capreolus L.*) from planned culls in two Forestry Commissions in the Zachodniopomorskie voivodship (West Pomerania, Poland). The animals were divided into two age-groups: young animals (1–2 years) and old animals (4–8 years). Animals of this species live to an average of 10 years. The age of the animals was established on the basis of the state of the dentition [17]. The antlers and cranial bones were first cleaned and degreased in acetone and then dried at room temperature. In order to obtain powdered material a dentist's drill was applied [18] in specific places: for the antlers – near their coronets (at the base of the antler) and for the cranial bones – at the pedicals [19].

* Translated by / Tłumaczenie *Sylwia Sobota*

Stężenie fluorków w tkankach twardych oznaczono za pomocą elektrody jonoselektywnej [20]. Lipidy całkowite oznaczono w uzyskanych ekstraktach metodą spektrofotometryczną [21, 22, 23], a kwasy tłuszczowe były oznaczane ilościowo techniką chromatografii gazowej z zastosowaniem metody wzorca wewnętrznego (kwasu heptadekanowego) [21, 23, 24].

Wszystkie uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Porównanie różnic między grupami zostało poprzedzone oceną normalności rozkładów. Z powodu braku normalności w analizie statystycznej posłużono się testami nieparametrycznymi [21]. Wyniki opracowano statystycznie przy użyciu programu Statistica 6.1, posługując się testem kolejności par Wilcoxona i testem U Manna–Whitneya oraz oznaczając korelacje rang Spearmana [25].

Wyniki

Średnie zawartości fluorków [8], lipidów całkowitych oraz pięciu kwasów tłuszczowych, linolowego (C 18:2 Δ 9,12), oleinowego (C 18:1 Δ 9), palmitynowego (C 16:0), stearynowego (C 18:0) i eikozadienowego (C 20:2 Δ 11,14), przedstawiono na rycinach 1–4. Test U Manna–Whitneya nie wykazał różnic istotnych statystycznie z $p < 0,05$ dla jonu fluorkowego oraz kwasów tłuszczowych i lipidów całkowitych względem zmiennej wieku, ale wykazał różnice względem miejsca bytowania zwierząt dla: fluorków w kościach czaszki ($p = 0,013770$), kwasu oleinowego w porożach ($p = 0,000139$) i kwasu palmitynowego w kościach czaszki ($p = 0,035828$).

W tabeli 1 zamieszczono różnice istotne statystycznie w zawartości fluorków, kwasów tłuszczowych i lipidów całkowitych zawartych w porożach i w kościach czaszki. Stwierdzono dwie pary zmiennych, dla których istnieją różnice istotne statystycznie. Są to dla osobników młodych: ole/a & ole/b oraz ste/a & ste/b, a dla osobników starych: ole/a & ole/b oraz pal/a & pal/b.

The content of fluorides in the hard tissues was determined with an ion-selective electrode [20]. The total lipids in the extracts were determined with the spectrophotometric method [21, 22, 23] and the quantity of the fatty acids with the technique of gas chromatography with the application of an internal standard (heptadecane acid) [21, 23, 24].

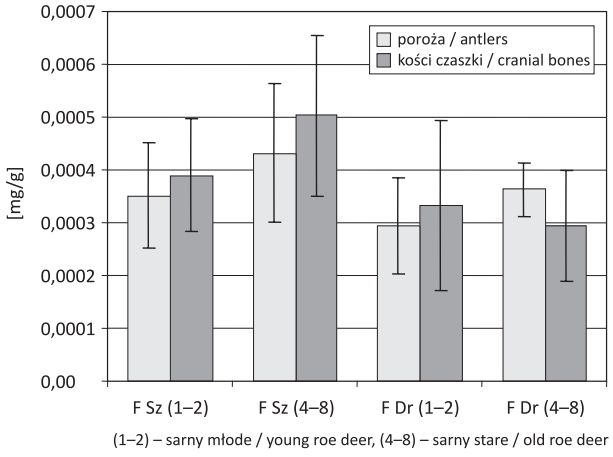
All the obtained results were subjected to a statistical analysis. The comparison of the differences between the groups was preceded by an assessment of the normality of the distributions. Due to the lack of normality in the statistical analysis, nonparametric tests were used [21]. The processing of the statistical results was carried out with the help of the programme Statistica 6.1, with the application of the Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test, the U-Mann–Whitney test and the Spearman test [25].

Results

The average amounts of fluorides [8], total lipids and the five fatty acids, linoleic acid – lin, oleic acid – ole, palmitic acid – pal, stearic acid – ste and eicosadienic acid – eic, are presented in figures 1–4. The U-Mann–Whitney test did not show any statistically significant differences with $p < 0.05$ for fluoride ions as well as fatty acids and total lipids with regard to the age variable, but revealed differences in terms of occurrence of fluorides in the cranial bones ($p = 0.013770$), of oleic acid in the antlers ($p = 0.000139$) and palmitic acid in the cranial bones ($p = 0.035828$).

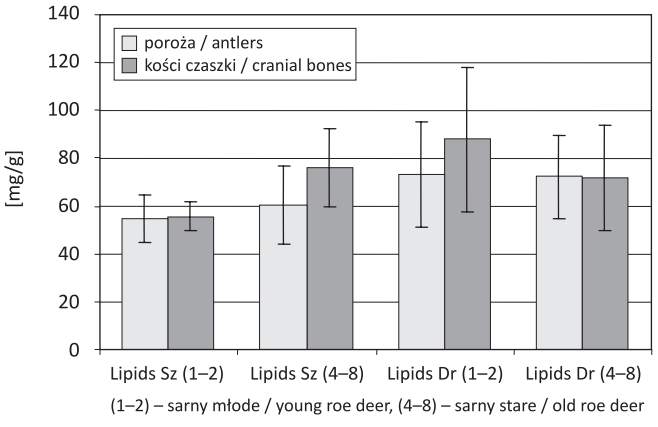
The statistically significant differences of the content of fluorides, fatty acids and total lipids in antlers and cranial bones are presented in table 1. Two pairs of variables were observed, for which there is a statically essential difference, i.e. for young specimens ole/a & ole/b as well as ste/a & ste/b and for old specimens ole/a & ole/b as well as pal/a & pal/b.

Table 2 presents the values of Spearman's rank correlation coefficients, which make it possible to assess the



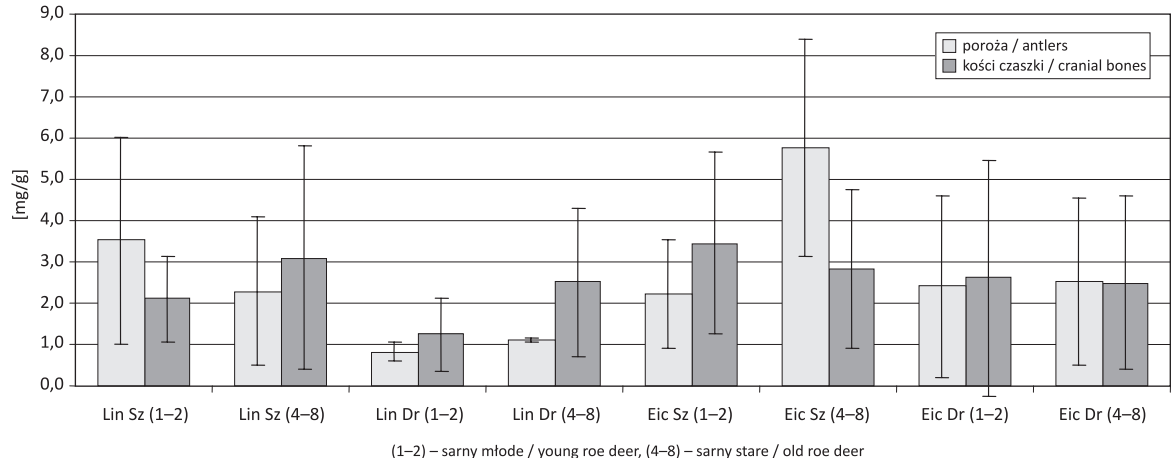
Ryc. 1. Średnie zawartości i odchylenia standardowe fluorków (F) w porożach i kościach czaszek saren pochodzących z okolic Szczecina (Sz) i Drawska Pomorskiego (Dr)

Fig. 1. Mean contents and standard deviations for fluorides (F) in antlers and cranial bones of roe deer from the area of Szczecin (Sz) and Drawsko Pomorskie (Dr)



