

# ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

# ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE



*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 istotny przekaz. 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.

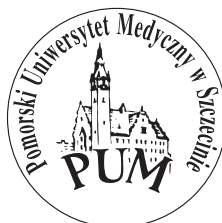
\* Opracowany na podstawie wytycznych Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych, opublikowanych w *Problemach Medycyny Nuklearnej* 1997, 11 (21), 67–87.

ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE



POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE

---

SZCZECIN

2011, 57, 3

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 Szmatoch*

Komitet redakcyjny  
Editorial committee  
prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*, prof. dr hab. n. med. *Maria Jastrzębska*,  
prof. dr hab. n. med. *Anhelli Syrenicz*, prof. dr hab. n. med. *Andrzej Żyłuk*,  
dr hab. n. med., prof. PUM *Mariusz Lipski*, 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, 2011

Adres redakcji  
Editorial office address  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
70-204 Szczecin, ul. Rybacka 1  
[www.pum.edu.pl/uczelnia/wydawnictwo](http://www.pum.edu.pl/uczelnia/wydawnictwo)  
[wydawnictwo@pum.edu.pl](mailto:wydawnictwo@pum.edu.pl)

## SPIS TREŚCI

1.	<i>Monika Gołąb-Janowska, Przemysław Nowacki</i> Limbiczne zapalenie mózgu – przegląd piśmiennictwa . . . . .	5
2.	<i>Jacek Materny, Hanna Chojnacka, Elżbieta Urașińska, Elżbieta Gawrych</i> Czy zmiany morfologiczne górnego bieguna zdwojonej nerki z zachowaną jego czynnością i współistniejącą torbielą moczowodu mają wpływ na wybór sposobu leczenia? . . . . .	12
3.	<i>Anna Kuryliszyn-Moskal, Jacek Kita, Agnieszka Dakowicz, Piotr A. Klimiuk</i> Przydatność kapilaroskopii do oceny terapii impulsowym polem magnetycznym pacjentów z pierwotnym i wtórnym objawem Raynauda . . . . .	17
4.	<i>Magdalena Popko, Anna Kacalak-Rzepka, Stanisława Bielecka-Grzela, Jolanta Wesółowska, Adam Klimowicz, Romuald Maleszka</i> Bielactwo nabyte jako problem estetyczny. Nieinwazyjne metody leczenia bielactwa . . . . .	23
5.	<i>Dorota Suszek, Radosław Jeleniewicz, Maria Majdan</i> Nowotwór u chorych na toczeń rumieniowaty układowy – analiza dwóch wybranych przypadków chorych na choroby rozrostowe układu białokrwinkowego . . . . .	28
6.	<i>Hanna Kujawska-Danecka, Anna Masiak, Żaneta Smoleńska, Zbigniew Zdrojewski</i> Zajęcie obwodowego układu nerwowego w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej – prezentacja przypadków klinicznych . . . . .	33
7.	<i>Zbigniew Zdrojewski</i> Nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne nefropatii toczniowej . . . . .	39
8.	<i>Inga Krzywy, Edward Krzywy, Jarosław Peregud-Pogorzelski, Krzysztof Łuksza, Andrzej Brodkiewicz</i> Kadm – czy jest się czego obawiać? . . . . .	49
9.	<i>Małgorzata Węgierska, Piotr Ignaczak, Joanna Zalewska, Sławomir Jeka</i> Choroba Pageta – opis przypadku . . . . .	64
10.	<i>Tacjana Barczyńska, Iwona Dankiewicz-Fares, Halina Bilińska-Reszkowska, Joanna Zalewska, Sławomir Jeka</i> Nietyпова lokalizacja ziarniniaka Wegenera z zajęciem sutka – opis przypadku . . . . .	70
11.	<i>Ewa Rodakowska, Aneta Ochnio, Anna Struniawska</i> Nie zapominajmy o ich istnieniu – zębiniaki. Opis przypadków i przegląd piśmiennictwa . . . . .	77
12.	<i>Tomasz Staniowski, Paweł Dąbrowski, Aleksandra Gawlikowska-Sroka</i> Próchnica zębów stałych u średniowiecznych mieszkańców Wrocławia . . . . .	82
13.	<i>Damian A. Czepita, Maria Żejmo</i> Czynniki środowiskowe a krótkowzroczność . . . . .	88
14.	<i>Dariusz Kotłęga, Przemysław Nowacki, Dariusz Lewiński, Ryszard Chmurowicz, Sylwester Ciećwież</i> Outsourcing – teoria i zastosowanie w szpitalu klinicznym w Szczecinie na przykładzie usług transportu i utylizacji odpadów medycznych . . . . .	93
15.	<i>Wiesław Lorkiewicz, Iwona Teul, Ireneusz Marchelak, Lubomira Tyszler</i> Morderstwo sprzed 900 lat? Analiza rozległych urazów czaszki zaobserwowanych na szkielecie historycznym odkrytym w centralnej Polsce . . . . .	101
16.	<i>Elżbieta Ciesiołkiewicz, Włodzimierz Majewski</i> Dalsze losy i jakość życia pacjentów po odbytych leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej na przykładzie Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej SPSK nr 2 w Szczecinie . . . . .	107

## CONTENTS

1.	<i>Monika Gołąb-Janowska, Przemysław Nowacki</i> Limbic encephalitis: a review of the literature . . . . .	5
2.	<i>Jacek Materny, Hanna Chojnacka, Elżbieta Uraśńska, Elżbieta Gawrych</i> Should morphology of the upper pole in renal duplication with preserved function and associated ureterocele be taken into account during treatment planning? . . . . .	12
3.	<i>Anna Kuryliszyn-Moskal, Jacek Kita, Agnieszka Dakowicz, Piotr A. Klimiuk</i> The usefulness of capillaroscopy for the evaluation of pulsed magnetic field therapy in patients with primary and secondary Raynaud's phenomenon . . . . .	17
4.	<i>Magdalena Popko, Anna Kacalak-Rzepka, Stanisława Bielecka-Grzela, Jolanta Wesółowska, Adam Klimowicz, Romuald Maleszka</i> Vitiligo as an aesthetic problem. Noninvasive therapeutic methods in vitiligo . . . . .	23
5.	<i>Dorota Suszek, Radosław Jeleniewicz, Maria Majdan</i> Neoplasia in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of two cases of hematological malignancies . . . . .	28
6.	<i>Hanna Kujawska-Danecka, Anna Masiak, Żaneta Smoleńska, Zbigniew Zdrojewski</i> Involvement of the peripheral nervous system in systemic connective tissue diseases: report on clinical cases . . . . .	33
7.	<i>Zbigniew Zdrojewski</i> Modern methods for diagnosis and therapy of lupus nephritis . . . . .	39
8.	<i>Inga Krzywy, Edward Krzywy, Jarosław Peregud-Pogorzelski, Krzysztof Łuksza, Andrzej Brodkiewicz</i> Cadmium – is there something to fear? . . . . .	49
9.	<i>Małgorzata Węgierska, Piotr Ignaczak, Joanna Zalewska, Sławomir Jeka</i> Paget's disease: case report . . . . .	64
10.	<i>Tacjana Barczyńska, Iwona Dankiewicz-Fares, Halina Bilińska-Reszkowska, Joanna Zalewska, Sławomir Jeka</i> Atypical location of Wegener's granulomatosis with breast involvement: case report . . . . .	70
11.	<i>Ewa Rodakowska, Aneta Ochnio, Anna Struniawska</i> Not to be forgotten: denticles. Case reports and review of the literature . . . . .	77
12.	<i>Tomasz Staniowski, Paweł Dąbrowski, Aleksandra Gawlikowska-Sroka</i> Caries of permanent dentition in medieval inhabitants of Wrocław . . . . .	82
13.	<i>Damian A. Czepita, Maria Żejmo</i> Environmental factors and myopia . . . . .	88
14.	<i>Dariusz Kotłęga, Przemysław Nowacki, Dariusz Lewiński, Ryszard Chmurowicz, Sylwester Ciećwież</i> Outsourcing: theory and practice at a clinical hospital in Szczecin exemplified by medical waste transport and treatment service . . . . .	93
15.	<i>Wiesław Lorkiewicz, Iwona Teul, Ireneusz Marchelak, Lubomira Tyszler</i> A murder case from 900 years ago? Analysis of extensive cranial trauma observed in a historical skeleton recovered in central Poland . . . . .	101
16.	<i>Elżbieta Ciesiolkiewicz, Włodzimierz Majewski</i> Follow up and quality of life of patients after treatment at the intensive care unit. Report from the intensive care unit of the Second Clinical Hospital in Szczecin . . . . .	107

MONIKA GOŁĄB-JANOWSKA, PRZEMYSŁAW NOWACKI

## LIMBICZNE ZAPALENIE MÓZGU – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

### LIMBIC ENCEPHALITIS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Przemysław Nowacki

#### Summary

Limbic encephalitis (LE) was described for the first time in 1960 as a clinico-pathologic syndrome in adults. Noninfectious LE usually demonstrates features of the paraneoplastic syndrome and is attributed in most cases to small cell lung cancer. Infectious LE is overwhelmingly caused by the herpes simplex virus. Non-paraneoplastic variants of LE (NPLE) are associated with autoimmune diseases and demonstrate antibodies against cell membrane antigens. However, there are cases of NPLE diagnosed on the basis of the clinical picture, MRI findings, absence of tumor, and long-term follow-up results, which do not reveal the aforementioned antibodies, are not preceded by symptoms of acute febrile infection, and present with temporal lobe epilepsy as the prominent symptom. NPLE is a potentially reversible variant of LE.

Until now, no diagnostic consensus as regards LE subtypes has been achieved. The authors present current diagnostic criteria and propose recommendations concerning treatment.

**Keywords:** limbic encephalitis – autoantibodies – paraneoplastic neurologic syndromes.

#### Streszczenie

Limbiczne zapalenie mózgu (*limbic encephalitis* – LE) zostało opisane po raz pierwszy w 1960 r. jako kliniczno-patologiczny zespół występujący u osób dorosłych. Przypadki nieinfekcyjne mają zazwyczaj charakter zespołu paranowotworowego i są związane głównie z rakiem drobnokomórkowym płuc. Limbiczne zapalenie mózgu na tle

infekcyjnym powodują zazwyczaj wirusy opryszczki pospolitej. Opisano również związane z chorobami autoimmunologicznymi nieparanowotworowe limbiczne zapalenie mózgu (*non-paraneoplastic limbic encephalitis* – NPLE), w którym obserwuje się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom błony komórkowej. W oparciu o obraz kliniczny, zmiany widoczne w obrazie tomografii rezonansu magnetycznego, brak guza i długofalową obserwację chorych wyodrębniono też NPLE, w którym nie stwierdza się wymienionych przeciwciał. Przypadki te nie były poprzedzone objawami ostrej infekcji gorączkowej. Podstawowym objawem tego wariantu są skroniowe napady padaczkowe. Nieparanowotworowe warianty limbicznego zapalenia mózgu są przykładem potencjalnie odwracalnych wariantów LE.

Dotychczas nie osiągnięto konsensusu diagnostycznego dla poszczególnych podtypów LE. W artykule przedstawiono obowiązujące kryteria diagnostyczne i podjęto próbę sformułowania zaleceń odnośnie leczenia.

**Hasła:** limbiczne zapalenie mózgu – autoprzeciwciała – neurologiczne zespoły paranowotworowe.

#### Wstęp

Podstawą do rozpoznania limbicznego zapalenia mózgu (*limbic encephalitis* – LE) są typowe objawy kliniczne w postaci podostrego, rzadziej ostrego początku zaburzeń poznawczych, napadów ogniskowych z zaburzeniami przytomności lub świadomości bądź uogólnionych napadów padaczkowych i zaburzeń psychiatrycznych (zaburzeń zachowania, afektywnych, zwłaszcza odhamowania i labilności emocjonalnej, a także lęku, psychozy), poparte charakterystycznym obrazem tomografii rezonansu magnetycznego

(TRM) w postaci patologicznego wzrostu intensywności sygnału przyśrodkowej części płata skroniowego jedno- lub obustronnie, w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR (*fluid light attenuation inversion recovery*) [1].

Limbiczne zapalenie mózgu na tle infekcyjnym powodują zazwyczaj wirusy opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus* – HSV), w tym ludzki wirus *herpes* typu 6 [2]. Nieinfekcyjne LE ma zazwyczaj charakter neurologicznego zespołu paranowotworowego (*paraneoplastic neurological syndrome* – PNS) [3].

Opisano również związane z chorobami autoimmunologicznymi nieparanowotworowe limbiczne zapalenie mózgu (*non-paraneoplastic limbic encephalitis* – NPLE), w którym obserwuje się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom błony komórkowej, takich jak: przeciwciała przeciwko bramkowanym napięciem kanałom potasowym (*voltage-gated potassium channel antibodies* – VGKC) [4, 5, 6], przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (*glutamic acid decarboxylase*) [7, 8], przeciwciała przeciwko nowym antygenom błony komórkowej (*novel cell membrane antigen* – nCMAG) [9] i przeciwciała przeciwko receptorowi N-metylo-D-asparginianu (*N-methyl-D-aspartate* – NMDAR) [10]. Nieparanowotworowe warianty limbicznego zapalenia mózgu są przykładem potencjalnie odwracalnych wariantów LE.