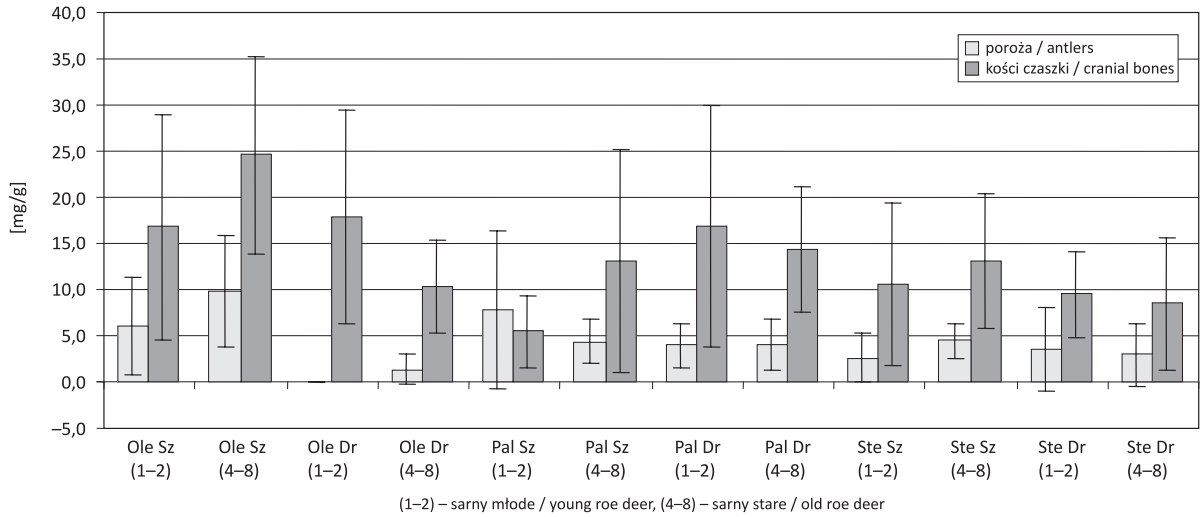
Ryc. 2. Średnie zawartości i odchylenia standardowe lipidów całkowitych w porożach i kościach czaszek saren pochodzących z okolic Szczecina (Sz) i Drawska Pomorskiego (Dr)

Fig. 2. Mean contents and standard deviations for total lipids in antlers and cranial bones of roe deer from the area of Szczecin (Sz) and Drawsko Pomorskie (Dr)



Ryc. 3. Średnie zawartości i odchylenia standardowe kwasu linolowego (lin) i kwasu eikozadienowego (eic) w porożach (a) i kościach czaszek (b) saren pochodzących z okolic Szczecina (Sz) i Drawska Pomorskiego (Dr)

Fig. 3. Mean contents and standard deviations for linoleic acid (lin) and eicosadienoic acid (eic) in antlers (a) and cranial bones (b) of roe deer from the area of Szczecin (Sz) and Drawsko Pomorskie (Dr)



Ryc. 4. Średnie zawartości i odchylenia standardowe kwasu oleinowego (ole), kwasu palmitynowego (pal) oraz kwasu stearynowego (ste) w porożach i kościach czaszek saren pochodzących z okolic Szczecina (Sz) i Drawska Pomorskiego (Dr)

Fig. 4. Mean contents and standard deviations for oleic acid (ole), palmitic acid (pal), and stearic acid (ste) in antlers and cranial bones of roe deer from the area of Szczecin (Sz) and Drawsko Pomorskie (Dr)

T a b e l a 1. **Zestawienie par zmiennych, których różnice wartości są istotne statystycznie (p < 0,05)**

T a b l e 1. **Pairs of variables for which the difference is statistically significant (p < 0.05)**

Test kolejności par Wilcoxona, osobniki młode Wilcoxon matched-pairs test, young animals		
Zmienne / Variables	n	p
ole/a & ole/b	12	0,004742
ste/a & ste/b	12	0,007649
Test kolejności par Wilcoxona, osobniki stare Wilcoxon matched-pairs test, old animals		
Zmienne / Variables	n	p
ole/a & ole/b	10	0,009345
pal/a & pal/b	10	0,028418

ole – kwas oleinowy / oleic acid, ste – kwas stearynowy / stearic acid, pal – kwas palmitynowy / palmitic acid, a – poroże / antlers, b – kość czołowa czaszki / frontal bone

strength of the correlation between the concentrations of the individual fatty acids and elements in the examined antlers (a) and cranial bones (b) of young and old roe deer. One pair of variables was observed for which the correlations exist both in young specimens and in old ones, i.e. the positive correlation between lin/b & ste/b. In young roe deer no statistically significant correlations with fluorides exist, whereas in old roe deer the fluorides in the antlers show a negative correlation with the total lipids in the antlers and the fluorides in the cranial bones correlate positively with the oleic acid in the cranial bones (tab. 2).

Discussion

Contemporary literature does not provide much information on the topic of the lipid profile in the antlers and

W tabeli 2 przedstawiono wartości współczynników korelacji rang Spearmana pozwalające na ocenę siły korelacji pomiędzy stężeniami poszczególnych kwasów tłuszczowych oraz pierwiastków w badanych porożach, a także kościach czaszek młodych i starych saren. Wykazano jedną parę zmiennych, dla której korelacje istnieją zarówno u osobników młodych, jak i starych, a mianowicie dodatnia korelacja między lin/b & ste/b. U saren młodych nie istnieją istotne statystycznie korelacje z fluorkami, natomiast u saren starych fluorki w porożach ujemnie korelują z lipidami całkowitymi w porożach, a fluorki w kościach czaszek dodatnie korelują z kwasem oleinowym w kościach czaszek (tab. 2).

Tabela 2. **Zestawienie korelacji między analizowanymi fluorkami (F), kwasami tłuszczowymi (kwas linolowy – lin), kwas oleinowy – ole, kwas palmitynowy – pal, kwas stearynowy – ste i kwas eikozadienowy – eic) i lipidami całkowitymi (lipids) w porożach (a) i kościach czaszek (b) saren. Przedstawione korelacje są znaczące statystycznie z p < 0,05**

Table 2. **Coefficients of correlation between fluorides (F), fatty acids (linoleic acid – lin, oleic acid – ole, palmitic acid – pal, stearic acid – ste, and eicosadienoic acid – eic), and total lipids (lipids) in antlers (a) and cranial bones (b) of roe deer. Correlations shown are statistically significant; p < 0.05**

Korelacje porządku rang Spearmana, osobniki młode Spearman's rank order correlation, young animals			
zmienne / variables	n	R Spearman	p
lin/b & ste/b	12	0,587413	0,044609
ole/a & lipids/b	12	–0,582244	0,046994
pal/b & lipids/a	12	0,671329	0,016831
lipids/a & lipids/b	12	0,706294	0,010245
Korelacje porządku rang Spearmana, osobniki stare Spearman's rank order correlation, old animals			
zmienne / variables	n	R Spearman	p
lin/a & ole/a	10	0,632222	0,049846
lin/b & ste/b	10	0,672727	0,033041
pal/a & ste/a	10	0,705170	0,022738
lipids/b & pal/a	10	–0,745455	0,013330
lipids/b & ste/a	10	–0,808514	0,004635
lipids/b & ste/b	10	0,672727	0,033041
F/a & lipids/a	10	–0,793939	0,006100
F/b & ole/b	10	0,826752	0,003180

Dyskusja

Niewiele jest we współczesnym piśmiennictwie doniesień na temat profilu lipidowego poroży i kości czaszek zwierząt z rodziny jeleniowatych (*Cervidae*) oraz wpływu lipidów i kwasów tłuszczowych na zawartość pierwiastków w tkankach twardych *Cervidae*. W skład lipidów całkowitych oprócz kwasów tłuszczowych wchodzą lipidy proste, fosfolipidy czy glikolipidy [26]. Do badań własnych wybrano pięć kwasów tłuszczowych, sugerując się wynikami badań *Ivankiny i wsp.* [27]. Analizowano czas retencji pików kwasów tłuszczowych próbek. Kwasy tłuszczowe nasycone stanowią 55,8%, a kwasy tłuszczowe nienasycone 42,9% [27]. *Takahashi i wsp.* [28] oraz inni autorzy [29, 30, 31, 32] dowiedli, że kwasy tłuszczowe są zaangażowane w proces mineralizacji kości oraz lokalnie regulują strukturalne modelowanie kości [28, 29, 30, 31, 32]. Przykładowo omega-3 (n-3) wielonienasycone kwasy tłuszczowe wzmagają formowanie kości i są inhibitorami ich resorpcji. Ważny jest stosunek kwasów tłuszczowych n-6 do n-3 w diecie. Nasycone kwasy tłuszczowe powodują spadek gęstości mineralnej kości [33].

Badane kości pochodziły od zwierząt w różnym wieku (1–2 lata lub 4–8 lat). Ich poroża rozwijały się corocznie tylko przez ok. 3–4 miesiące, a zrzucane były po mniej więcej roku [6]. Przy ocenie kwasów tłuszczowych, lipidów całkowitych i fluorków nie wykazano różnic istotnych statystycznie w porównaniu z wiekiem zwierząt. Stwierdzone większe odchylenia standardowe odnoszące się do kwasów tłuszczowych w porównaniu z lipidami całkowitymi i fluorkami pozwalają przypuszczać, że zawartość kwasów tłuszczowych jest swoistą cechą osobniczą saren. Istnieją natomiast liczne korelacje (tab. 2) oraz różnice istotne statystycznie dotyczące składu kwasów tłuszczowych poroży i kości czaszek saren (tab. 1). Dotyczy to zarówno dla osobników młodych, jak i starych. W obu kategoriach wiekowych (1–2 i 4–8 lat) istotne statystycznie różnice dotyczą zawartości kwasu oleinowego w porożach i kościach czaszek (ole/a & ole/b, tab. 1).

U osobników młodych nie stwierdzono żadnej korelacji istotnej statystycznie z $p < 0,05$ z udziałem fluorków i kwasów tłuszczowych i lipidów. U osobników starych większe jest stężenie lipidów całkowitych w porożach i kościach czaszek niż u osobników młodych (ryc. 2). U starych zwierząt

cranial bones of animals of the deer family (*Cervidae*) or on the influence of lipids and fatty acids on the content of elements in the hard tissues of *Cervidae*. The total lipids contain, apart from the fatty acids, simple lipids, phospholipids and glycolipids [26]. For the present research we chose five fatty acids influenced by the results of the research of Ivankina [27] and analysed the time of retention of peaks of the fatty acids in the samples. The saturated fatty acids represent 55.8% and the unsaturated fatty acids 42.9% [27]. *Takahashi et al.* [28] and others [29, 30, 31, 32] have shown that fatty acids are involved in the mineralization process of bones and locally regulate the structural modelling of bones [28, 29, 30, 31, 32]. Omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids, for example, support the forming of bones and inhibit bone resorption. Important is the relation of n-6 to n-3 fatty acids in the diet. Saturated fatty acids result in a reduced mineral density of the bones [33].

The bones we examined came from animals of different age (1–2 years or 4–8 years). Their antlers grew only for about 3–4 months per year and were shed after around one year [6]. The examination of fatty acids, total lipids and fluorides did not reveal any statistically significant differences in relation to the age of the animals. The higher standard deviations concerning fatty acids in comparison with total lipids and fluorides lead to the assumption, that the content of fatty acids is a specific ontogenetic characteristic of roe

istnieją dwie silne korelacje: ujemna F/a & lipids/a oraz dodatnia F/b & ole/b. Oznacza to, że u osobników starych w kościach czaszki im więcej jest kwasu oleinowego, tym większe jest stężenie fluorków. W porożach natomiast im wyższy jest poziom lipidów całkowitych, tym mniej jest jonów fluorkowych. U osobników starych jest więc tendencja do odkładania się fluorków w kościach czołowych, z których wyrastają poroża. Subtelne zmiany w postaci zwiększającego się stężenia fluorków w kościach czaszek u starych saren na terenach skażonych przemysłowo mogą być kolejną przyczyną wzrostu zdegenerowanych poroży, czyli ich inwolucji (ryc. 5).

Ryc. 5. Inwolucja poroży saren. Poroże młodego kozła jest krótkie i nie ma odnóg. Tyki starszego samca mają po jednej odnodze. Tyki sarny od 2 do 4 lat mają już wszystkie odnogi, a parostki kozła od 5 do 7 lat są masywniejsze, ale liczba odnóg zwykle się nie zwiększa. Po przekroczeniu przez sarnę 7–8 lat poroża zaczynają się uwstecznіać, odnogi skracają się, aż w końcu zanikają

Fig. 5. Involution of antlers of roe deer. Antlers of young bucks are short and have no tines. Beams of older males have one tine each. Beams of 2- to 4-year-old animals already have all their tines and though the antlers of 5- to 7-year-old bucks are larger, the number of tines does not increase. Past the age of 7–8 years, antlers begin to regress, tines become shorter and finally disappear

Poziom wszystkich przebadanych kwasów tłuszczowych jest wyższy w kościach czaszki niż w porożach. Wyjątek stanowi kwas linolowy i kwas palmitynowy wyizolowany od młodych saren ze Szczecina oraz kwas eikozadienowy wyizolowany od starych saren ze Szczecina i Drawska Pomorskiego. U młodych saren z Drawska Pomorskiego występują jedynie śladowe ilości kwasu oleinowego w porożach.

Badania in vitro i in vivo dowodzą, że kwasy tłuszczowe mają istotny wpływ na przemodelowanie kości. Zawartość kwasów tłuszczowych i lipidów całkowitych zmienia się w porożach i kościach czaszek u saren wraz z fazą wzrostu, a coroczne zrzucanie poroży może być sposobem na wydalanie z organizmu saren toksycznych jonów fluorkowych.

Wnioski

Stopień skażenia środowiska wpływa na zawartość fluorków nie tylko w kościach czaszek, ale również i w porożach. Stwierdzone liczne korelacje w porożach i kościach czaszki pomiędzy zawartością związków lipidowych (kwasów tłuszczowych i lipidów całkowitych) sugerują, że uczestniczą one w metabolizmie kości czaszki i poroży. W oparciu o obliczenia statystyczne można stwierdzić, że u zwierząt starych (4–8 lat) tylko nienasycony kwas oleinowy wpływa na wzrost fluorków w kościach, natomiast lipidy całkowite obniżają stężenie fluorków w porożach. Kwasowi eikozadienowemu nie można przypisać roli w metabolizmie tkanek

deer. There are, however, numerous correlations (table 2) as well as statistically significant differences concerning the composition of fatty acids in the antlers and cranial bones of roe deer (table 1). This applies to young as well as to old specimens. In both age categories (1–2 and 4–8 years) the statistically essential differences concern the content of oleic acid in antlers and cranial bones (ole/a & ole/b, table 1).

No statistically significant correlation with $p < 0.05$ with the participation of fluorides, lipids and fatty acids was observed in young specimens. Old specimens show a higher concentration of total lipids in antlers and cranial bones than young specimens (fig. 2). Two strong correlations are present in old specimens: negative F/a & lipids/a as well as positive F/b & ole/b. This means, that the more oleic acid in the cranial bones of old specimens, the higher the content of fluorides. For the antlers applies on the other hand, that the higher the level of total lipids, the smaller the presence of fluoride ions. Old specimens show a greater tendency for the deposit of fluorides in the frontal cranial bones from which the antlers grow. The subtle changes in form of increasing contents of fluorides in the cranial bones of old roe deer in industrially contaminated areas may be another reason for the growth of degenerated antlers, i.e. their involution (fig. 5).

The level of all the analysed fatty acids is higher in the cranial bones than in the antlers, with the exception of the linoleic acid and palmitic acid isolated from young deer from Szczecin and the eicosadienic acid isolated from old deer from Szczecin and Drawsko Pomorskie. In young deer from Drawsko Pomorskie only trace amounts of oleic acid were observed in the antlers.

In vitro and in vivo studies have revealed that fatty acids have a significant influence on the modelling of bones. The content of fatty acids and total lipids changes in the antlers and cranial bones of roe deer with the phase of growth and the yearly shedding of the antlers may be a means for the deer to expel the toxic fluoride ions from their organism.

Conclusions

The level of environmental pollution has an impact on the content of fluorides not only in the cranial bones but also in the antlers. In the antlers and cranial bones many correlations were observed between the content of lipid compounds (fatty acids and total lipids) and suggest, that they play a role in the metabolism of cranial bones and antlers. Statistical calculations prove that in old animals (4–8 years) only unsaturated oleic acid influences the increase of fluorides in the bones, whereas the total lipids reduce the concentration of fluorides in the antlers. Eicosadienic acids cannot be said to play a role in the metabolism of the hard tissues of roe deer, as they show no statistically significant correlation with fluorides or with

twardych u saren, gdyż jako jedyny kwas tłuszczowy nie koreluje istotnie statystycznie z fluorkami i zbadanymi kwasami tłuszczowymi oraz lipidami całkowitymi. U osobników starych (4–8 lat) tendencja do zwiększonej akumulacji fluorków w porożach oraz wzrostu odkładania się fluorków w kościach czołowych mogą być przyczyną wyrastania poroży coraz mniej okazałych, czyli ich inwolucji.

the examined fatty acids and total lipids. Old specimens (4–8 years) show a tendency for an increase accumulation of fluorides in the antlers and an increased deposit of fluorides in the frontal cranial bones, which may be a reason for the fact that they grow less and less impressive antlers, i.e. for their involution.