### Historyczny i systematyczny przegląd limbicznego zapalenia mózgu

Termin *limbic encephalitis* został użyty po raz pierwszy przez angielskich neurologów i neuropatologów w 1960 r. [11]. *Brierley i wsp.* oraz *Corsellis i wsp.* [11, 12] opisali sześciu chorych w wieku 50–80 lat, którzy zmarli w przebiegu postępującego schorzenia neurologicznego objawiającego się zaburzeniami pamięci epizodycznej, nastroju i napadami padaczkowymi. Dysfunkcji układu limbicznego towarzyszyły różnie nasilone zaburzenia funkcji mózdzku i pnia mózgu oraz objawy polineuropatii. Badania pośmiertne wykazały obecność przewlekłego procesu zapalnego z okołonaczyniowymi naciekami limfocytarnymi, zgrupowaniami mikrogleju oraz gliozą astrocytarną w obrębie haka i zakrętu hipokampa, ciała migdałowatego, wyspy, zakrętu kąтового. Proces uszkadzał również inne części układu nerwowego, w szczególności pień mózgu, mózdzek i zwoje rdzeniowe. U czterech z sześciu chorych *Corsellis i wsp.* [12] stwierdzili w badaniu autopsyjnym obecność guza poza układem nerwowym (w trzech przypadkach był to guz płuc). Związek LE z guzem dał początek koncepcji paranowotworowego limbicznego zapalenia mózgu (PLE).

Obecnie wiadomo, że schorzenie dotyczy równie często obu płci i ujawnia się ok. 60. r.ż. Charakteryzuje się zaburzeniami pamięci świeżej, orientacji, zachowania i zaburzeniami nastroju, przy względnie zachowanych innych funkcjach poznawczych. Nierzadko występują zaburzenia snu, objawy psychotyczne, porażenia lub niedowłady, napady

ogniskowe z zaburzeniami przytomności lub świadomości, bądź uogólnione napady padaczkowe. Konsekwencją zaangażowania podwzgórza mogą być hipertermia, żarłoczność oraz hipopituitarizm [13]. Paranowotworowe limbiczne zapalenie mózgu należy do szerszego PNS, na który składają się LE, zapalenie pnia mózgu i ostre zapalenie rdzenia kręgowego (*paraneoplastic encephalomyelitis*), które może współistnieć z podostrą neuropatią czuciową (*subacute sensory neuropathy*). Paranowotworowe limbiczne zapalenie mózgu wiąże się przede wszystkim z drobnokomórkowym rakiem płuc (40%), zarodkowymi nowotworami jądra (20%), rakiem sutki (8%), ziarnicą złośliwą, grasiczakiem i potworniakiem niedojrzałym [3]. Na podstawie analizy kilkudziesięciu przypadków PLE *Gultekin i wsp.* [3] stwierdzili, że objawy neurologiczne mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu nawet u 2/3 chorych, z medianą 3,5 miesiąca.

W latach 80. i 90. XX w. umocniono koncepcję PLE odkryciem w surowicy krwi chorych z objawami neurologicznymi i z „obwodowym” guzem przeciwciał reagujących krzyżowo z tkanką guza i komórkami nerwowymi, określonych mianem „przeciwciał onkoneuronalnych”. Pierwsze wykryte przeciwciała nazwano anty-Hu [14, 16, 17, 25].

W 2002 r. międzynarodowy zespół neurologów zainteresowanych tematyką neurologicznego zespołu paranowotworowego PNSEURONET (<http://www.pnseuro.net.org>) dokonał podziału przeciwciał onkoneuronalnych na „dobrze” i „słabo scharakteryzowane”. Do przeciwciał „dobrze scharakteryzowanych”, mogących stanowić pewny wyznacznik diagnozy PNS, zaliczono przeciwciała skierowane przeciwko antygenom: Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2 i amfifizynie. Do „częściowo scharakteryzowanych” zaliczono m.in. anty-Tr, anty-PCA2, anty-Zic4 oraz anty-mGluR1. Dwa lata później tworząca PNSEURONET grupa opublikowała kryteria diagnostyczne PNS.

Rozpoznanie pewne stawiane jest w przypadkach, gdy: istnieje klasyczny zespół PNS, a nowotwór stwierdzany jest w okresie 5 lat od początku PNS; nieklasyczny zespół neurologiczny wycofa się po leczeniu guza, bez jednoczesnego stosowania immunoterapii; w zespole klasycznym lub nieklasycznym stwierdzono „dobrze określone” przeciwciała (z obecnością lub bez obecności nowotworu).

O możliwym PNS można mówić, jeśli występuje: zespół klasyczny bez obecności nowotworu, ale z wysokim ryzykiem jego rozwoju; zespół klasyczny lub nieklasyczny z obecnością częściowo scharakteryzowanych przeciwciał onkoneuronalnych, bez współwystępującego nowotworu; nieklasyczny zespół bez obecności przeciwciał, ale z nowotworem stwierdzanym w ciągu 2 lat od ujawnienia się PNS.

### Nieparaneoplastyczne limbiczne zapalenie mózgu

W 2004 r. dwie grupy badaczy, jedna pod przewodnictwem Angela Vincenta, druga Vanda Lennona, opublikowały niezależnie i niemal równocześnie wyniki badań pacjentów



z podoстрыm LE, któremu nie towarzyszyła obecność guza. W surowicy krwi chorych stwierdzono obecność VGKC. Stan ten został zinterpretowany jako NPLE [5, 6]. Należy jednak zaznaczyć, że pojawiły się opisy przypadków VGKC dodatnich z guzem płuca [18]. Nakazuje to poszukiwanie i wykluczenie nowotworu nawet u chorych z dodatnim VGKC. Wydaje się, że potwierdzeniem NPLE u chorego z przeciwciałami VGKC jest poprawa po wcześniej wdrożonej immunoterapii [5].

### Ostre nieopryszczkowe limbiczne zapalenie mózgu

W latach 90. XX w. badacze japońscy opisali mieszkańców wyspy Kiusiu z klinicznie odmiennym wariantem LE. Ostre LE z objawami sugerującymi infekcję ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w postaci gorączki, zaburzeń świadomości, napadów padaczkowych, przy podwyższonych wykładnikach stanu zapalnego w surowicy krwi, łagodnej pleocytozie płynu mózgowo-rdzeniowego (*cerebrospinal fluid* – CSF), ale bez oczywistej infekcji HSV (i innych wirusów) oraz bez „obwodowej” choroby nowotworowej, zostało określone mianem ostrego nieopryszczkowego limbicznego zapalenia mózgu (*non-herpetic acute limbic encephalitis*) [19, 20, 21]. W kilku przypadkach w surowicy krwi i CSF chorych stwierdzono obecność przeciwciał GluEpsilon2 oraz NMDAR. W badaniu TRM wykazano obustronny wzrost sygnału z przyśrodkowych części płatów skroniowych. Zmiany miały tendencję do częściowego wycofania się podczas kilkumiesięcznej obserwacji. Stwierdzono samoistną poprawę, bez powrotu pełnej sprawności intelektualnej.

### Inne postacie nieparanowotworowego limbicznego zapalenia mózgu

W oparciu o typowe zmiany w obrazie TRM, brak guza i długofalową obserwację wyodrębniono grupę tzw. innych NPLE, u których nie występują przeciwciała VGKC, nCMAG i u których zachorowanie nie było poprzedzone objawami ostrej gorączkowej infekcji. Podstawowym objawem wariantu są skroniowe napady padaczkowe [22]. W przyszłości pojawią się prawdopodobnie dodatkowe procedury diagnostyczne, które poprawią klasyfikację chorych z LE.

Podsumowanie dotychczasowej wiedzy o wariantach LE przedstawiono w tabeli 1.

### Diagnostyka limbicznego zapalenia mózgu

Wynik tomografii komputerowej (TK) mózgowia w LE jest zazwyczaj prawidłowy. Nieprawidłowości w badaniu TRM występują u ok. 60% chorych z PLE, a czułość metody wzrasta w przypadku zastosowania sekwencji

FLAIR. Zmiany w postaci patologicznego wzrostu intensywności sygnału przyśrodkowej części płata skroniowego jedno- lub obustronnie w sekwencji T2 i FLAIR są najlepiej widoczne w płaszczyźnie czołowej. W sekwencji T1 obszar skroniowo-limbiczny może być hipointensywny i atroficzny, rzadko ulega wzmocnieniu po podaniu kontrastu [23]. W wariantach PLE dodatkowo opisywano zajęcie kory pozaskroniowej [24]. Przy prawidłowym obrazie TRM pozytronowa tomografia emisyjna z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy (*fluorodeoxyglucose-positron emission tomography* – FDG-PET) powinna wykazać w ostrej fazie zapalenia wzmożony sygnał znacznika w przyśrodkowej części płata skroniowego [25]. Badanie EEG może wykryć zmiany napadowe z płata skroniowego lub – co ma miejsce w większości przypadków – fale wolne z okolic skroniowych, jedno- lub obustronnie [6]. Badanie CSF ma znaczenie wspomagające. Opisywano obecność nieznacznej pleocytozy, z przewagą limfocytów, nieznacznie podwyższony poziom białka, zwiększoną zawartość immunoglobulin i obecność prązków oligoklonalnych.

W badaniu neuropatologicznym chorych z LE stwierdza się ubytek neuronów w obrębie hipokampa i ciała migdałowatego, okołonaczyniowe nacieki limfocytarne, zgrupowania mikrogleju oraz gliozę [26].

### Kryteria diagnostyczne limbicznego zapalenia mózgu

Jak dotąd jednoznaczne kryteria diagnostyczne zostały ustalone dla tzw. „pewnych” przypadków PLE [7]. Ze względu na ewentualne korzyści immunoterapii, dla zwiększenia rozpoznawalności LE *Bien* i *Elger* [23] zaproponowali bardziej uniwersalne kryteria rozpoznania PLE i autoimmunologicznego NPLE (tab. 2).

### Pytania o rozległość poszukiwań guza

Podejrzenie LE nakazuje poszukiwanie guza. Procedurą o największej czułości pozostaje FDG-PET, najlepiej przy wsparciu badaniem TK [27]. W przypadku chorych bez przeciwciał onkoneuronalnych należy jednak pamiętać o możliwości wyników fałszywie dodatnich. Wiadomo bowiem, że ogniska niespecyficznego zapalenia mogą objawiać się w tej metodzie jako obszary zwiększonego metabolizmu [28]. Wydaje się, że poszczególne procedury diagnostyczne powinny być wdrażane indywidualnie, z uwzględnieniem obecności lub braku czynników ryzyka guza. Rekomendacje przedstawione przez *Bien* i *Elger* [23] w protokole Bonn zawierają wykonanie:

- TK klatki piersiowej i jamy brzusznej ze wzmocnieniem kontrastowym u wszystkich chorych oraz badania ginekologicznego i mammografii u kobiet,
- u mężczyzn poniżej 50. r.ż. badania urologicznego (pod kątem guza jąder),
- u mężczyzn po 50. r.ż. badania urologicznego pod kątem raka prostaty i oznaczenia poziomu PSA (*prostate-specific antigen*).

W przypadku obecności „dobrze scharakteryzowanych” przeciwciał, wieku chorego  $\geq 60$  lat, objawów sugerujących

Tabela 1. Charakterystyka wariantów limbicznego zapalenia mózgu (LE) [3, 5, 6, 9, 19, 21, 22, 23]

Table 1. Characteristics of limbic encephalitis (LE) variants [3, 5, 6, 9, 19, 21, 22, 23]

Wariant LE LE variant	Przeciwciała Antibodies	Lokalizacja antygeny Site of antigen	Typ guza związanego z zespołem Type of associated tumor	Charakterystyczne objawy Specific features	Najczęstsza lokalizacja uszkodzenia w TRM Most frequent lesion site in MRI	Rokowanie Prognosis
Klasyczne PLE z przeciwciałami/bez przeciwciał przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym “Classic” PLE with/without antibodies against intracellular antigens	„dobrze scharakteryzowane” przeciwciała: anti-Hu, anti-Ma, anti-amfifizyna, anti-CRMP5/CV2 “well characterized”: anti-Hu, anti-Ma, anti-amphiphysin, CRMP5/CV2 antibodies	wewnątrz komórki intracellular	najczęściej: płuca, jądro; możliwe inne most frequent: lung, testis; other types possible	50% napady skroniowe; możliwe zajęcie mózdzku, pnia mózgu, podwzgórze 50% temporal lobe seizures, possible involvement of cerebellum, brainstem, hypothalamus	34% przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie* 34% bitemporomedial*	złe / poor
LE mózgu związane z przeciwciałami VGKC VGKC antibody-associated LE	anty-VGKC anti-VGKC antibodies	błona komórki cell membrane	zwykle NPLE; wyjątkowo rak płuca, grasiczak usually NPLE; exceptionally: lung cancer, thymoma	90% napady skroniowe; 80% hiponatremia 90% temporal lobe seizures; 80% hyponatremia	50% [5] /85% [6] przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie 50% [5] /85% [6] bitemporomedial	korzystne przy immunoterapii; czasami spontaniczna remisja favorable with immunotherapy, sometimes spontaneous remission
PLE związane z przeciwciałami nCMAg nCMAg antibody-associated PLE	anty-nCMAg anti-nCMAg antibodies	błona komórki cell membrane	jajnik (potwórniak), grasiczak; rzadko inne ovary (teratoma), thymoma, rarely other types	90% napady skroniowe; 88% chorych – kobiety; częste inne objawy z CUN 90% temporal lobe seizures; 88% females; frequently other CNS symptoms	50% przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie 50% bitemporomedial	korzystne w przypadku guzów operacyjnych i dodatkowej immunoterapii favorable with tumor surgery combined with immunotherapy
Ostre nieopryszczkowe LE Acute nonherpetic LE	?	?	NLE	90–100% napady skroniowe; początek ostry, przebieg infekcyjno-podobny 90–100% temporal lobe seizures; acute onset, infection-like course	95% przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie 95% bitemporomedial	deficyt od łagodnego do umiarkowanego bez immunoterapii mild to moderate deficit without immunotherapy
Inne NLE Other NLE	?	?	NLE	100% napady skroniowe 100% temporal lobe seizures	50% przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie, 50% jednostronnie 50% bitemporomedial, 50% unilateral	korzystne przy wdrożeniu immunoterapii favorable with immunotherapy