Piśmiennictwo / References

1. *Machoy-Mokrzyńska A., Kołodziejczyk L.*: Evaluation of the influence of milk and fat diet on morphology and histochemistry of rat liver under inhalatory exposure to ammonium fluoride aerosol. Acta Poloniae Toxicologica. 2001, 9 (2), 189–203.
2. *Zakrzewska H., Orowicz W.*: Wpływ emisji przemysłowych zawierających związki fluoru na profil lipidów osocza krwi u owiec. (Effect of industrial emissions containing fluorine compounds on ovine plasma lipids profile). Bromat Chem Toksykol. 1997, 30 (1), 49–54.
3. *Pielowski Z.*: Sarna. Wydawnictwo Świat, Warszawa 1999.
4. *Price J., Allen S.*: Exploring the mechanism regulating regeneration of deer antlers. Phil Trans R Soc Lond B. 2004, 359, 809–822.
5. *Park H.J., Lee do H., Park S.G., Lee S.C., Cho S., Kim J.J. et al.*: Proteome analysis of red deer antlers. Proteomics. 2004, 4 (11), 3642–3653.
6. *Bouchner M.*: Przewodnik śladami zwierząt. Multico, Warszawa 2000.
7. *Li C., Wang T., Manley T., Sottie J.M.*: No direct mitogenic effect of sex hormones on antlerogenic cells detected in vitro. Gen Comp Endocrinol. 2001, 124 (1), 75–81.
8. *Piotrowska S., Machoy Z., Chlubek D.*: The levels of chemical elements in antlers and cranial bones of roe deer (*Capreolus capreolus L.*) and their potential effects on the development of osteoporosis. Polish J Environ Stud. 2007, 16 (3A), 220–226.
9. *Van der Eems K.L., Brown R.D., Gundberg C.M.*: Circulating levels of 1,25 dihydroxyvitamin D, alkaline phosphatase, hydroxyproline, and osteocalcin associated with antler growth in white-tailed deer. Acta Endocrinol (Copenh). 1988, 118, 407–414.
10. *Kierdorf U., Kierdorf H., Schultz M., Rolf H.J.*: Histological structure of antlers in castrated male fallow deer (*Dama dama*). Anat Rec A Disco Moll Cell Evol Biol. 2004, 281 (2), 1352–1362.
11. *Sempre A.J., Bubenik G.A., Smith J.H.*: Antler cycle and thermolabile and thermostable alkaline phosphatase in white-tailed deer; circannual and circadian rhythms and variation after thyroxine, dexamethasone and ACTH administration. Acta Endocrinol. 1986, 111, 133–139.
12. *Nieves J.W.*: Osteoporosis: the role of micronutrients. Am J Clin Nutr. 2005, 81 (suppl), 1232–1239.
13. *Ditchkoff S.S., Spicer L.J, Masters R.E., Lochmiller R.L.*: Concentrations of insulin-like growth factor-I in adult male white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*): associations with serum testosterone, morphometrics and age during and after the breeding season. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2001, 129 (4), 887–895.
14. *Jelenko I., Pokorny B.*: Historical biomonitoring of fluoride pollution by determining fluoride content in roe deer (*Capreolus capreolus L.*) antlers and mandibles in the vicinity of the largest Slovene thermal power plant. Sci Total Environ. 2010, 409 (2), 430–438.
15. *Sadighi M., Li C., Littlejohn R.P., Sottie J.M.*: Effects of testosterone either alone or with IGF-I on growth of cells derived from the proliferation zone of regenerating antlers in vitro. Growth Horm IGF Res. 2001, 11 (4), 240–246.
16. *Zawierta J., Chlubek D., Dąbkowska E., Bohatyrewicz A., Wieczorek P., Walat S. et al.*: Comparison of fluoride concentration in bones of humans and animals inhabiting the region of western Pomerania and exposed to emission of fluorine compounds from industrial sources. Environ Sci. 2002, 9 (4), 283–288.
17. *Lochman J.*: Określanie wieku zwierzyny. Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne, Warszawa, 1987.
18. *Dąbkowska E., Machoy Z., Straszko J., Zakrzewska H., Paszkiewicz K.*: Obszary Pomorza Zachodniego gdzie najdłużej utrzymuje się zagrożenie zwierzyny płowej przez emisje przemysłowe zawierające związki fluoru. Bromat Chem Toksykol. 1995, 3, 271–274.
19. *Piotrowska S., Machoy Z., Chlubek D.*: Calcium, magnesium, fluoride, and phosphorus content in antlers and skull bones of roe deer (*Capreolus capreolus*) in relation to age. Ann Acad Med Stetin. 2006, 52 (suppl 1), 83–87.
20. *Zakrzewska H., Machoy-Mokrzyńska A., Materny M., Gutowska I., Machoy Z.*: Estimation of fluoride distribution in the mandible and teeth of the red deer (*Cervus elaphus L.*) from industrially polluted areas in Poland. Arch Oral Biol. 2005, 50, 309–316.
21. *Dołęgowska B.*: Changes in the content of fatty acids and some bioelements in femoral bones of growing chicks. Ann Acad Med Stetin 2002, 48, 45–58.
22. *Dołęgowska B., Machoy Z., Chlubek D.*: Profiles of fatty acids in different bone structures of growing chicks. Vet Res Commun. 2006, 30, 735–747.
23. *Dołęgowska B.*: Metody oznaczania zawartości kwasów tłuszczowych w tkankach zwierzęcych. Diagn Lab. 1998, 34, 575–586.
24. *Dołęgowska B.*: Ocena zawartości kwasów tłuszczowych i wybranych biopierwiastków w kościach udowych kurcząt w zależności od wieku. Doctor thesis, Pomeranian Medical University, Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Szczecin 2000.
25. *Nowicka W., Machoy Z., Gutowska I., Noceń I., Piotrowska S., Chlubek D.*: Content of calcium, magnesium, and phosphorus in antlers and cranial bones of the European red deer (*Cervus elaphus*) from different regions in western Poland. Pol J Environ Stud. 2006, 15, 297–301.
26. *Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwekk V.W.*: Harper's Illustrated Biochemistry. McGraw-Hill, 2003.
27. *Ivankina N.F., Isay S.V., Busarova N.G., Mischenko T.Y.*: Prostaglandin-like activity, fatty acid and phospholipid composition of sika deer (*Cervus nippon*) antlers at different growth stages. Comp Biochem Physiol. 1993, 106B (1), 159–162.
28. *Takahashi T., Ueda S., Takahashi K., Scow R.O.*: pH-dependent multilamellar structures in fetal mouse bone: possible involvement of fatty acids in bone mineralization. Am J Physiol. 1994, 266, 590–600.
29. *Korotkova M., Ohlsson C., Hauson L.A., Strandvik B.*: Dietary n-6:n-3 fatty acid ratio in the perinatal period affects bone parameters in adult female rats. Br J Nutr. 2004, 92 (4), 643–648.
30. *Klein-Nulend J., Burger E.H., Semeins C.M., Raisz L.G., Pilbeam C.C.*: Pulsating fluid flow stimulates prostaglandin release and inducible prostaglandin G/H synthase mRNA expression in primary mouse bone cells. J Bone Miner Res. 1997, 12 (1), 45–51.
31. *Deshimaru R., Ishitani K., Makita K., Horiguchi F., Nozawa S.*: Analysis of fatty acids composition in human bone marrow aspirates. Keio J Med. 2005, 54 (3), 150–155.
32. *Watkins B.A., Li Y., Lippman H.E., Seifert M.F.*: Biochemical and molecular actions of fatty acids in bone modeling. Word Rev Nutr Diet. 2001, 88, 126–140.
33. *Griel A.E., Kris-Etherton P.M., Hilpert K.F., Zhao G., West S.G., Corwin R.L.*: An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. Nutr J. 2007, 16, 6, 2.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2012, 58, 1, 78–84

MACIEJ ZALEWSKI[1], ZBIGNIEW ZIĘTEK[1, 2], SEBASTIAN GRZESZEWSKI[1], GRZEGORZ GERLECKI[1], GRZEGORZ STAŃKO[1], KLAUDIA SOCHA[1], MAREK KAMIŃSKI[1]

57. ZJAZD TOWARZYSTWA CHIRURGÓW POLSKICH – 6–9 WRZEŚNIA 1995 ROKU – PRZYCZYNEK DO HISTORII ZACHODNIOPOMORSKIEGO ODDZIAŁU TOWARZYSTWA CHIRURGÓW POLSKICH

57th CONGRESS OF THE POLISH ASSOCIATION OF SURGEONS IN SEPTEMBER 6–9, 1995. A CONTRIBUTION TO THE HISTORY OF THE WEST POMERANIAN BRANCH OF THE POLISH ASSOCIATION OF SURGEONS

[1] Kliniczny Oddział Chirurgii Przewodu Pokarmowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Marek Kamiński*

[2] Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Zbigniew Ziętek*

Summary

The scientific and educational activity of the West Pomeranian Branch of the Polish Association of Surgeons during its 60 years of existence is presented on occasion of the 120 anniversary of the Polish Association of Surgeons.

We present the profile of Professor Seweryn Wiechowski, the first head of the Department of Cardiosurgery in Szczecin, as well as his educational and research contributions and role he played in the development of general surgery and cardiosurgery in West Pomeranian.

Professor Seweryn Wiechowski, acting as president of the Polish Association of Surgeons in 1993–1995 organized the 57th Congress of the Polish Association of Surgeons in September 6–9, 1995 held for the first time in Szczecin.

K e y w o r d s: history – activity – West Pomeranian Branch of the Polish Association of Surgeons – 57th Congress of the Polish Association of Surgeons.

Streszczenie

Z okazji 120-lecia powstania Towarzystwa Chirurgów Polskich przedstawiono działalność naukowo-szkoleniową Zachodniopomorskiego Oddziału Towarzystwa Chirurgów Polskich w okresie 60 lat istnienia.

Celem pracy było przedstawienie sylwetki prof. Seweryna Wiechowskiego – pierwszego kierownika Kliniki Kardiochirurgii w Szczecinie, jego działalności dydaktyczno-naukowej oraz roli, jaką odegrał w rozwoju chirurgii ogólnej oraz kardiochirurgii na terenie Pomorza Zachodniego.

Profesor Seweryn Wiechowski, pełniąc w latach 1993–1995 rolę prezesa Towarzystwa Chirurgów Polskich, zorganizował w dniach 6–9 września 1995 r., po raz pierwszy w Szczecinie, ogólnopolski 57. Zjazd Towarzystwa Chirurgów Polskich.

H a s ł a: historia – działalność – Zachodniopomorski Oddział Towarzystwa Chirurgów Polskich – 57. Zjazd Towarzystwa Chirurgów Polskich.

*

Na podstawie rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów Józefa Cyrankiewicza z dnia 20 marca 1948 r. powołano do życia Akademię Lekarską w Szczecinie jako państwową wyższą szkołę akademicką [1]. Początki życia naukowego na ziemi szczecińskiej po II Wojnie Światowej wiązać należy z założonym w kwietniu 1948 r. Szczecińskim Towarzystwem Lekarskim, skupiającym początkowo 23 lekarzy.

Wraz z powstaniem Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) liczba członków Szczecińskiego Towarzystwa Lekarskiego zaczęła szybko się powiększać, a rolę przewodnią przejęli profesorowie: Jakub Węgierko, January Zubrzycki i Kazimierz Stojałowski.

W ciągu pierwszych 30 lat od momentu powstania PAM utworzono ok. 40 regionalnych towarzystw lekarskich mających swą siedzibę w Szczecinie.

Oddział Szczeciński Towarzystwa Chirurgów Polskich (TChP) z prof. dr. hab. Tadeuszem Sokołowskim i dr. n. med. Władysławem R. Heftmanem na czele powstał 25 maja 1952 r., w czasie niedzielnego spotkania naukowo-szkoleniowego.

W większości powstających wówczas towarzystw funkcje przewodniczących pełnili pracownicy naukowi PAM, a skład zarządów tworzyli w przeważającej mierze pracownicy klinik. Akademia miała charakter inspirujący życie naukowe środowiska lekarskiego w regionie, nadawała kierunki naukowe i wpływała na istniejące koła terenowe [2].

Do znaczących wydarzeń pierwszego 5-lecia istnienia Oddziału Szczecińskiego TChP należy zaliczyć zorganizowanie przez zespół I Kliniki Chirurgii „Dni Chirurgicznych", które odbyły się w dniach 1–3 czerwca 1953 r. Był to jeden z pierwszych zjazdów naukowych w Szczecinie i pierwszy w historii chirurgii polskiej. Udział w nim brało ponad 500 chirurgów z całego kraju, a zagranicę reprezentowali goście ze Związku Radzieckiego i Niemieckiej Republiki Demokratycznej. Tematami programowymi były: leczenie ran, urazy jamy brzusznej, obrażenia klatki piersiowej oraz obrażenia układu moczowo-płciowego [3].

Wygłoszono ponad 40 referatów, a na przewodniczącego Zjazdu wybrano prof. dr. hab. Tadeusza Butkiewicza, ówczesnego prezesa Towarzystwa Chirurgów Polskich.

Na kolejne wydarzenie naukowe tej rangi w życiu Oddziału Szczecińskiego Towarzystwa Chirurgów Polskich trzeba było czekać niemalże pół wieku. Dzięki staraniom ówczesnego rektora PAM w Szczecinie, prof. dr. hab. Seweryna Wiechowskiego, pełniącego w latach 1993–1995 rolę prezesa TChP, udało się zorganizować w dniach 7–9 września 1995 r. w Szczecinie Zjazd Towarzystwa Chirurgów Polskich.

Seweryn Wiechowski pełnił wiele wysokich funkcji zarówno naukowych, jak i administracyjnych. W latach 1978–1979 był prezesem Sekcji Chirurgii Klatki Piersiowej, Serca i Naczyń TChP. W 1982 r. uzyskał tytuł profesora.

W latach 1984–1987 pełnił funkcję prorektora ds. nauki PAM, a następnie przez dwie kadencje w latach 1990–1996 funkcję rektora PAM.

W okresie 1990–1993 był przewodniczącym Kolegium Rektorów Szkół Wyższych w Szczecinie oraz prezesem Zarządu Głównego Towarzystwa Chirurgów Polskich, a w latach 1993–1995 przewodniczącym Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie.

Profesor Seweryn Wiechowski jest członkiem licznych towarzystw naukowych krajowych i zagranicznych, między innymi od 1987 r. członkiem International Society of Surgery, a od 1990 r. członkiem European Association for Cardio-Thoracic Surgery i European Society for Vascular Surgery.

W 1997 r. profesor został członkiem honorowym Towarzystwa Chirurgów Polskich.

Był także pierwszym przewodniczącym Komisji Zakładowej NSZZ „Solidarność" PAM (1980–1981), członkiem Społecznej Rady Prymasowskiej w Warszawie (1986–1990) i Rady ds. Ochrony Zdrowia Prezydenta RP Lecha Wałęsy. Podjął się wówczas trudnego zadania zbudowania od podstaw zespołu specjalizującego się w operacjach kardiochirurgicznych. Spowodowało to przekształcenie Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej i Naczyń w Klinikę Kardiochirurgii. Po niespełna 15 latach od powołania Kliniki zespół prof. Wiechowskiego przeprowadzał ponad 1000 operacji rocznie na otwartym sercu z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego [4].

Profesor Wiechowski opublikował 104 oryginalne prace naukowe. Jest promotorem 14 przewodów doktorskich i opiekunem czterech habilitacji. Wyszkolił 7 specjalistów z zakresu torakochirurgii i kardiochirurgii. Wniósł znaczący wkład w powstanie i rozwój chirurgii naczyniowej oraz kardiochirurgii na Pomorzu Zachodnim, a także wzmocnił pozycję Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie na polu nauki, edukacji i ochrony zdrowia [5].

Klinika Kardiochirurgii przy współudziale przedstawicieli innych Klinik i Oddziałów Chirurgicznych zorganizowała w 1995 r. po raz pierwszy w Szczecinie ogólnopolski 57. Zjazd Naukowy Towarzystwa Chirurgów Polskich. Odbywał się on pod patronatem wicepremiera i przewodniczącego Komitetu Badań Naukowych prof. dr. hab. Aleksandra Łuczaka oraz ówczesnego Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej prof. dr. hab. Jacka Żochowskiego [6].

W komitecie honorowym zasiedli wojewoda szczeciński Marek Tałasiewicz, prezydent Szczecina Bartłomiej Sochański oraz prezes Naczelnej Izby Lekarskiej dr med. Krzysztof Madej. Przewodniczącym komitetu organizacyjnego 57. Zjazdu Towarzystwa Chirurgów Polskich został prof. dr hab. Seweryn Wiechowski, wiceprzewodniczącym – prof. dr hab. Marian Borowski, a sekretarzem – dr med. Mariusz Listewnik [7].

Towarzystwo Chirurgów Polskich jest jedną z największych i najbardziej prestiżowych organizacji skupiającą chirurgów z całej Polski. Jej głównym celem jest koordynowanie i wspieranie rozwoju chirurgii w aspekcie klinicznym i naukowo-badawczym, a także promowanie największych osiągnięć tej dziedziny medycyny w Polsce oraz na świecie. Poprzednie kongresy TChP odbywały się między innymi w Warszawie, Krakowie, Poznaniu oraz Łodzi, ponieważ już swego rodzaju tradycją było organizowanie kongresów w miastach, z których pochodzi aktualnie urzędujący prezes Towarzystwa Chirurgów Polskich [8].