\*sugeruje się mniejszą niż aktualnie czułość wykonywanych przed 2000 r. badań TRM / smaller than current sensitivity of MRI before year 2000 has been suggested

Tabela 2. Proponowane kryteria diagnostyczne dla LE (PLE i autoimmunologiczne NPLE) [23]

Table 2. Proposed diagnostic criteria for LE (PLE and autoimmune NLPE)

„Świeże” (<5 lat) rozpoznanie klinicznego LE w wieku dorosłym plus jedno z poniższych kryteriów: Recent onset (< 5 years) clinical LE in adulthood plus one of the following:	Co najmniej jeden z następujących: zaburzenia pamięci epizodycznej, zaburzenia nastroju (typowo odhamowanie lub labilność emocjonalna), skroniowe napady padaczkowe At least one of the following: episodic memory affected, temporal lobe seizures, mood disorders (typically disinhibition or lability)
Guz / Tumor	stwierdzony w ciągu 5 lat od początku objawów neurologicznych diagnosed within 5 years from onset of neurologic symptoms
Przeciwciała / Antibodies	jedno z następujących (w surowicy): „dobrze scharakteryzowane” anty-Hu (ANNA-1), anty-Ma2 (anty-Ta), anty-CV2/CRMP5, anty-amfifizyna, anty-VGKC, inne: przeciwciała przeciwko nowemu antygenowi błony komórkowej z reaktywnością przeciwko EFA6A lub NMDAR.  one of the following (in serum): “well-characterized”: anti-Hu (ANNA-1), anti-Ma2 (anti-Ta), anti-CV2/CRMP5, anti-amphiphysin, anti-VGKC antibodies, other: novel cell membrane antigen antibodies reacting against EFA6A or NMDAR.
TRM mózgu / Brain MRI	niemający innej przyczyny wzrost sygnału z przyśrodkowej części płatów skroniowych w sekwencjach T2/FLAIR unexplained bitemporomedial T2/FLAIR signal enhancement
Histopatologia / Histopathology	limfocytarno-mikrogrudkowe zapalenie mózgu dotyczące głównie przyśrodkowych części płatów skroniowych, przy braku histologicznych wskaźników innej pierwotnej patologii, takich jak: udar, guz, blizna pourazowa, choroba neurozwyrodnieniowa lymphocytic-micronodular encephalitis affecting mainly temporomedial areas, without histopathologic evidence of other primary pathology like stroke, tumor, post-traumatic scar, neurodegenerative disease

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa LE

Table 3. Differential diagnosis of LE

Diagnostyka różnicowa / Differential diagnosis	
LE i warianty LE and variants	opryszczkowe zapalenie mózgu / herpesviral encephalitis zespół Sjögrena / Sjögren’s syndrome encefalopatia Hashimoto / Hashimoto’s encephalopathy toczeń rumieniowaty układowy / systemic lupus erythematosus encefalopatie toksyczne i metaboliczne / toxic and metabolic encephalopathy zespół Korsakowa (niedobór tiaminy) / Korsakoff’s syndrome (thiamine deficiency) kiła układu nerwowego / neurosyphilis pierwotne zapalenia naczyń w OUN / primary angiitis of CNS inne (u pacjentów z nowotworem) / other causes (in tumor patients): – przerzuty do OUN / CNS metastases – opryszczkowe powodowane przez HSV-6 LE (zwłaszcza u chorych po transplantacji szpiku) / Herpesvirus 6 LE (particularlyly after bone marrow transplantation) – glejaki o niskim stopniu złośliwości / low-grade gliomas – glejakowatość mózgu / gliomatosis cerebri – pierwotne chłoniaki OUN / primary lymphomas in CNS

chorobę nowotworową (niewyjaśniona gorączka, poty nocne, spadek masy ciała), palenia papierosów lub innych czynników ryzyka choroby nowotworowej autorzy sugerują FDG-PET ze wsparciem TK.

Jednostki chorobowe uwzględniane w diagnostyce różnicowej LE zawarto w tabeli 3.

### Leczenie limbicznego zapalenia mózgu

Ograniczona wiedza na temat skuteczności i możliwości leczenia LE wynika z rzadkości schorzenia. W PLE

największą szansę na poprawę neurologiczną i stabilizację objawów daje wczesne wykrycie i leczenie choroby podstawowej [29]. Ponieważ LE ma immunologiczną etiologię, właściwe wydają się próby leczenia immunosupresyjnego, jednak nie istnieją zalecenia odnośnie typu, dawki i schematu leczenia [30]. Zwykle stosuje się mono- lub politerapię przy użyciu immunoglobulin, plazmaferezy lub leków steroidowych [3]. Uważa się, że leki immunosupresyjne i immunomodulujące jako niepowodujące negatywnych skutków i niepogarszające prognozy guza mogą być

stosowane z korzyścią w niektórych przypadkach, jeśli pozwalają na to finanse [3, 29]. Według *Gultekin i wsp.* [3] przypadki PLE bez przeciwciał onkoneuronalnych lub z przeciwciałami anti-Ma2 (z lub bez anti-Ma1) są bardziej podatne na immunoterapię.

W celach praktycznych zalecane są: a) metyloprednizolon 500 mg/d przez 5 dni (w przypadku uzyskania poprawy lub stabilizacji ta forma leczenia może być powtarzana co 6–8 tyg.), b) immunoglobuliny dożylnie w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni (dawka całkowita 2 g/kg masy ciała).

W przypadku braku efektu należy rozważyć plazmaferezę lub alternatywnie cyklofosfamid (750 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała i.v. co 4 tygodnie). W razie dalszego braku poprawy lub stabilizacji zalecane jest podjęcie próby długoterminowej terapii dodatkowym lekiem immunosupresyjnym [23].

Podkreśla się, że sukcesem terapeutycznym jest nie tylko poprawa, ale nawet zahamowanie postępu choroby.

W przypadkach PLE z obecnością przeciwciał onkoneuronalnych zalecane jest łączenie terapii guza z leczeniem immunosupresyjnym celem uzyskania co najmniej stabilizacji deficytu neurologicznego i poznawczego [23]. W przypadkach LE związanych z obecnością VGKC, immunoglobuliny, plazmafereza i steroidy dają szansę na zmniejszenie się lub wycofanie zaburzeń neurologicznych i poznawczych [5, 6].

### Rokowanie

Rokowanie u chorych z PLE bez przeciwciał onkoneuronalnych wydaje się być złe pomimo leczenia [3]. Niektórzy chorzy z NPLE bez przeciwciał onkoneuronalnych odpowiadają na wysokie dawki steroidów [22]. Immunoterapia powinna być wdrożona niezwłocznie po rozpoznaniu LE [31].

### Podsumowanie

1. Podostry lub ostry początek zaburzeń poznawczych i niektórych zaburzeń psychiatrycznych oraz pojawienie się napadów padaczkowych skroniowych w wieku dorosłym powinny budzić podejrzenie LE [32].

2. Przypadki LE o początku w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym są rzadkością, jednak wczesny wiek zachorowania nie stanowi kryterium wykluczającego.

3. W każdym przypadku podejrzenia LE należy wykonać badanie TRM mózgowia. Charakterystyczny obraz w postaci patologicznego wzrostu intensywności sygnału przyśrodkowej części płata skroniowego jedno- lub obustronnie w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR stanowi podstawę do rozpoznania LE.

4. U chorych z PLE objawy neurologiczne mogą wyprzedzać wykrycie nowotworu, dlatego rozpoznanie PLE powinno być rozważone u pacjentów z typowym obrazem klinicznym, zwłaszcza przy wsparciu charakterystycznym

obrazem TRM, nawet przy braku jawnej choroby nowotworowej.

5. Jeśli kliniczne objawy sugerują PLE, poszukiwanie nowotworu powinno być przeprowadzone jak najwcześniej.

6. W poszukiwaniu nowotworu kluczową rolę odgrywają badania radiologiczne. W przypadkach wątpliwych należy rozważyć wykonanie PET z użyciem fluorodeoksyglukozy.

7. Nawet kilkuletnia katamneza chorego, obejmująca regularne wizyty kontrolne w jednostkach specjalizujących się w leczeniu padaczki, zaburzeń pamięci i nastroju, jak również nadzór onkologiczny, powinny dotyczyć pacjentów, u których wstępne badania przesiewowe w kierunku nowotworu dały wynik ujemny.

8. W przypadkach PLE priorytetem jest leczenie guza. Uważa się, że wczesne wykrycie i leczenie nowotworu daje największe szanse na stabilizację kliniczną. Dane na temat skuteczności terapii immunologicznej w PLE są sprzeczne. Leczenie objawowe powinno być podjęte u wszystkich chorych z PLE.

### Piśmiennictwo

1. *Tuzun E., Dalmau J.*: Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007, 13, 261–271.
2. *Wainwright M.S., Martin P.L., Morse R.P., Lacaze M., Provenzale J.M., Coleman R.E. et al.*: Human herpes virus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol*. 2001, 50, 612–619.
3. *Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R., Eichen J., Posner J.B., Dalmau J.*: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain*. 2000, 123, 1481–1494.
4. *Buckley C., Oger J., Clover L., Tuzun E., Carpenter K., Jackson M. et al.*: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001, 50, 74–79.
5. *Vincent A., Buckley C., Schott J.M., Baker I., Dewar B.K., Detert N. et al.*: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004, 127, 701–712.
6. *Thieben M.J., Lennon V.A., Boeve B.F., Aksamit A.J., Keegan M., Vernino S.*: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology*. 2004, 62, 1177–1182.
7. *Saiz A., Blanco Y., Sabater L., Gonzales F., Bataller L., Casamitjana R. et al.*: Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008, 131, 2553–2563.
8. *Mata S., Muscas G.C., Naldi I., Rosati E., Paladini S., Cruciatti B. et al.*: Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neuroimmunol*. 2008, 199, 155–159.
9. *Ances B.M., Vitaliani R., Taylor R.A., Liebeskind D.S., Voloschin A., Houghton D.J. et al.*: Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005, 128, 1764–1777.
10. *Dalmau J., Tuzun E., Wu H.Y., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A. et al.*: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007, 61, 25–36.
11. *Brierley J.B., Corsellis J.A., Hierons R., Nevin S.*: Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960, 83, 357–368.

12. *Corsellis J.A., Goldberg G.J., Norton A.R.*: "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain*. 1968, 91, 481–496.
13. *Dalmau J., Rosenfeld M.*: Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008, 7, 327–340.
14. *Graus F., Cordon-Cardo C., Posner J.B.*: Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology*. 1985, 35, 538–543.
15. *Graus F., Elkon K.B., Cordon-Cardo C., Posner J.B.*: Sensory neuropathy and small cell lung cancer. Antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Am J Med*. 1986, 80, 45–52.
16. *Anderson N.E., Rosenblum M.K., Graus F., Wiley R.G., Posner J.B.*: Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology*. 1988, 38, 1391–1398.
17. *Dalmau J., Furneaux H.M., Rosenblum M.K., Graus F., Posner J.B.*: Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *Neurology*. 1991, 41, 1757–1764.
18. *Zuliani L., Saiz A., Tavolato B., Giometto B., Vincent A., Graus F.*: Paraneoplastic limbic encephalitis associated with potassium channel antibodies: value of anti-glial nuclear antibodies in identifying the tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007, 78, 204–205.
19. *Asaoka K., Shoji H., Nishizaka S., Ayabe M., Abe T., Ohori N. et al.*: Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med*. 2004, 43, 42–48.
20. *Shoji H., Asaoka K., Ayabe M., Ichiyama T., Sakai K.*: Non-herpetic acute limbic encephalitis: a new subgroup of limbic encephalitis? *Intern Med*. 2004, 43, 348.
21. *Mochizuki Y., Mizutani T., Iozaki E., Ohtake T., Takahashi Y.*: Acute limbic encephalitis: a new entity? *Neurosci Lett*. 2006, 394, 5–8.
22. *Bien C.G., Schulze-Bonhage A., Deckert M., Urbach H., Heimstaedter C., Grunwald T. et al.*: Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2000, 55, 1823–1828.
23. *Bien C.G., Elger C.E.*: Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav*. 2007, 10, 529–538.
24. *McKeon A., Ahlskog J.E., Britton J.A., Lennon V.A., Pittock S.J.*: Reversible extralimbic paraneoplastic encephalopathies with large abnormalities on magnetic resonance images. *Arch Neurol*. 2009, 66, 268–271.
25. *Kassubek J., Juengling F.D., Nitzsche E.U., Lucking C.H.*: Limbic encephalitis investigated by 18FDG-PET and 3D MRI. *J Neuroimaging*. 2001, 11 (1), 55–59.
26. *Nowacki P.*: Neuropatologiczne podłoże zespołów paranowotworowych. *Pol Przegl Neurol*. 2008, 4 (4), 168–174.
27. *Linke R., Schroeder M., Helmlinger T., Voltz R.*: Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology*. 2004, 63, 282–286.
28. *Rees J.H., Hain S.F., Johnson M.R., Hughes R.A., Costa D.C., Ell P.J. et al.*: The role of [<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 2001, 124, 2223–2231.
29. *Keime-Guibert F., Graus F., Broet P., Rene R., Molinuevo J.L., Ascaso C. et al.*: Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. *Neurology*. 1999, 53, 1719–1723.
30. *Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B., Graus F., Grisold W., Hart I.K. et al.*: Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006, 13, 682–690.
31. *Darnell R.B., Posner J.B.*: A new cause of limbic encephalopathy. *Brain*. 2005, 128, 1745–1746.
32. *Ruggles K.H., Haessly S.M., Berg R.L.*: Prospective study of seizures in the elderly in the Marshfield Epidemiologic Study Area (MESA). *Epilepsia*. 2001, 42, 1594–1599.