W kongresach biorą udział najwybitniejsi przedstawiciele wszystkich dyscyplin chirurgicznych z całej Polski, jak i z wielu wiodących ośrodków światowych, a w ocenie

uczestników stanowi on okazję do promocji osiągnięć współczesnej nauki, nowych metod leczenia oraz rozpoznawania schorzeń chirurgicznych.

Obrady pierwszego szczecińskiego kongresu odbywały się w halach Międzynarodowych Targów Szczecińskich. Otwarcie zjazdu uświetnił koncert Chóru Politechniki Szczecińskiej, który uroczyście powitał ponad 1500 osób uczestniczących w obradach, w tym blisko 50 gości z zagranicy: Japonii, Francji, Niemiec i Holandii (ryc. 1 i 2).

Po raz pierwszy zjazd został oparty na odmiennej formule niż poprzednie kongresy towarzystwa. Głównymi tematami były chirurgia przewodu pokarmowego oraz chirurgia onkologiczna i urazowa, ale należy podkreślić, że tym razem nie ustalono wcześniej określonych tematów naukowych. Umożliwiono za to wszystkim ośrodkom chirurgicznym w kraju nadsyłanie najbardziej wartościowych prac z różnych dziedzin chirurgii, prezentujących rzeczywiste osiągnięcia.

Recenzentami nadesłanych prac byli członkowie Komisji Naukowej składającej się z 70 wybitnych przedstawicieli polskiej chirurgii. Każda praca była oceniana anonimowo przez 3 recenzentów w skali 0–10 pkt. Spośród ponad 600 nadesłanych opracowań, do prezentacji zakwalifikowana została niewiele ponad ¼ z nich. Zostały dobrane tematycznie, a prace zatwierdzone do przedstawienia podczas zjazdu zostały zebrane i wydane w postaci książki pod redakcją prof. Seweryna Wiechowskiego pod zbiorczym tytułem „Wybrane zagadnienia z chirurgii" [9].

Pierwszego dnia zjazdu zajmowano się tematami związanym z leczeniem nowotworów przewodu pokarmowego, w szczególności raka jelita grubego i żołądka. Odbyła się także sesja poświęcona chirurgii dróg żółciowych. Nie brakowało „wielkich nazwisk". Sesjom przewodniczyli prof. dr hab. Tadeusz Popiela, prof. dr hab. Marek Krawczyk, prof. dr hab. Michał Drews, prof. dr hab. Zbigniew Gruca.

Duże zainteresowanie wzbudził wykład zespołu szczecińskich chirurgów pod kierownictwem dr. med. Andrzeja Modrzejewskiego na temat własnych doświadczeń w leczeniu kamicy żółciowej sposobem laparoskopowym oparty na analizie ponad 2500 operacji – w owym czasie mający największe w kraju doświadczenie w tym sposobie operowania. Nie mniej interesujący wykład na temat częstości występowania zespołu dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego wygłosił dr hab. Józef Kładny.

Wiele miejsca poświęcono także problemom komunikacji lekarz–pacjent oraz zagadnieniom jakości życia chorych na raka. Holistyczne pojmowanie medycyny wymaga

Ryc. 1. Strona tytułowa programu 57. Zjazdu Towarzystwa Chirurgów Polskich

Fig. 1. Cover page of the program of the 57th Congress of the Polish Association of Surgeons

Ryc. 2. Przemówienie powitalne prof. dr. hab. Seweryna Wiechowskiego podczas ceremonii otwarcia 57. Zjazdu Towarzystwa Chirurgów Polskich

Fig. 2. Inaugural address by Prof. Seweryn Wiechowski during the opening ceremony of the 57th Congress of the Polish Association of Surgeons

od lekarza rewizji postaw wobec chorych, którzy pragną coraz więcej wiedzieć o chorobie nowotworowej i możliwościach jej leczenia, a przede wszystkim mają do tego prawo. Rola lekarza w relacji z pacjentem nabiera więc nowego wymiaru i stawia przed nim większe wymagania – to główne wnioski wypływające z tej części prowadzonych dyskusji.

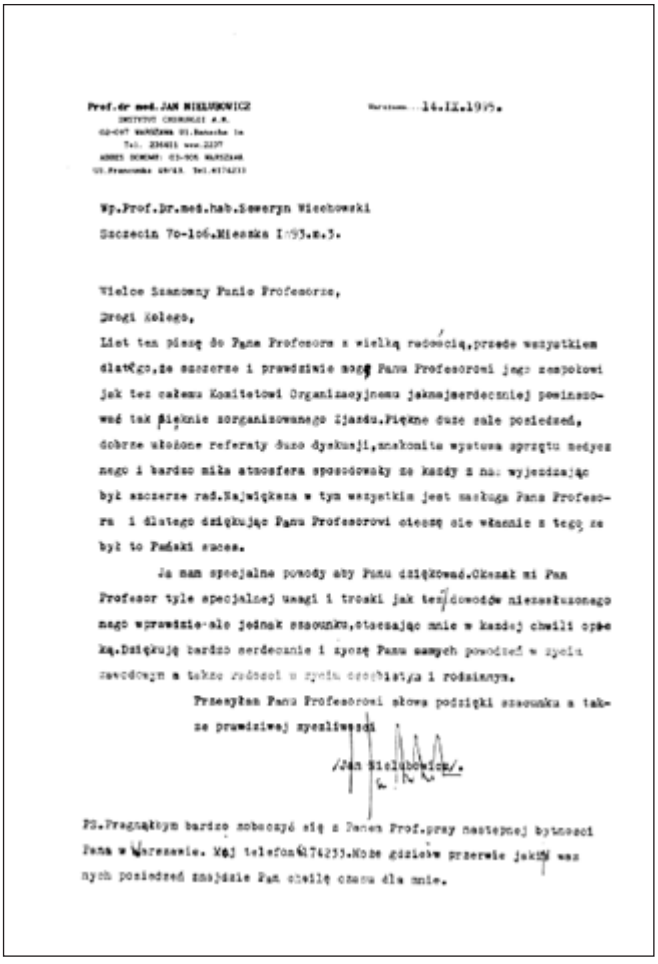
W kolejnym dniu obrad w kilkunastu wystąpieniach w dwóch sesjach poświęconym transplantologii przedstawiono aktualny stan wiedzy i osiągnięcia poszczególnych ośrodków zajmujących się tą dziedziną chirurgii. Profesorowie Wojciech Rowiński i Janusz Wałaszewski zaprezentowali ciekawy wykład na temat barier, jakie napotykają na swojej drodze polscy transplantolodzy. Analizie poddano ponad 3700 zabiegów przeszczepienia nerek, ponad 300 przeszczepień serca i prawie 40 zabiegów przeszczepienia wątroby, które wykonano w Polsce od 1966 r. Na koniec wystąpienia zaproponowali program składający się z 5 kluczowych zagadnień, który miał się stać szansą dla rozwoju programu przeszczepiania narządów w Polsce.

W trakcie zjazdu odbyła się także sesja polsko-japońska, w czasie której wygłoszono prace na temat chirurgii nowotworów przewodu pokarmowego z przewodnim tematem leczenia raka żołądka. Zaprezentowano na niej najnowsze doniesienia z prac Polskiego Wieloośrodkowego Zespołu ds. Diagnostyki i Leczenia Raka Żołądka.

Ponadto wprowadzono sesje dyskusyjne, prowadzone przez wybitnych znawców zagadnień szczególnie istotnych dla szkolących się chirurgów. Sesje te składały się z referatu zasadniczego i koreferatu wygłaszanego przez autorytet naukowy z danej dziedziny. Formuła ta w trochę zmodyfikowanej wersji dostosowanej do polskich warunków została zaczerpnięta z europejskich i światowych kongresów naukowych. Powyższe zmiany wprowadzone przez prof. Seweryna Wiechowskiego miały na celu podniesienie poziomu naukowego zjazdu, ale także jego uatrakcyjnienie i danie szansy każdemu uczestnikowi do zabrania głosu w dyskusji na interesujący go temat.

W październiku 1979 r. w czasie posiedzenia Zarządu Głównego TChP prof. dr hab. Jan Nielubowicz zaproponował wprowadzenie na zjazdach towarzystwa wykładu im. Ludwika Rydygiera. Pierwszy wykład pod tytułem „20 lat chirurgii tętnic obwodowych" wygłosił prof. Jan Nielubowicz w Krakowie 19 września 1980 r. [10].

Piętnaście lat po tym wydarzeniu, w 1995 r. w Szczecinie w czasie 57. Zjazdu Chirurgów Polskich wykład im. Ludwika Rydygiera pod tytułem „Tętniak aorty brzusznej" wygłosił prof. dr hab. Wojciech Noszczyk.