JACEK MATERNY, HANNA CHOJNACKA, ELŻBIETA URASIŃSKA<sup>1</sup>, ELŻBIETA GAWRYCH

## CZY ZMIANY MORFOLOGICZNE GÓRNEGO BIEGUNA ZDWOJONEJ NERKI Z ZACHOWANĄ JEGO CZYNNOŚCIĄ I WSPÓLISTNIEJĄCĄ TORBIELĄ MOCZOWODU MAJĄ WPŁYW NA WYBÓR SPOSOBU LECZENIA?

## SHOULD MORPHOLOGY OF THE UPPER POLE IN RENAL DUPLICATION WITH PRESERVED FUNCTION AND ASSOCIATED URETEROCELE BE TAKEN INTO ACCOUNT DURING TREATMENT PLANNING?

Klinika Chirurgii Dziecięcej i Onkologicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Elżbieta Gawrych*

<sup>1</sup>Zakład Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Elżbieta Urańska*

### Summary

*Introduction:* The aim of this study was to assess structural changes of the upper pole in renal duplication with coexisting ureterocele with regard to primary and/or secondary lesions. These changes might be of importance in treatment planning.

*Material and methods:* The material of this study consisted of clinical documentation and results of histopathology of 23 upper poles removed due to renal duplication with coexisting ureterocele. The qualification criterion was preserved function of the upper pole seen with <sup>99m</sup>Tc-DTPA (<sup>99m</sup>Technetium diethylenetriaminepentaacetic acid) / <sup>99m</sup>Tc-DMSA (<sup>99m</sup>Technetium dimercaptosuccinic acid). Resection of the upper pole was indicated in patients with recurrent urinary tract infections and/or persistent vesicoureteral reflux to the lower pole following endoscopic surgery of the ureterocele and/or low function of the upper pole. Morphological lesions were classified as primary (dysplasia) or secondary lesions. The patients were operated at the Department of Pediatric and Oncologic Surgery, PMU, in 1990–2008.

*Results:* The study group consisted of 17 girls and 6 boys aged from 4 months to 9 years (mean 40 months). Recurrent urinary tract infections noted in 16 (70%) children were the most frequent indication for surgery. The preoperative mean function of the renal poles assessed with DTPA/DMSA represented 6% of the differential renal function.

Dysplasia was identified in eight resected renal poles (34%) with coexisting secondary lesions in three of them. Secondary lesions only were seen in 15 poles (66%). There was no correlation between age and incidence of dysplasia during follow-up (Pearson's correlation coefficient  $r = 0.031$ ).

*Conclusions:* Secondary lesions are a quite frequent finding in resected upper poles. As 66% of the renal poles studied with histopathology revealed secondary lesions only, we believe that renal sparing treatment is justified in cases of urinary duplication with coexisting ureterocele.

**Key words:** urinary duplication – ureterocele – morphological examination – treatment.

### Streszczenie

*Wstęp:* Celem pracy była ocena zmian morfologicznych resekowanych górnych biegunów zdwojonych nerek z współistniejącą torbielą odcinka śródściennego moczowodu (ureterocele) pod kątem obecności zmian pierwotnych i/lub wtórnych. Zaburzenia te miałyby uzasadniać wybór metody leczenia.

*Materiał i metody:* Materiał stanowią dokumentacja kliniczna i wyniki ekspertyzy histopatologicznej 23 górnych biegunów operowanych z powodu zdwojenia nerki

i moczowodu z współistniejącą torbielą odcinka śródściennego moczowodu. Kryterium kwalifikacji była zachowana czynność górnego bieguna nerki w badaniu  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ( $^{99m}\text{Tc}$ Technetium diethylenetriaminepentaacetic acid) /  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA ( $^{99m}\text{Tc}$ Technetium dimercaptosuccinic acid). Wskazaniem do resekcji górnego bieguna nerki były nawracające zakażenia układu moczowego i/lub przetrwały wsteczny odpływ pęcherzowo-moczowodowy do dolnego bieguna po leczeniu endoskopowym torbieli i/lub niska czynność górnego bieguna nerki. Zmiany morfologiczne oceniono pod kątem obecności zmian dysplastycznych (pierwotnych) i/lub zmian wtórnych. Materiał obejmuje pacjentów operowanych w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Onkologicznej PUM w latach 1990–2008.

**Wyniki.** Leczona grupa obejmowała 17 dziewczynek i 6 chłopców w wieku od 4 miesięcy do 9 lat (średnia 40 miesięcy). Najczęstszym wskazaniem do operacji w analizowanym materiale były nawracające zakażenia układu moczowego notowane u 16 (70%) chorych. Średnia wartość czynności biegunów nerek przed operacją w badaniu DTPA/DMSA wyniosła 6% podzielonej czynności nerek. Zmiany dysplastyczne stwierdzono w 8 (34%) resekowanych biegunach nerek (współistniejące zmiany wtórne w 3 z nich), wyłącznie zmiany wtórne w 15 (66%). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem chorego a częstością występowania dysplazji (współczynnik korelacji Pearsona  $r = 0,031$ ) zmian dysplastycznych w trakcie dalszej obserwacji ambulatoryjnej.

**Wnioski.** Przedstawione dane potwierdzają fakt częstszego występowania zmian wtórnych w resekowanych górnych biegunach. Notowane w 66% wyłącznie histopatologiczne zmiany wtórne wskazują, iż leczenie oszczędzające nerkę w przypadkach zdwojenia i współistniejącej torbieli odcinka śródściennego moczowodu może być uzasadnione.

**H a s ł a:** zdwojenie układu moczowego – ureterocele – badanie morfologiczne – leczenie.

## Wstęp

Istnieją kontrowersje co do sposobu leczenia w przypadkach całkowitego zdwojenia nerki z współistniejącą torbielą odcinka śródściennego moczowodu (ureterocele) górnego układu, szczególnie przy zachowanej jego czynności. Spośród czynników, które mogą mieć wpływ na wybór metody leczenia, wymienia się wiek chorego, typ torbieli (wewnętrznej lub zewnętrznej), czynność bieguna nerki, obecność odpływu do układu dolnego [1]. Niewielu autorów wskazuje na zmiany histopatologiczne górnego bieguna jako istotny czynnik decydujący o sposobie postępowania [2, 3]. Postanowiono zatem poddać retrospektywnej analizie materiał kliniczny pod kątem obecności histopatologicznych zmian pierwotnych (dysplastycznych) i wtórnych oraz ewentualnego wpływu uzyskanych wyników na wybór sposobu leczenia.

## Materiał i metody

W latach 1990–2008 w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Onkologicznej PUM operowano 74 dzieci z powodu zdwojenia nerki z współistniejącą torbielą odcinka śródściennego moczowodu. U 52 dzieci z tej grupy usunięto operacyjnie górny biegun zdwojonej nerki. Warunkiem włączenia do analizy tej grupy pacjentów była pełna dokumentacja kliniczna i histopatologiczna oraz zachowana czynność górnego bieguna nerki w badaniach DTPA/DMSA. Ponieważ 12 chorych nie posiadało pełnej dokumentacji klinicznej, a u 17 stwierdzono brak czynności górnego bieguna w badaniach DTPA/DMSA, ostatecznie poddano analizie dokumentację 23 dzieci. Diagnostyka przedoperacyjna obejmowała badania ultrasonograficzne (USG), DTPA/DMSA, urografię, cystourethrografię mikcyjną (cug) i/lub cystoskopię. Wszystkie badania obrazowe wykonano w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej PUM (wcześniej w Zakładzie Diagnostyki Rentgenowskiej PAM), a czynnościowe w Zakładzie Medycyny Nuklearnej PUM w Szczecinie. Badania czynnościowe DTPA/DMSA wykonywano zgodnie z wytycznymi Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (*The European Association of Nuclear Medicine – EANM*). Niską czynność górnego bieguna w badaniu DTPA/DMSA zdefiniowano jako czynność mniejszą niż 5% całkowitej czynności nerek. Zgodnie z wytycznymi Sekcji Urologii Amerykańskiej Akademii Pediatrii (*Section on Urology of The American of Pediatrics – APP*) w oparciu o wykonane badania obrazowe i/lub cystoskopowe – ureterocele wewnątrzpęcherzowe zdefiniowano jako położone powyżej szyi pęcherza, a zewnątrzpęcherzowe jako położone w obrębie lub poniżej mechanizmu zwieracza [4]. Wskazaniami do resekcji górnego bieguna były: nawracające zakażenia układu moczowego i/lub przetrwały wsteczny odpływ pęcherzowo-moczowodowy do dolnego bieguna po wcześniejszym leczeniu endoskopowym torbieli (ureterocela) i/lub niska czynność górnego bieguna nerki. U wszystkich chorych resekcję górnego bieguna wykonano sposobem otwartym. Badanie histopatologiczne wykonywano w Zakładzie Patomorfologii PUM. Zmiany morfologiczne zakwalifikowano do 5 kategorii: 1 – przewlekły stan zapalny w podścielisku; 2 – włóknienie podścieliska; 3 – zanik cewek; 4 – stwardnienie kłębuszków; 5 – dysplazja (nieład architektoniczny, obecność prymitywnych cewek otoczonych niedojrzałą tkanką mezynechmalną z obecnością niedojrzałej chrząstki lub bez). Zmiany zakwalifikowane do kategorii 1–4 określono jako wtórne, natomiast obecność dysplazji (kategoria 5) jako zmianę pierwotną.

W analizie statystycznej stosowano testy nieparametryczne, za poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ .

## Wyniki

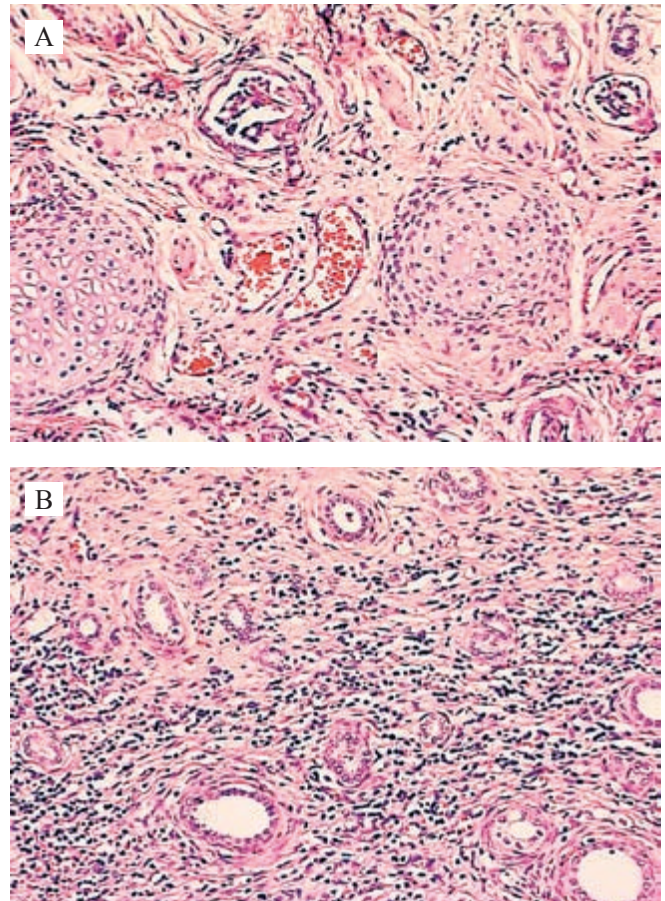
W analizowanej grupie znajdowało się 17 dziewczynek i 6 chłopców w wieku od 4 miesięcy do 9 lat (średnia

40 miesięcy). Obustronne zdwojenie układu moczowego stwierdzono u 9 (40%) chorych, u pozostałych 14 (60%) zdwojenie dotyczyło jednej strony. Rozpoznanie ustalono prenatalnie u 3 (13%). Wskazaniem do leczenia operacyjnego były nawracające zakażenia układu moczowego i/lub niska czynność bieguna nerki u 16 (70%) dzieci, wyłącznie niska czynność górnego bieguna nerki u 4 (17%), niepowodzenie leczenia endoskopowego torbieli śródściennej moczowodu u 3 (13%) chorych. Średnia przedoperacyjna wartość czynności górnego bieguna zdwojonej nerki wyniosła 6% DRF (zakres 3–12% DRF) całkowitej czynności nerek, u 11 (48%) chorych odnotowano jego niską czynność, tj. < 5% (DRF). Wewnątrzpęcherzowe położenie torbieli śródściennej moczowodu stwierdzono u 17 (74%) chorych, a zewnątrzpęcherzowe u 6 (26%) pacjentów. Właściwa ocena lokalizacji torbieli możliwa była przede wszystkim na podstawie badania endoskopowego, ponieważ w niektórych przypadkach badania obrazowe okazały się niemiarodajne.

Dysplazję nerki w ocenianych preparatach histopatologicznych resekowanych górnych biegunów stwierdzono u 8 (34%) chorych, u 3 (40%) z nich stwierdzono współistnienie zmian wtórnych. Zmiany wtórne wystąpiły u 15 (66%) chorych, a najczęściej obserwowaną zmianą w tej grupie było przewlekłe zapalenie u 11 (73%), w kolejności współistnienie przewlekłego zapalenia i włóknienia – u 2 (13%) oraz stwardnienie kłębuszków u 2 (13%) chorych. Stwierdzono częstsze występowanie dysplazji u chorych z zewnątrzpęcherzową lokalizacją ureterocela, jednakże bez znamienności statystycznej (tab. 1).

Nie stwierdzono natomiast różnic w częstości występowania zmian pierwotnych (dysplazji) w zależności od czynności górnego bieguna nerki (tab. 2).

Zaburzoną strukturę usuniętego górnego bieguna nerki przedstawiono na rycinie 1 A i B.



Ryc. 1. Prawidłowa struktura nerki jest zaburzona. Widoczna tkanka chrzęstna, pojedyncze kłębuszki i dysplastyczne cewki otoczone kołnierzem z komórek wrzecionowatych (A). W podścielisku stwierdza się włóknienie i naciek zapalny z komórek jednojądrowych (B)

Fig. 1. Abnormalities in renal architecture. Cartilaginous tissue, sparse glomeruli, and dysplastic tubules are surrounded by a collar of spindle cells (A). The renal interstitium reveals fibrosis and an inflammatory infiltrate composed of mononuclear cells (B)

Tabela 1. Częstość występowania dysplazji/zmian wtórnych w zależności od umiejscowienia ureterocela

Table 1. Prevalence of dysplasia/secondary lesions depending on the site of ureterocela

Badanie histopatologiczne Histopathology	Torbiel wewnątrzpęcherzowa Intravesical ureterocela	Torbiel zewnątrzpęcherzowa Extravesical ureterocela	p
Zmiany pierwotne Primary lesions (dysplasia)	5 (30%)	3 (50%)	p = 0,35
Zmiany wtórne Secondary lesions	12 (70%)	3 (50%)	

Tabela 2. Częstość występowania dysplazji/zmian wtórnych w zależności od czynności górnego bieguna nerki

Table 2. Prevalence of dysplasia/secondary lesions depending on the function of upper pole

Badanie histopatologiczne Histopathology	Niska czynność górnego bieguna Low functioning of upper pole	Wysoka czynność górnego bieguna High functioning of upper pole	p
Zmiany pierwotne Primary lesions	4 (36%)	4 (34%)	p = 0,9
Zmiany wtórne Secondary lesions	7 (64%)	8 (66%)	



Nie można było wykazać istotnej korelacji (wartość współczynnika korelacji Pearsona  $r = 0,031$ ) pomiędzy częstością występowania dysplazji i wiekiem pacjenta.

## Dyskusja

Zdwojenie nerki z współlistniejącą torbielą odcinka śródściennego moczowodu jest wadą wrodzoną występującą od 1/5000 do 1/12000 urodzeń [1]. Zaburzenie rozwojowe występuje 3–6-krotnie częściej u dziewczynek niż u chłopców. W analizowanym materiale płeć żeńska przeważała 3-krotnie nad męską. Wiek operowanych dzieci zawierał się w granicach od 4 miesięcy do 9 lat, co odpowiada danym innych autorów [2, 5].

Obecnie wada coraz częściej diagnozowana jest prenatalnie [2, 5, 6, 7]. W materiale własnym tylko u 3 (13%) chorych rozpoznanie ustalono przed urodzeniem dziecka. Jest to wartość znacznie niższa od danych innych autorów, gdzie rozpoznanie prenatalne ustalono aż u 45–73% [2, 6, 8, 9, 10]. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że większość, tj. 78% dzieci operowanych było przed 2000 r., kiedy badanie prenatalne nie było tak powszechne. Uważa się, że najczęstszym wskazaniem do leczenia operacyjnego są nawracające zakażenia układu moczowego [1, 5]. Spostrzeżenia własne potwierdzają tę zależność u 70% badanych. Współlistniejące z podwójnym układem kielichowo-miedniczkowym ureterocele wewnątrzpęcherzowe obserwuje się u 25–45% według różnych autorów [1, 8, 11]. W analizowanym materiale odsetek dzieci z ureterocelami znacznie odbiegał od danych w innych ośrodkach i wynosił 74%. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że analizie poddano dokumentację chorych z zachowaną czynnością górnego bieguna nerki.

Niewielu autorów analizowało obraz histologiczny usuniętego górnego bieguna zdwojonej nerki przy współlistniejącej torbieli odcinka śródściennego moczowodu. *Abel i wsp.* [3] stwierdzili cechy dysplazji w 29 preparatach histologicznych na 50 badanych, przy czym 70% zmian dysplastycznych dotyczyło pacjentów ze współlistniejącym ureterocelami. Autorzy uważają, podobnie jak *Chertin i wsp.* [10], że wycięcie górnego bieguna nerki u pacjentów z torbielą moczowodową jest jedynym uzasadnionym leczeniem w przypadku stwierdzanych zmian histopatologicznych. Inni autorzy stwierdzili obecność dysplazji w górnym biegunie zdwojonej nerki w nieco zróżnicowanym odsetku, bo w 43–73% [12]. W analizowanym materiale stwierdzono obecność dysplazji w 34% przypadków, pozostałe odnotowane zmiany histopatologiczne miały charakter wtórny, wynikający z obecności ostrego/przewlekłego procesu zapalnego w obrębie nerki. Tak niski odsetek chorych ze stwierdzoną dysplazją może wynikać z faktu, iż analizie poddano tylko chorych z zachowaną czynnością górnego bieguna nerki.

Zgodnie z klasyczną teorią *Mackie i Stephensa* [13], anatomiczna pozycja torbieli odcinka śródściennego

moczowodu ma wpływ na częstość występowania dysplazji; im bardziej obwodowo torbiel jest umiejscowiona, tym częściej obserwuje się zmiany dysplastyczne. W analizowanym materiale dysplazja występowała częściej (50% versus 30%) w przypadku pozapęcherzowej torbieli, jednakże bez znamienności statystycznej. Spostrzeżenia te nie potwierdzają słuszności hipotezy. Analizowany materiał jest jednak niewielki, co ma znaczący wpływ na wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej. Podobne spostrzeżenie poczynili *Bolduc i wsp.*, którzy odnotowali obecność zmian dysplastycznych w 56% i 68% przypadkach wewnątrzpęcherzowej torbieli i odpowiednio zewnątrzpęcherzowej [2].

Nie stwierdzono natomiast różnic w częstości występowania dysplazji w zależności od czynności górnego bieguna zdwojonej nerki, co wynika prawdopodobnie z faktu, iż wyniosła ona 4% DRF u chorych z niską czynnością górnego bieguna nerki i 8% DRF u chorych z czynnością dobrą. Podobne wartości, bo od 4% DRF do 15% DRF, notowali inni autorzy [2, 14].

Podobnie jak *Bolduc i wsp.* [2], w materiale własnym nie można było wykazać istotnej korelacji (wartość współczynnika korelacji Pearsona  $r = 0,031$ ) pomiędzy częstością występowania dysplazji a wiekiem pacjenta, co może potwierdzać fakt, że zmiany dysplastyczne nie ulegają progresji w trakcie obserwacji.

Leczenie całkowitego zdwojenia nerki przy współlistnieniu torbieli odcinka śródściennego moczowodu górnego układu wzbudza kontrowersje. Spośród czynników, które mogą mieć wpływ na wybór metody, wymienia się czynność bieguna, wiek chorego, typ torbieli (wewnątrz- lub zewnątrzpęcherzowa), obecność odpływu moczu do bieguna dolnego, obecność zakażenia układu moczowego [1]. Podstawowym celem postępowania chirurgicznego jest zachowanie czynności nerki, zapewnienie spływu moczu z układów, które mają zachowaną czynność, usunięcie potencjalnych źródeł infekcji oraz prewencja wstecznego odpływu pęcherzowo-moczowodowego [1].

Postępowanie w przypadku całkowitego zdwojenia nerki przy współlistnieniu torbieli odcinka śródściennego uległo znacznej ewolucji w ciągu ostatniej dekady. Obecnie większość dzieci jest diagnozowana prenatalnie i poleca się postępowanie zachowawcze [4, 15] bądź mało inwazyjne [10, 11] w tej grupie chorych. Takie postępowanie wiąże się jednak z pozostawieniem dysplastycznej tkanki, co budzi obawy o powikłania wynikające z jej obecności [16]. Na podstawie obserwacji własnych wskazano, że zmiany pierwotne, zarówno w przypadku ureterocela wewnątrz-, jak i zewnątrzpęcherzowego występują stosunkowo rzadko i nie mają charakteru progresywnego. Dlatego wczesne leczenie zachowawcze z jednoczesowymi endoskopowym nacięciem torbieli moczowodu, które ogranicza występowanie zmian zapalnych w nerce, wydaje się być zasadne. Spostrzeżenia *Chertin i wsp.* [10] potwierdzają obserwacje własne.

## Wnioski

1. W przypadku zdwojenia nerki z zachowaną czynnością górnego bieguna zmiany morfologiczne mają głównie charakter wtórny wynikający z procesu zapalnego.

2. Zmiany dysplastyczne nie mają charakteru progresywnego.

3. Strategia postępowania w przypadku zdwojenia nerki z zachowaną czynnością górnego bieguna i współistniejącym ureterocelem powinna uwzględniać zachowanie górnego bieguna i ograniczenie czynników wywołujących zmiany wtórne, czyli zakażenie układu moczowego.

## Piśmiennictwo

1. Conlin M.J., Skoog S.J., Tank E.S.: Current management of ureteroceles. *Urology*. 1995, 45 (3), 357–362.
2. Bolduc S., Upadhyay J., Sherman C., Farhat W., Bagli D.J., McLorie G.A. et al.: Histology of upper pole is unaffected by prenatal diagnosis in duplex system ureteroceles. *J Urol*. 2002, 168, 1123–1126.
3. Abel C., Lendon M., Gough D.C.: Histology of the upper pole in complete urinary duplication: does it affect surgical management? *Br J Urol*. 1997, 80, 663–665.
4. Glassberg K.I., Braren V., Duckett J.W., Jacobs E.C., King L.R., Lebowitz R.L. et al.: Suggested terminology for duplex system, ectopic ureters and ureteroceles. *J Urology*. 1984, 132, 1153–1154.
5. De Jong T.P.V., Dik P., Klijn A.J., Uiterwaal C.S., Van Gool J.D.: Ectopic ureterocele: results of open surgical therapy in 40 patients. *J Urology*. 2000, 164, 2040–2044.
6. Van Savage J.G., Mesrobian H.G.: The impact of prenatal sonography on the morbidity and outcome of patients with renal duplication anomalies. *J Urol*. 1995, 153, 768–770.
7. Upadhyay J., Bolduc S., Braga L., Farhat W., Bagli D.J., Mc Lorie G.A. et al.: Impact of prenatal diagnosis on the morbidity associated with ureterocele management. *J Urol*. 2002, 167, 2560–2565.
8. Direnna T., Leonard M.: Watchful waiting for prenatally detected ureteroceles. *J Urol*. 2006, 175, 1493–1495.
9. Gundeti M.S., Ransley P.G., Duffy P.G., Cuckow P.M., Wilcox D.T.: Renal outcome following heminephrectomy for duplex kidney. *J Urol*. 2005, 173, 1743–1744.
10. Chertin B., Rabinowitz B., Pollack A., Koulikov D., Fridmans A., Hadas-Halpern I. et al.: Does prenatal diagnosis influence the morbidity associated with left in situ nonfunctioning or poorly functioning renal moiety after endoscopic puncture of ureterocele? *J Urol*. 2005, 173, 1349–1352.
11. Hagg M.J., Mourachov P.V., Snyder H.M., Canning D.A., Kennedy W.A., Zderic S.A. et al.: The modern endoscopic approach to ureterocele. *J Urol*. 2000, 163, 940–943.
12. Vates T.S., Bukowski T., Triest J., Freedman A., Smith C., Perlmutter A. et al.: Is there a best alternative to treating the obstructed upper pole? *J Urol*. 1996, 156, 744–746.
13. Mackie G.G., Stephens F.D.: Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol*. 1975, 114, 274–280.
14. Smith C., Gosalbez R., Parrott T.S., Woodward J.R., Broecker B., Massad C.: Transurethral puncture of ectopic ureteroceles in neonates and infants. *J Urol*. 1994, 152, 2110–2112.
15. Shankar K.R., Vishwanath N., Rickwood A.M.: Outcome of patients with prenatally detected duplex system ureterocele: natural history of those managed expectantly. *J Urol*. 2001, 165, 1226–1228.
16. Hussman D.A.: Renal dysplasia: the risks and consequences of leaving dysplastic tissue in situ. *Urology*. 1998, 52 (4), 534–536.