Prof.dr med. JAN NIELUBOWICZ
INSTYTUT CHIRURGII A.M.
Tel. 236611 wew.2237

Szczecin, 14.12.1979.

Wp.Prof.Dr.med.hab.Seweryn Wiechowski
Szczecin 70-104,Mieszka I/93,m.3.

Wielce Szanowny Panie Profesorze,
Drogi Kolego,
List ten piszę do Pana Profesora z wielką radością,przede wszystkim dlatego,że szczerze i prawdziwie mogę Panu Profesorowi jego zespołowi jak też całemu Komitetowi Organizacyjnemu jaknajserdeczniej podziękować za tak pięknie zorganizowanego Zjazdu.Piękne duże sale posiedzeń, dobrze ułożone referaty dużo dyskusji,znakomite wyposażenie sprzętu medycznego i bardzo miła atmosfera spowodowały że każdy z nas wyjeżdżając był szczerze rad.Największa w tym wszystkim jest zasługa Pana Profesora i dlatego dziękując Panu Profesorowi cieszę się właśnie z tego że był to Pański sukces.

Ja mam specjalne powody aby Panu dziękować.Okazał mi Pan Profesor tyle specjalnej uwagi i troski jak też dowodów nieoczekiwanego mego wprawdzie-ale jednak szacunku,otaczając mnie w każdej chwili opieką.Dziękuję bardzo serdecznie i życzę Panu samych powodzeń w życiu zawodowym a także radości w życiu osobistym i rodzinnym.

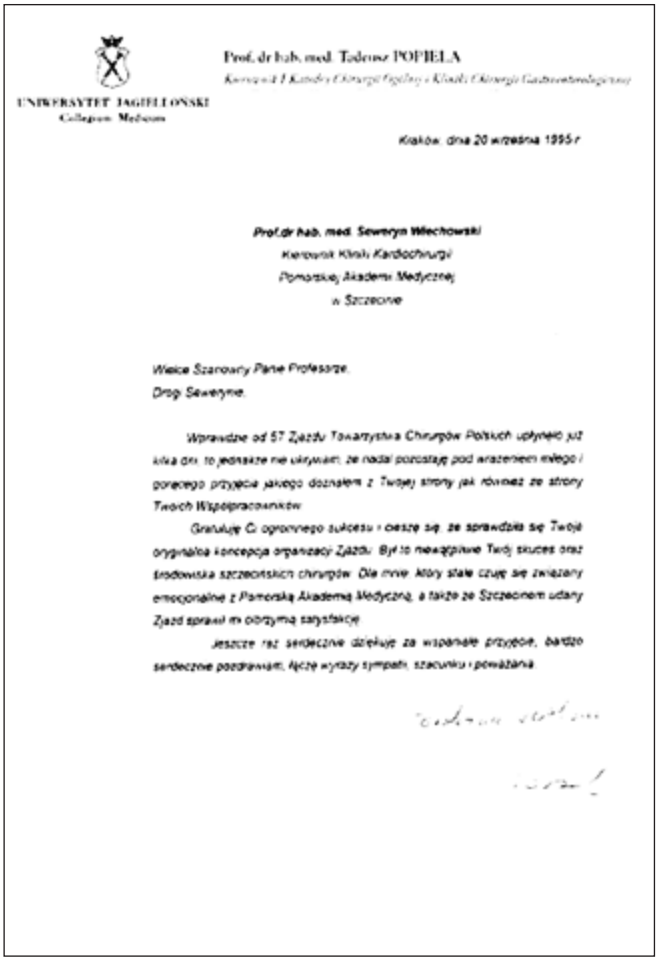
Przesyłam Panu Profesorowi słowa podziękę szacunku a także prawdziwej życzliwości

/Jan Nielubowicz/.

PS.Pragnąłbym bardzo zobaczyć się z Panem Prof.przy następnej bytności Pana w Warszawie. Mój telefon 74233.Może dzisiaj przerwie jakiś wasz ych posiedzeń znajdzie Pan chwilę czasu dla mnie.

Ryc. 3. Podziękowania od prof. dr. hab. Jana Nielubowicza

Fig. 3. Appreciation letter from Prof. Jan Nielubowicz



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
Collegium Medicum

Prof. dr hab. med. Tadeusz POPIELA
Kierownik I Katedry Chirurgii Ogólnej i Klinik Chirurgii Gastroenterologicznej

Kraków, dnia 20 września 1995 r.

Prof.dr hab. med. Seweryn Wiechowski
Kierownik Kliniki Kardiochirurgii
Pomorskiej Akademii Medycznej
w Szczecinie

Wielce Szanowny Panie Profesorze,
Drogi Seweryno,

Wprawdzie od 57 Zjazdu Towarzystwa Chirurgów Polskich upłynęło już kilka dni, to jednakże nie ukrywam, że nadal pozostaję pod wrażeniem miłego i pomyślnego przyjęcia jakiego doznałem z Twojej strony jak również ze strony Twoich Współpracowników.

Gratuluję Ci ogromnego sukcesu i cieszę się, że sprawdziła się Twoja oryginalna koncepcja organizacji Zjazdu. Był to niewątpliwie Twój sukces oraz środowiska szczecińskich chirurgów. Ale mnie, który stale czuję się związany emocjonalnie z Pomorską Akademią Medyczną, a także ze Szczecinem udany Zjazd sprawił mi ogromną satysfakcję.

Jeszcze raz serdecznie dziękuję za wspaniałe przyjęcie, bardzo serdeczne pozdrowienia, łącząc wyrazy sympatii, szacunku i poważania

Ryc. 4. Podziękowania od prof. dr. hab. Tadeusza Popieli

Fig. 4. Appreciation letter from Prof. Tadeusz Popiela

57. Zjazd TChP można śmiało nazwać sukcesem Oddziału Szczecińskiego Towarzystwa Chirurgów Polskich. Szczególnie wielkie podziękowania należą się prof. dr. hab. Sewerynowi Wiechowskiemu, którego osobiste zaangażowanie i poświęcenie dla szczytnego celu przyczyniło się do tego ogromnego sukcesu, jakim było zorganizowanie pierwszego i jak dotychczas jedynego zjazdu TChP na ziemi szczecińskiej. Wielu gości zaproszonych na zjazd zarówno z Polski, jak i z zagranicy było pod wielkim wrażeniem rozmachu, organizacji oraz poziomu naukowego (ryc. 3 i 4).

Obecny na zjeździe prof. dr hab. Witold Rudowski, nestor polskich chirurgów, w jednym z wywiadów dla „Głosu Szczecińskiego" powiedział: „W Szczecinie bywałem wielokrotnie. Pierwszy raz, gdy miasto leżało w gruzach. W 1953 r. uczestniczyłem w Dniach Chirurgii, odbywających się w Szczecinie. Pamiętam doskonale profesora Tadeusza Sokołowskiego. Podczas uroczystości związanych ze 100-leciem Towarzystwa Chirurgów Polskich padła myśl, by przyznać Szczecinowi organizację 57. zjazdu jako wyraz docenienia osiągnięć szczecińskiej chirurgii. Właśnie szczecińska chirurgia wysunęła się na czoło w kraju, łącznie z kardiochirurgią profesora Seweryna Wiechowskiego. Tu stworzono doskonałe warunki do prowadzenia obrad z tak dużą ilością gości, prezentacji prac naukowych z różnych dziedzin w kilku sesjach jednocześnie. My, uczestnicy, jesteśmy bardzo zadowoleni z pobytu w Szczecinie" [11].

Czytając tematy i streszczenia wygłoszonych prac przez chirurgów z ośrodka szczecińskiego po raz kolejny zauważyć można, że w wielu dziedzinach chirurgii jesteśmy ośrodkiem wiodącym, szczególnie w chirurgii laparoskopowej, chirurgii ręki, transplantologii, a szczególnie w kardiochirurgii, którą prof. Seweryn Wiechowski stworzył od podstaw [12].

Był to niewątpliwie wielki zaszczyt i wyróżnienie, szczególnie dla prof. Seweryna Wiechowskiego, połączone z przywilejem goszczenia tak wielu wybitnych chirurgów z Polski i zagranicy. Wśród tych nazwisk należy wymienić profesorów Wiktora Brossa, Jana Molla, Antoniego Dziatkowiaka, Wojciecha Noszczyka oraz Zbigniewa Religę. W czasie zjazdu gościliśmy także profesorów chirurgii Tadeusza Tołłoczko (Warszawa), Jana Bernera (Łódź), Jerzego Czernika (Wrocław), Zdzisława Wajdę (Gdańsk), którzy w tym czasie pełnili funkcje rektorów uczelni medycznych.