ANNA KURYLISZYN-MOSKAL, JACEK KITA, AGNIESZKA DAKOWICZ, PIOTR A. KLIMIUK<sup>1</sup>

## PRZYDATNOŚĆ KAPILAROSKOPII DO OCENY TERAPII IMPULSOWYM POLEM MAGNETYCZNYM PACJENTÓW Z PIERWOTNYM I WTÓRNYM OBJAWEM RAYNAUDA

## THE USEFULNESS OF CAPILLAROSCOPY FOR THE EVALUATION OF PULSED MAGNETIC FIELD THERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY AND SECONDARY RAYNAUD'S PHENOMENON

Klinika Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Anna Kuryliszyn-Moskal*

<sup>1</sup> Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Stanisław Sierakowski*

### Summary

*Introduction:* Raynaud's phenomenon (RP) as a vasospastic response to cold and emotions has an impact on the quality of life. This also applies to patients with primary (idiopathic) RP. Moreover, RP may also be a factor of irreversible tissue injury manifested by ulceration or necrosis, especially in patients with connective tissue disease. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is a recognized method for diagnosing and monitoring of microvascular abnormalities in rheumatic diseases.

The purpose of this study was to assess the usefulness of capillaroscopy for monitoring of the therapeutic effect of low-frequency pulsed magnetic field in 44 patients with RP.

*Material and methods:* Clinical examination and NVC were performed before and after 2 weeks of treatment. Low-frequency pulsed magnetic field was administered 5 days per week for 2 weeks with the Magnetronic MF-10 generator operating at 40 Hz frequency and 1.0–5.0 mT induction values. Each session lasted 10–20 minutes.

*Results:* Patients with primary and secondary RP experienced a significant decrease in the number and duration of RP episodes and reported a reduction in pain on the Visual Analog Scale. Moreover, an improvement in vascular flow and reduction in interstitial edema was seen with NVC. A correlation between capillaroscopic findings and severity of RP was also observed.

*Conclusions:* Capillaroscopy is an effective method for evaluation of the effects of low-frequency pulsed magnetic field therapy on the microcirculation in patients with primary and secondary RP. Further prospective studies on the effect of this therapy on capillaroscopic abnormalities in RP patients are needed.

**Key words:** Raynaud's phenomenon – nailfold capillaroscopy – microvascular involvement – pulsed magnetic field.

### Streszczenie

*Wstęp:* Objaw Raynauda (RP), będący naczynioskurczową odpowiedzią na zimno i emocje, wpływa na jakość życia pacjentów. Dotyczy to również osób z pierwotnym (idiopatycznym) RP. Ponadto, może być również czynnikiem nieodwracalnego uszkodzenia tkanek manifestującego się owrzodzeniami lub martwicą, szczególnie u pacjentów z chorobami tkanki łącznej. Kapilaroskopia wałów paznokciowych jest uznaną metodą, stosowaną w diagnostyce i monitorowaniu zaburzeń mikrokrążenia w chorobach reumatycznych.

Celem pracy było określenie przydatności kapilaroskopii do oceny efektu terapeutycznego impulsowego pola magnetycznego niskiej częstotliwości u 44 pacjentów z RP.

**Material i metody:** Ocena kliniczną oraz badanie kapilaroskopowe przeprowadzono przed oraz po 2 tygodniach leczenia. Impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości stosowano 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie przy użyciu aparatu Magnetronic MF-10, stosując częstotliwość 40 Hz, indukcję 1,0–5,0 mT i czas trwania jednej sesji 10–20 min.

**Wyniki:** U pacjentów z pierwotnym i wtórnym RP uzyskano znamienne zmniejszenie liczby i skrócenie czasu trwania ataków RP oraz redukcję bólu według wizualnej skali analogowej. Ponadto w badaniu kapilaroskopowym wykazano poprawę przepływu naczyniowego i zmniejszenie obrzęku podścieliska. Zaobserwowano także korelację między zmianami kapilaroskopowymi a ciężkością RP.

**Wnioski:** Kapilaroskopia jest skuteczną metodą oceny efektów leczenia impulsowym polem magnetycznym niskiej częstotliwości w odniesieniu do zaburzeń mikrokrążenia u pacjentów z pierwotnym i wtórnym RP. Niezbędne są dalsze, prospektywne badania w celu oceny wpływu tej terapii na zmiany kapilaroskopowe u chorych z objawem Raynauda.

**H a s ł a:** objaw Raynauda – kapilaroskopia – zaburzenia mikrokrążenia – impulsowe pole magnetyczne.

## Wstęp

Objaw Raynauda charakteryzuje się odwracalnym skurczem naczyń, zarówno małych tętnic, tętniczek, jak i połączeń tętniczo-żylnych zlokalizowanych w obrębie dystalnych obszarów ciała, pojawiającym się w wyniku reakcji na zimno lub stres emocjonalny. Objaw ten dotyczy 5–20% populacji [1, 2]. Może mieć on charakter pierwotny (choroba Raynauda) lub wtórny (zespół Raynauda), rozwijający się na podłożu współistniejących chorób tkanki łącznej, zwłaszcza twardziny układowej, prowadząc do groźnych powikłań w postaci owrzodzeń, a nawet konieczności amputacji zmian martwiczych [3]. Jednocześnie prospektywne obserwacje pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda, sugerujące związek z późniejszym rozwojem układowych chorób tkanki łącznej, wyłoniły potrzebę badań zmierzających z jednej strony do zrozumienia złożonej patogenezы tego objawu, z drugiej zaś wczesnej diagnostyki zaburzeń mikrokrążenia umożliwiającej wdrożenie odpowiedniej terapii [4, 5].

Postęp technologiczny w dziedzinie diagnostyki zaburzeń mikrokrążenia, odgrywających kluczową rolę w patogenie objawu Raynauda, przyczynił się do rozwoju technik kapilaroskopowych, wśród których wideokapilaroskopia wałów paznokciowych znalazła szerokie zastosowanie w nieinwazyjnej ocenie zmian w obrębie mikrokrążenia, otwierając nową erę we współczesnej diagnostyce i strategii postępowania terapeutycznego [6, 7]. Stała się ona bowiem nie tylko metodą pozwalającą na wczesną diagnostykę i nieinwazyjne różnicowanie pierwotnego oraz wtórnego objawu

Raynauda, lecz także techniką przydatną do określenia dynamiki rozwoju zmian naczyniowych [8, 9, 10, 11, 12].

Jednakże do chwili obecnej, pomimo postępu w zakresie poznania mechanizmów patogenetycznych, prowadzących do rozwoju objawu Raynauda, nie istnieje złoty standard postępowania terapeutycznego [13]. W związku z ograniczonym efektem klinicznym oraz działaniami niepożądanymi leczenia farmakologicznego, terapia fizykalna stanowi cenne uzupełnienie, a nawet niejednokrotnie jedyną alternatywę postępowania leczniczego. Dotychczasowe obserwacje własne wskazują na korzystny wpływ impulsowego pola magnetycznego w terapii objawu Raynauda [14].

Celem pracy było określenie przydatności kapilaroskopii do obiektywnej oceny efektu terapii za pomocą impulsowego pola magnetycznego niskiej częstotliwości u pacjentów z pierwotnym i wtórnym objawem Raynauda.

## Material i metody

Badaniami objęto 44 pacjentów z rozpoznaniem objawem Raynauda (30 osób z pierwotnym i 14 osób z wtórnym), leczonych w Klinice Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB) po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej UMB (nr R-I-002/66/2009). Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na przeprowadzenie badań. Czas trwania dolegliwości u osób z chorobą Raynauda wynosił od roku do 40 lat (średnia: 10,8 lat), zaś z zespołem Raynauda od roku do 30 lat (średnia: 11,9 lat). Spośród 14 pacjentów z wtórnym objawem Raynauda, 10 było z rozpoznaną twardziną układową, 2 z toczniem rumieniowatym układowym, a 2 z nieodróżnicowaną chorobą tkanki łącznej. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów z pierwotnym i wtórnym objawem Raynauda

Table 1. Characteristics of patients with primary and secondary Raynaud's phenomenon (RP)

Parametry Parameters	Razem Total	Pierwotny objaw Raynauda Primary RP	Wtórny objaw Raynauda Secondary RP
Liczba / Number	44	30	14
Średni wiek chorych (lata) Mean age (years)	42,6 (19–77)	38,8 (19–77)	50,6 (32–66)
Średni czas trwania objawu Raynauda (lata) Mean duration of RP (years)	11,2 (1–40)	10,8 (1–40)	11,9 (1–30)

Ocenę kliniczną przeprowadzono w oparciu o badanie przedmiotowo-podmiotowe przed rozpoczęciem leczenia oraz po 2 tygodniach terapii. Stopień nasilenia bólu określany był przez pacjenta w obecności lekarza według analogowej skali VAS (*Visual Analog Scale*). Wszyscy chorzy

prowadzili dzienniczek obserwacji, w którym oceniali liczbę napadów objawu Raynauda w ciągu tygodnia oraz czas trwania jednego napadu.

Badanie kapilaroskopowe przeprowadzono u wszystkich pacjentów, bezpośrednio przed oraz po 2-tygodniowym cyklu magnetoterapii (10 dni roboczych z przerwą sobotnio-niedzielną), za pomocą mikroskopu wideokapilaroskopowego firmy Olympus SZ 61. Po naniesieniu kropli olejku immersyjnego badano wały paznokciowe palców od drugiego do piątego obu rąk, oceniając takie elementy jak: liczba, morfologia, długość i szerokość pętli naczyniowych, obecność obszarów awaskularyzacji, wynaczynień, pętli olbrzymich oraz widoczność splotu żylnego. Jako poszerzone traktowano ramię tętnicze szersze niż 0,015 mm, zaś żylnie szersze niż 0,020 mm. Kapilary szersze niż 0,050 mm uznawano jako kapilary olbrzymie. Odległość między dwiema sąsiadującymi kapilarami, > 0,500 mm w rzędzie dystalnym lub 0,300 mm w rzędzie proksymalnym, definiowano jako obszar awaskularyzacji. Za istotne uważano obecność co najmniej 2 megakapilar lub 2 obszarów awaskularyzacji w 2 na 8 badanych wałów paznokciowych.

Stymulację polem magnetycznym wykonano, stosując aparat Magnetronik MF-10 i następujące parametry zabiegu: częstotliwość 40 Hz, indukcja 1,0–5,0 mT, przebieg sinusoidalny, czas trwania zabiegu 10–20 min.

Zabiegi fizykoterapeutyczne i badanie kapilaroskopowe były wykonywane w sezonie jesienno-zimowym (od listopada do marca), o stałej porze dnia, przy zachowaniu jednakowych parametrów temperatury otoczenia (22–25°C) oraz warunków przeprowadzenia badania.

### Analiza statystyczna

Ze względu na fakt, że rozkład danych w porównywanych grupach nie był rozkładem normalnym, do analizy statystycznej zastosowano test Wilcoxon Signed Rank Test. Różnice między badanymi parametrami uznawano za istotne statystycznie przy  $p < 0,05$ .

### Wyniki

Po zakończeniu cyklu terapeutycznego u wszystkich chorych zaobserwowano poprawę kliniczną wyrażającą się zmniejszeniem liczby czasu trwania epizodów objawu Raynauda oraz nasilenia bólu ocenianego za pomocą wizualnej skali analogowej VAS.

W odniesieniu do średniej częstości występowania napadów objawu Raynauda w ciągu tygodnia, odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie liczby incydentów po zakończeniu zabiegów zarówno w grupie z idiopatycznym (średnio z 14,2 do 7,8), jak i wtórnym zespołem Raynauda (średnio z 26,3 do 17,9 napadów) – rycina 1. Ponadto w obu badanych grupach odnotowano istotne skrócenie czasu trwania jednego napadu Raynauda (średnio z 25,3

do 14,5 min u osób z pierwotnym objawem oraz z 22,1 do 13,6 min w przypadku wtórnego objawu Raynauda) – rycina 2. Zgłaszane przed przystąpieniem do eksperymentu dolegliwości bólowe, towarzyszące epizodom objawu Raynauda, oceniane za pomocą skali VAS, uległy zmniejszeniu w grupie pacjentów z pierwotnym objawem średnio z 28,03 do 20,23 mm, zaś w grupie pacjentów z objawem wtórnym z 45,8 do 35,4 mm (ryc. 3).

Zarówno przed, jak i po leczeniu w obrazie kapilaroskopowym u wszystkich pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda nie wykazano obecności obszarów awaskularyzacji, wynaczynień i megakapilar. Natomiast u 17 spośród 30 osób (56,6%) w obrazie dynamicznym obserwowano liczne naczynia z przepływem granularnym. Cechy obrzęku podścieliska naczyniowego obserwowano u 24 pacjentów (80%).

U wszystkich pacjentów z wtórnym objawem Raynauda przed leczeniem wykazano obecność zmian występujących w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, takich jak obszary awaskularyzacji, wynaczynienia oraz megakapilary. Spośród 14 chorych z wtórnym objawem Raynauda, u 10 (71,4%) wykazano obecność obszarów awaskularyzacji, u 7 (50%) rozgałęzionych pętli naczyniowych, u 8 (57,1%) megakapilar oraz u 5 (35,7%) wynaczynień, zaś u 12 (85,7%) chorych cechy obrzęku podścieliska naczyniowego.

Po zakończeniu zabiegów u pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda nie wykazano istotnych różnic dotyczących średniej liczby pętli naczyniowych. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż w obrazie dynamicznym u 6 spośród 17 (35,3%) osób stwierdzono pojedyncze naczynia z przepływem granularnym, tj. o zmniejszonej segmentacji, co świadczy o poprawie przepływu naczyniowego. Kolejną istotną zmianą jest poprawa widoczności splotu żylnego świadcząca o zmniejszeniu obrzęku podścieliska, co obserwowano u 10 spośród 24 (41,7%) chorych.