Wśród gości zagranicznych najliczniejszą grupę stanowiło 30 chirurgów japońskich z profesorami T. Ogawą i T. Kajiwarą na czele. Mieliśmy zaszczyt gościć w Szczecinie takie sławy, jak profesor Marius Bernard, brat słynnego Christiaana Bernarda, który 3 grudnia 1967 r. po raz pierwszy na świecie przeszczepił serce w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej w Kapsztadzie.

W czasie obrad, na specjalnie zorganizowanej uroczystości, 11 nowo mianowanym członkom honorowym i członkom korespondencyjnym Towarzystwa Chirurgów Polskich wręczono specjalne dyplomy.

23 listopada 2000 r. w Pałacu Na Wodzie w Łazienkach Królewskich w Warszawie 10 wybitnych lekarzy odebrało najwyższe odznaczenie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego – medal Gloria Medicinae, *symbol wdzięczności dla tych, których życie, czyny i dzieła przepojone są pragnieniem pomocy ludziom i ulżenia ich cierpieniom*, przyznawany corocznie od 1990 r. przez 40-osobową Kapitułę za *najwyższy szacunek dla zdrowia i życia ludzkiego, za sumienne i godne wykonywanie sztuki leczenia, za podtrzymywanie honoru i szlachetnych tradycji stanu lekarskiego* [13]. Wśród tych dziesięciu wybitnych lekarzy znalazł się prof. Seweryn Wiechowski (ryc. 5).

Ryc. 5. Ceremonia odznaczenia medalem Gloria Medicinae [13]

Fig. 5. Gloria Medicinae award ceremony [13]

„(…) Chirurgia jest wiedzą, ponieważ całe pokolenia chirurgów niestrudzenie prowadziły i zwiększały potencjał intelektualny. Jest wreszcie dziedziną nauki i polem badań, dzieląc wraz z całą medycyną naukową tradycję i spuściznę wiedzy przyrodniczej. Tylko chirurgia wolna intelektualnie, oparta na działaniach naukowych może znaleźć swe miejsce we współczesnym świecie (…)" [14].

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 20 marca 1948 r. o założeniu Akademii Lekarskiej w Szczecinie. Dz.U. nr 21, poz. 145 z 1948 r.
2. *Koszarski J.*: Osiągnięcia i dorobek naukowy w okresie 25-lecia Pomorskiej Akademii Medycznej w klinikach zabiegowych. In: XXV-lecie Pomorskiej Akademii Medycznej. Materiały jubileuszowej inauguracji XXVI roku akademickiego. Szczecin 5–8 X 1973 rok. Ann Acad Med Stetin. 1974, Suppl. 12, 69–72.
3. *Brzeziński T.*: Organizacja i rozwój Pomorskiej Akademii Medycznej w latach 1948–1978. In: XXX lat Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Ann Acad Med Stetin. 1980, Suppl. 17, 57–58.
4. *Kortas J.*: I Klinika Chirurgii Ogólnej. In: XXX lat Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Ann Acad Med Stetin. 1980, Suppl. 17, 186–188.
5. *Wiechowski S.*: Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Naczyń. In: XXX lat Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Ann Acad Med Stetin. 1980, Suppl. 17, 57–58.
6. *Wiechowski S.*: Klinika Kardiochirurgii. In: V dziesięciolecie Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 1988–1998. Ann Acad Med Stetin. 1998, Suppl. 44, 283–287.
7. Program 57. Zjazdu Towarzystwa Chirurgów Polskich. Szczecin, 6–9 września 1995 r.
8. *Noszczyk W.*: Chirurgia w III Rzeczypospolitej. In: Zarys dziejów chirurgii polskiej. Ed. W. Noszczyk. PZWL, Warszawa 2011, 531–543.

9. Wybrane zagadnienia z chirurgii. Ed. S. Wiechowski. Fundacja – Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa 1995.
10. *Karwowski A., Śródka A.*: Chirurgia w II Rzczypospolitej. In: Zarys dziejów chirurgii polskiej. Ed. W. Noszczyk. PWN, Warszawa 1989, 315–321.
11. *Czubasiewicz B.*: 1500 chirurgów obraduje w Szczecinie. Głos Szczeciński, 7 września 1995, 1–2.
12. *Czubasiewicz B.*: Polscy chirurdzy – bez kompleksów. Głos Szczeciński, 8 września 1995, 1–5.
13. *Kukowska M.*: Gloria Medicinae 2000. Służ Zdr. 2001, 94-15, 4.
14. *Rudowski W.*: Wykład inauguracyjny w czasie otwarcia XXII Zjazdu Sekcji Chirurgii Klatki Piersiowej, Serca i Naczyń. 8 września 1988 r. In: Zarys dziejów chirurgii polskiej. Ed. W. Noszczyk. PWN, Warszawa 2011, 572–547.

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University is a scientific periodical regularly published since 1951. *Annals* content is covered by all major abstracting and indexing services, including Index Medicus (Medline), Biological Abstracts, and Chemical Abstracts, and is accessible in more than 150 national and foreign libraries.

Annals accepts original articles, reviews, and case reports relevant to basic sciences, clinical research, and medical humanities, by authors at the Pomeranian Medical University, as well as at other national and foreign centres.

Manuscripts in Polish or English should be submitted in line with the Notice to Contributors and accompanied by a short abstract (in Polish for manuscripts in English or conversely). Each volume contains the following permanent sections: (a) address by the Rector inaugurating the current academic year; (b) original articles of 1 to 1.5 printing sheets in size, including concise doctoral theses, reviews, etc. The Supplement contains the chronicle of the Pomeranian Medical University for the past year, list of departments, and annual bibliography of the University.

NOTICE TO CONTRIBUTORS*

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University accepts original articles in all fields of medicine, including those being too extensive to be published in specialized periodicals.

The typescript should not exceed 20–25 pages of A4 size paper, inclusive of figures, tables, legends, references cited (limited to a minimum), and abstracts.

The article in Polish or English is to be typed on white paper, without highlighting. Only one side of the sheet is to be typed on, the other side is to remain empty. A 12-point font and double spacing are to be used throughout. Pages should be numbered consecutively starting with the title page and placing the number in the bottom right corner of every page. The text should be structured as follows: title page, main text, illustrative material, references.

Title page

The following information should be given: names and surnames of author (authors); title in two languages; institution conferring the scientific degree (in case of a doctoral dissertation) or employing the author (name and address, head's scientific title and degree); key words in two languages, listed in the MeSH catalogue; address and name of institution where the work was performed; details of the dissertation (applicable to doctoral theses: name of promotor, number in the original thesis of: pages, figures, tables, and references).

Main text

S u m m a r y: in English and/or other language, structured as follows: objectives of study or trial, basic procedures (enrolment criteria, methods of observation or analysis), basic results (important data and their statistical significance), and conclusions. New and important aspects of the study should be exposed. I n t r o d u c t i o n: presentation of the objectives of the study and reasons for undertaking the investigation, accompanied by references if needed. M e t h o d s: easy to understand description of criteria for selection of study material and of research and statistical methods applied. R e s u l t s: in logical order, not repeating data given in tables and figures, with emphasis on important findings. D i s c u s s i o n: focusing on new and important aspects of the study and on conclusions arising therefrom, without repeating information from the Introduction and Results sections. Comparisons with the findings of other authors should be made. C o n c l u s i o n s: related to the study objectives and concisely presented. S t r u c t u r e d a b s t r a c t (Introduction, Material and methods, Results, Conclusions): in the language of the article, presenting the quintessence of the study and counting from 200 to 250 words. A b b r e v i a t i o n s: used for the first time should be preceded by the term in full. A sentence should not begin with an abbreviation. U n i t s o f m e a s u r e m e n t a n d t h e i r s y m b o l s should belong to the international SI system. K e y w o r d s: 3 to 6 words, not repeating words in the title of the article, listed in the MeSH catalogue.

Illustrative material

Each figure (graph, diagram and photograph) and table should be accompanied by a title (under the figure, above the table). Figures and tables should be provided each on a separate page, oriented (top – bottom), and numbered consecutively as cited in the text. Figures and tables should be numbered separately. Micrographs should possess a scale bar and the symbols, arrows and signs should be legible. Colours should be used only in case of necessity. Titles and internal information of the figures and tables should be in Polish and English. Numbers should be shown on the typescript margin at places where the figure or table is to appear.

References

References cited should be numbered in the order as they appear in the text. Each reference should be typed starting from a new line. References should not be duplicated. Numbers of the references should be given in brackets, separated by commas and spaces. Surname of every author with initial letters of names are to be given. All authors should be shown when the article has no more than six authors; if otherwise, the first six authors should be given, followed by *et al.* The name of the journal should be abbreviated using Index Medicus (Medline) format.

Typescripts should be submitted in duplicate and accompanied by an electronic version (diskette or CD-ROM) in MS Word format.

---

* Based on the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors cf. *Problemy Medycyny Nuklearnej* 1997, 11 (21), 67–87.