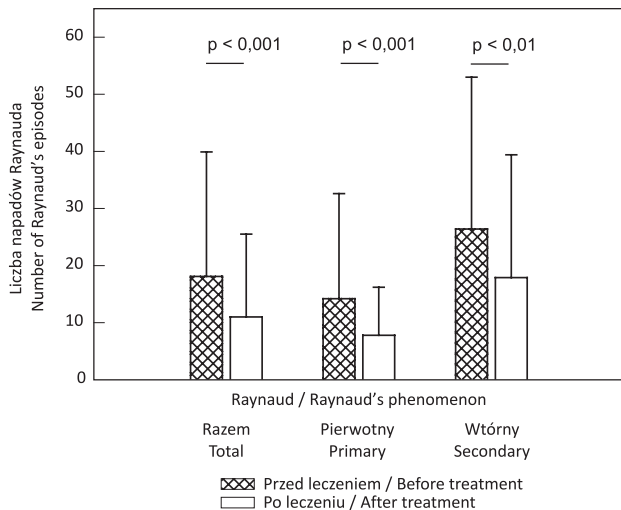
W grupie pacjentów z wtórnym objawem Raynauda wykazano zmniejszenie liczby obszarów awaskularyzacji u 2 spośród 10 (20%) osób i wynaczynień u 3 spośród 5 (60%). Natomiast liczba pętli olbrzymich i rozgałęzionych nie różniła się istotnie przed i po leczeniu.

Ponadto w obu podgrupach chorych po zakończeniu leczenia stwierdzono poprawę widoczności splotu żylnego, co wskazuje na zmniejszenie obrzęku podścieliska.

### Dyskusja

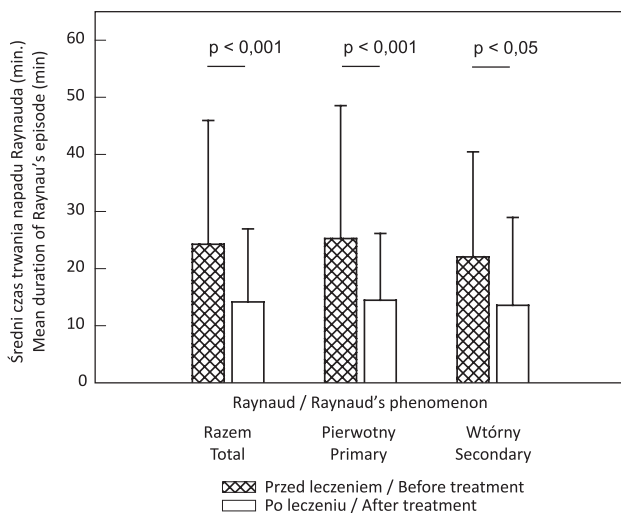
Aczkolwiek od pierwszego opisu objawu Raynauda upłynęło 150 lat, zagadnienia związane z jego patogenetą, wczesną diagnostyką, znaczeniem klinicznym oraz strategią postępowania terapeutycznego wciąż budzą liczne kontrowersje [13, 15, 16].

Dotychczasowe badania nad patogenetą objawu Raynauda potwierdzają udział zarówno czynników wewnątrz, jak i pozanaczyniowych, przy czym wiodącą rolę przypisuje się komórkom śródbłonna, które aktywnie uczestniczą



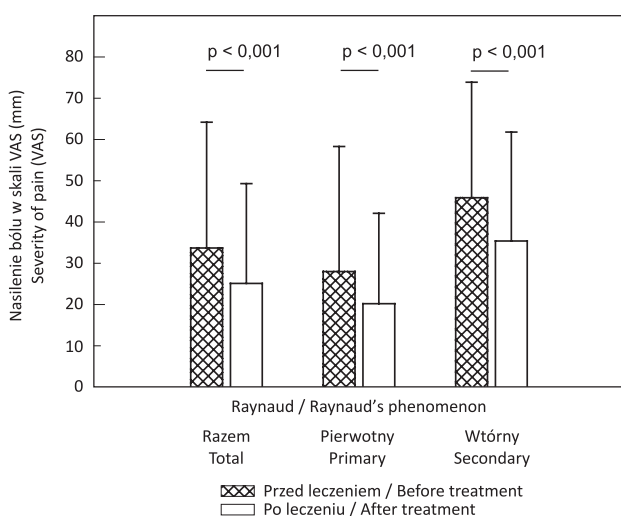
Ryc. 1. Liczba napadów Raynauda przed i po leczeniu

Fig. 1. Number of Raynaud's episodes before and after treatment



Ryc. 2. Średni czas trwania napadu Raynauda przed i po leczeniu

Fig. 2. Mean duration of Raynaud's episode before and after treatment



Ryc. 3. Nasilenie bólu według pacjenta w skali VAS przed i po leczeniu

Fig. 3. Severity of pain on the VAS scale before and after treatment

w utrzymaniu homeostazy [15]. Wykazano bowiem, że uszkodzenie komórek śródbłonna czynnie regulujących napięcie ściany naczyniowej przez uwalnianie mediatorów o właściwościach rozszerzających, jak też kurczących naczynia, prowadzi do zachwiania równowagi w kierunku uwalniania aktywnych mediatorów powodujących patologiczny skurcz naczyń [17]. Jednakże podejmowane próby terapeutyczne zmierzające do odwrócenia tego niepożądanego efektu, polegające na zastosowaniu leczenia antagonistami receptora endoteliny, preparatami blokującymi kanały wapniowe, dożylnymi analogami prostacykliny, pentoksyfiliną, selektywnymi inhibitorami fosfodiesterazy typu 5, donorami tlenu azotu czy też selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, ze względu na szereg ograniczeń oraz działań niepożądanych nie znalazły powszechnego zastosowania klinicznego [13, 16]. Stąd też obserwuje się wzrost zainteresowania metodami niefarmakologicznymi stanowiącymi cenną alternatywę w strategii postępowania terapeutycznego.

W dotychczasowych doniesieniach sugerowano korzystny wpływ pola magnetycznego niskiej częstotliwości na procesy oddychania tkankowego, metabolizm komórkowy, mikrokrążenie, jak również reaktywność immunologiczną oraz regenerację tkanek [18]. Pole magnetyczne wywiera także działanie przeciwzapalne, analgetyczne i naczyniorozszerzające [18]. Pomimo licznych prac dotyczących oddziaływania pola magnetycznego na organizm, szereg efektów biologicznych będących wynikiem jego działania pozostaje nadal niewyjaśnionych [18, 19]. Brak również badań, w których oceniano wpływ pola magnetycznego niskiej częstotliwości na zmiany morfologiczne w obrębie mikrokrążenia oraz ewentualne implikacje kliniczne tej terapii.

We współczesnej diagnostyce mikrokrążenia szczególnie miejsce zajmuje wideokapilaroskopia pozwalająca na przyżyciową, nieinwazyjną i powtarzalną ocenę mikrokrążenia [6, 7, 20, 21, 22, 23]. Umożliwia ona nie tylko diagnostykę różnicową między pierwotnym a wtórnym objawem Raynauda, lecz także monitorowanie dynamiki zmian morfologicznych w obrębie naczyń włosowatych w przebiegu chorób o podłożu naczyniowym [4, 5, 8, 11, 23, 24]. Na szczególne podkreślenie zasługują prospektywne obserwacje wskazujące na prognostyczne znaczenie zmian morfologicznych w badaniu kapilaroskopowym u chorych z objawem Raynauda [25].

W pracy analizowano obraz kapilaroskopowy u chorych z pierwotnym i wtórnym objawem Raynauda poddanych terapii za pomocą impulsowego pola magnetycznego.

Zgodnie z doniesieniami innych autorów, u chorych z pierwotnym objawem Raynauda nie wykazano obecności megakapilar, obszarów awaskularyzacji oraz wynaczynień [26]. Po zakończeniu terapii liczba pętli o przepływie granularnym uległa istotnemu zmniejszeniu u 1/3 badanych chorych. Kolejną istotną zmianą było także ustąpienie obrzęku podścieliska naczyniowego u 41,7% pacjentów.

Korzystne zmiany w badaniu kapilaroskopowym zaobserwowano również w grupie chorych z wtórnym objawem Raynauda. Wykazano zmniejszenie częstości występowania obszarów awaskularyzacji i wynaczyń, przy czym liczba pętli olbrzymich oraz rozgałęzionych nie różniła się istotnie przed i po leczeniu. Można więc przypuszczać, że pomimo iż zastosowane leczenie wywiera korzystny wpływ na obecność zmian w badaniu kapilaroskopowym, to jednak pozostaje bez istotnego wpływu na późne zmiany morfologiczne o charakterze strukturalnym, które rozwijają się w wyniku procesu angiogenezy. Wiadomo bowiem, że pętle olbrzymie czy też rozgałęzione są wyrazem kolejnych etapów patologicznej angiogenezy rozwijającej się w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej.

Wykazano korzystny wpływ stymulacji impulsowym polem magnetycznym niskiej częstotliwości na mikrokrążenie u pacjentów zarówno z wtórnym, jak i pierwotnym objawem Raynauda. W obu grupach chorych obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby i ciężkości napadów oraz nasilenia bólu w skali VAS, co znalazło odzwierciedlenie w przeprowadzonym badaniu przedmiotowym.

Do chwili obecnej nie ukazały się opracowania, które mogłyby stanowić odniesienie do oceny obrazu klinicznego oraz dynamiki zmian w obrębie mikrokrążenia w badaniu kapilaroskopowym u pacjentów z pierwotnym i wtórnym objawem Raynauda poddanych leczeniu impulsowym polem magnetycznym niskiej częstotliwości. W obecnej pracy w grupie pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda wykazano cechy normalizacji obrazu kapilaroskopowego, zaś z objawem wtórnym tendencję do cofnięcia się wynaczyń oraz poprawę przepływu naczyniowego manifestującą się zmniejszeniem liczby obszarów beznaczyńowych.

## Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują na przydatność kapilaroskopii do oceny efektów leczenia z zastosowaniem impulsowego pola magnetycznego niskiej częstotliwości u chorych z pierwotnym i wtórnym objawem Raynauda. Pomimo iż wykazano korzystny wpływ magnetoterapii w leczeniu zaburzeń mikrokrążenia w obu grupach chorych, jednak niezbędne są dalsze prospektywne badania w celu oceny wpływu tej terapii na zaburzenia mikrokrążenia stwierdzane w badaniu kapilaroskopowym.

## Piśmiennictwo

1. *Maricq H.R., Weinrich M.C., Keil J.E., Smith E.A., Harper F.E., Nussbaum A.I. et al.*: Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1989, 32, 998–1006.
2. *Maricq H.R., Carpentier P.H., Weinrich M.C., Keil J.E., Franco A., Drouet P. et al.*: Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs. Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol.* 1993, 20, 70–76.
3. *Cutolo M., Grassi W., Matucci-Cerinic M.M.*: Raunaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 3023–3030.
4. *Meli M., Gitzelmann G., Koppensteiner R., Amann-Vesti B.R.*: Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol.* 2006, 25, 153–158.
5. *Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A.*: Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl et al. [letter]. *Arthritis Rheum.* 2007, 56, 2102–2103.
6. *De Angelis R., Grassi W., Cutolo M.*: A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis & Rheumatism.* 2009, 61, 405–410.
7. *Grassi W., De Angelis R.*: Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rheumatol.* 2007, 26, 2009–2016.
8. *Lambova S.N., Müller-Ladner U.*: The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int.* 2009, 29, 1263–1271.
9. *Nagy Z., Czirják L.*: Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J EADV.* 2004, 18, 62–68.
10. *Kuryliszyn-Moskal A., Ciołkiewicz M., Klimiuk P.A., Sierakowski S.*: Clinical significance of nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: correlation with endothelial cell activation markers and disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2009, 38, 38–45.
11. *Herrick A.L., Cutolo M.*: Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010, 62, 2595–2604.
12. *Cutolo M., Pizzorni C., Secchi M.E., Sulli A.*: Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008, 22, 1093–1098.
13. *Lambova S.N., Müller-Ladner U.*: New lines in therapy of Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int.* 2009, 28, 355–363.
14. *Kuryliszyn-Moskal A., Kita J., Dakowicz A.*: Ocena skuteczności impulsowego pola magnetycznego niskiej częstotliwości w leczeniu zaburzeń mikrokrążenia u pacjentów z objawem Raynauda. *Acta Balneol.* 2011, 53, 119–123.
15. *Herrick A.L.*: Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology.* 2005, 44, 587–596.
16. *Thompson A.E., Pope J.E.*: Calcium-channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology.* 2005, 44, 145–150.
17. *White C.R., Haidekker M.A., Stevens H.Y., Frangos J.A.*: Extracellular signal-regulated kinase activation and endothelin-1 production in human endothelial cells exposed to vibration. *J Physiol.* 2004, 555, 565–572.
18. *McKay J.C., Prato F.S., Thomas A.W.*: A literature review: the effects of magnetic field exposure on blood flow and blood vessels in the microvasculature. *Bioelectromagnetics.* 2007, 28, 81–98.
19. *McNamee D.A., Corbacio M., Weller J.K., Brown S., Prato F.S., Thomas A.W. et al.*: The cardiovascular response to an acute 1800- $\mu$ T, 60-Hz magnetic field exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010, 83, 441–454.
20. *Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Accardo S.*: Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000, 27, 155–160.
21. *de Holanda Mafaldo Diogenes A., Bonfá E., Fuller R., Correia Caleiro M.T.*: Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2007, 16, 254–258.
22. *Grassi W., Del Medico P., Izzo F., Cervini C.*: Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum.* 2001, 30, 397–402.
23. *Kuryliszyn-Moskal A.*: Waskulopatia w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Studium kliniczno-immunologiczne w aspekcie zmian morfologicznych w badaniu kapilaroskopowym. Akad. Med. w Białymstoku, Białystok 1996.

24. Ciolkiewicz M., Kuryliszyn-Moskal A., Klimiuk P.A.: Analysis of correlations between selected endothelial cell activation markers, disease activity, and nailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* 2010, 29, 175–180.
25. Koenig M., Joyal F., Fritzier M.J., Roussin A., Abrahamowicz M., Boire G. et al.: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008, 58, 3902–3912.
26. Lambova S.N., Hermann W., Müller-Ladner U.: Comparison of qualitative and quantitative analysis of capillaroscopic findings in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* DOI 10.1007/s00296-011-2222-2, online 07 Dec. 2011.

## Komentarz

Twardzina układowa (TU) jest chorobą układowa tkanki łącznej, u podstaw której leżą zaburzenia mikrokrążenia związane z uszkodzeniem tych naczyń. Efektem tego jest niedokrwienie tkanek skutkujące zwiększoną proliferacją fibroblastów oraz rozplemem tkanki łącznej. Klinicznie objawia się ona objawem Raynauda, twardnieniem skóry, włóknieniem narządów wewnętrznych, takich jak przewód pokarmowy, płuca, serce, nerki<sup>1</sup>. Po wprowadzeniu w leczeniu TU cyklofosfamidu przeżycie chorych wydłużyło się znacznie i problemem klinicznym stały się objawy przewlekłego niedokrwienia tkanek oraz powikłania narządowe. Dotychczas

w leczeniu objawowym zmian w mikrokrążeniu manifestujących się przede wszystkim objawem Raynauda stosowano blokery kanału wapniowego, pochodne prostaglandyn, których zastosowanie ograniczone jest z uwagi na występowanie objawów niepożądanych oraz ich dostępność.

W pracy opisano próbę leczenia zaburzeń mikrokrążenia przejawiających się objawem Raynauda za pomocą terapii impulsowym polem magnetycznym stosowanym podczas zabiegów fizjoterapii. Powszechnie uważa się, że pole magnetyczne poprawia przepływ krwi w naczyniach, jest dobrze tolerowane przez chorych i nie wiąże się z ogólnoustrojowym podawaniem substancji chemicznych. Jest to nowatorska metoda, nieopisywana wcześniej, która stanowi próbę nowego zastosowania powszechnie używanej metody fizjoterapii. W celu oceny zmian w mikrokrążeniu i efektu stosowanego leczenia autorzy posłużyli się metodą kapilaroskopii wału paznokciowego, stosując skalę zaproponowaną przez *Cutolo i wsp.*<sup>2</sup>. Wstępne wyniki zastosowanej metody wydają się obiecujące, jednak wymaga ona dalszych badań. Wydaje się, że może stanowić alternatywę na leczenie dla chorych z silnie wyrażonym objawem Raynauda nietolerujących metod farmakologicznych.

dr n. med. Marek Wódecki,  
prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko

<sup>1</sup> Lambova S.N., Muller-Ladner U.: Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis – an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res.* 2010, 80, 534–539.

<sup>2</sup> Cutolo M., Sulli A., Secchi M.E., Paolino S., Pizzorni C.: Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology* 2006, 45, iv43–iv46.



MAGDALENA POPKO, ANNA KACALAK-RZEPKA, STANISŁAWA BIELECKA-GRZELA<sup>1</sup>,  
JOLANTA WESOŁOWSKA<sup>1</sup>, ADAM KLIMOWICZ<sup>2</sup>, ROMUALD MALESZKA

## BIELACTWO NABYTE JAKO PROBLEM ESTETYCZNY. NIEINWAZYJNE METODY LECZENIA BIELACTWA

### VITILIGO AS AN AESTHETIC PROBLEM. NONINVASIVE THERAPEUTIC METHODS IN VITILIGO

Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Romuald Maleszka*

<sup>1</sup> 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*

<sup>2</sup> Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Dermatologicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Adam Klimowicz*

#### Summary

Vitiligo is an idiopathic chronic skin disease that is notable for depigmented macules forming by destruction of melanocytes mediated by cells of the immune system. Vitiligo occurs in 1–2% of the population irrespective of race and without predilection to gender or age.

The dynamics and extent of the disease vary widely, ranging from stable cases with isolated minor foci to states showing rapid progression and occupying large areas of the skin. For many patients, the disease represents a serious cosmetic defect which limits their activities in various spheres of life.

There are many noninvasive methods of treatment but none of them offers a guarantee of complete therapeutic success. PUVA- and UVB-therapy are recognized as the most effective and most commonly used methods. The management of vitiligo should also include education, cosmetic correction options, and psychotherapy in some cases.

**Key words:** vitiligo – noninvasive therapeutic methods – PUVA-therapy – UVB-therapy.

#### Streszczenie

Bielactwo nabyte jest idiopatyczną, przewlekłą dermatozą polegającą na tworzeniu się odbarwionych plam w wyniku postępującej przy udziale komórek układu immunologicznego destrukcji melanocytów. Schorzenie występuje u 1–2% wszystkich ras, bez predylekcji do określonej płci i wieku.

Dynamika i rozległość procesu chorobowego bywają bardzo różnorodne – od stabilnych przypadków z pojedynczymi, niewielkimi rozmiarów ogniskami do stanów chorobowych wykazujących szybką progresję i zajmujących rozległe obszary skóry. Przez wielu pacjentów schorzenie traktowane jest jako poważny defekt estetyczny ograniczający ich aktywność w różnych sferach życia.

Istnieje wiele nieinwazyjnych metod leczenia bielactwa, jednakże żadna z nich nie daje gwarancji pełnego powodzenia terapii. Do najskuteczniejszych i najpowszechniej stosowanych metod zalicza się PUVA- i UVB-terapię. Postępowanie u pacjentów z bielactwem powinno obejmować również edukację, przedstawienie możliwości korekty kosmetycznej oraz w wybranych przypadkach – psychoterapię.

H a s ł a: bielactwo nabyte – nieinwazyjne metody leczenia – PUVA-terapia – UVB-terapia.

## Wprowadzenie

Bielactwo nabyte (*vitiligo*) jest przewlekłą dermatozą o podłożu immunologicznym występującą u ok. 1–2% populacji ogólnej. Schorzenie charakteryzuje się występowaniem wyraźnie odgraniczonych od skóry zdrowej odbarwień. Pierwsze objawy choroby ujawniają się najczęściej u ludzi młodych, pomiędzy 10. a 30. r.ż. Typowy przebieg kliniczny cechuje się występowaniem okresów wzmożonej aktywności oraz następujących po nich okresów remisji [1]. Warto podkreślić, iż schorzenie to co prawda nie stanowi stanu bezpośredniego zagrożenia zdrowia oraz nie wywołuje subiektywnych objawów ze strony skóry, jednakże u większości chorych powoduje silnie ugrunтовane poczucie choroby. Przez wielu pacjentów choroba traktowana jest przede wszystkim jako poważny defekt estetyczny, zwłaszcza że często zajętymi okolicami ciała są miejsca odsłonięte (twarz oraz grzbiety rąk). Postępujący proces chorobowy może więc bezpośrednio wpływać na obniżenie jakości życia oraz wystąpienie problemów natury psychospołecznej. U części pacjentów rozwijają się objawy depresyjne wymagające specjalistycznego leczenia [2, 3, 4].

Etiopatogeneza bielactwa nie jest w pełni wyjaśniona. Dotychczas opisano kilka teorii przedstawiających patogenezę choroby: genetyczną, autoimmunologiczną, cytotoksyczną, neurogeną oraz biochemiczną, prowadzącą w końcowym efekcie do destrukcji melanocytów. Według obecnego stanu wiedzy nie wyklucza się współdziałania wielu z tych czynników, jednak szczególnie podkreśla się rolę swoistych limfocytów cytotoksycznych skierowanych przeciw melanocytom [5, 6]. Na uwagę zasługuje również fakt częstego współwystępowania bielactwa i chorób autoimmunologicznych, m.in. autoimmunologicznych zapaleń tarczycy i innych endokrynopatii, chorób tkanki łącznej, cukrzycy oraz niedokrwistości złośliwej [4, 7].

Ze względu na rozległość i umiejscowienie zmian chorobowych wyróżnia się bielactwo ograniczone (w tym ogniskowe i segmentowe), uogólnione (akralno-twarzowe lub pospolite), całkowite oraz typy mieszane [8, 9]. Istnieje predylekcja do zajmowania okolic najbardziej eksponowanych na działanie promieniowania ultrafioletowego: twarzy (zwłaszcza okolice otworów naturalnych), szyi oraz grzbietów rąk i stóp. Rozpoznanie bielactwa powinno opierać się na badaniu klinicznym oraz ocenie zmian w świetle lampy Wooda [4, 6]. W przypadkach wątpliwych wskazane jest wykonanie badania histopatologicznego. W obrazie mikroskopowym obserwuje się brak melanocytów, zwiększenie liczby komórek Langerhansa, zwyrodnienie wodniczkowe keratynocytów, pogrubienie warstwy podstawnej naskórka, naciek zapalny z limfocytów T na obwodzie zmian chorobowych oraz zwyrodnienie włókien nerwowych [1, 6].

Leczenie bielactwa stanowi niewątpliwie poważne wyzwanie dla dermatologów. Istnieje wiele możliwości terapeutycznych, jednak żadna z nich nie wykazuje oczekiwanej skuteczności. W związku z tym bardzo istotna jest odpowiednia kwalifikacja pacjentów do poszczególnych schematów leczenia oraz umiejętne łączenie wybranych metod terapeutycznych. Skuteczność terapii jest zazwyczaj wyższa w początkowym okresie choroby, na etapie zmniejszonego wytwarzania melaniny przez melanocyty (komórki, które nie uległy destrukcji, obecne przede wszystkim w okolicy mieszków włosowych, stanowią potencjalne źródło odnawiania populacji komórek wytwarzających barwnik) [1, 5, 6].

## Nieinwazyjne metody terapii

Kryterium określającym efektywność terapii bielactwa jest odsetek pacjentów, u których uzyskano określony *a priori* stopień repigmentacji. Za dobrą odpowiedź na leczenie uważa się repigmentację > 50–70% zmienionej chorobowo powierzchni skóry [7]. Przyjęto zasadę, iż terapia miejscowa znajduje zastosowanie w przypadkach, w których plamy bielactwa zajmują < 10–20% powierzchni ciała. Przy większej rozległości zmian chorobowych oraz w przypadkach niereagujących na leczenie zewnętrzne rekomendowana jest terapia ogólna [10].

### Terapia miejscowa

W leczeniu miejscowym należy uwzględnić nie tylko rozległość zmian chorobowych i czas ich trwania, ale również fototyp skóry pacjenta. U osób z jasną karnacją (I, II fototyp) zmiany chorobowe są mniej widoczne aniżeli u pozostałych pacjentów, co niejednokrotnie pozwala ograniczyć postępowanie do stosowania preparatów z filtrami UV, samoopalaczy oraz makijażu korygującego [4, 11].

#### 1. Zewnętrzne preparaty glikokortykosteroidowe

W początkowym etapie leczenia miejscowego zmian zajmujących niewielką powierzchnię wykorzystuje się zazwyczaj glikokortykosteroidy (GKS) o dużej sile działania przeciwzapalnego. Stosując klobetazol, betametazon czy flutikazon przez kilka tygodni, można uzyskać częściową repigmentację. Wielokrotnie opisywano skuteczność miejscowych GKS w bielactwie u dorosłych [9, 11], jednak z uwagi na liczne działania niepożądane tych leków (m.in. ścieńczenie skóry, rozstępki, teleangiektazje) przyjmuje się, iż przy braku efektów terapii po 2 miesiącach systematycznej aplikacji należy ją przerwać [4, 11, 12]. Istnieje również możliwość prowadzenia terapii skojarzonej betametazonem z kalcipotriolem przez 5–10 tygodni [4, 11]. Synergizm działania GKS i pochodnych witaminy D<sub>3</sub> wykorzystuje się w leczeniu dermatologicznym od wielu lat, także w przebiegu innych schorzeń.

## 2. *Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus)*

Takrolimus i pimekrolimus, należące do makrolidów, wykazują silne działanie immunosupresyjne i przeciwzapalne. Metoda ta polecana jest zarówno u dorosłych, jak i dzieci ze względu na większy profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapią GKS [4, 12]. W badaniach przeprowadzonych u dorosłych z symetrycznym bielactwem wykazano porównywalną repigmentację po 8-tygodniowej terapii pimekrolimusem i klobetazolem. W wyniku zastosowania u dzieci takrolimusu przez 8 tygodni uzyskano ok. 50% repigmentacji na twarzy i klatce piersiowej, natomiast nie zaobserwowano poprawy na dłoniach [4, 7, 11]. Istnieją doniesienia o próbach zwiększenia skuteczności inhibitorów kalcyneuryny poprzez zastosowanie ich w okluzji lub w połączeniu z fototerapią UVB [4, 9, 12].

## 3. *Fototerapia*

Nadal najczęściej stosowaną metodą leczenia bielactwa jest PUVA-terapia. Naświetlanie promieniami UVA (320–400 nm), najczęściej w schemacie 2 lub 3 razy w tygodniu, poprzedzone jest doustnym podaniem 8-metoksypsoralenu (8-MOP) lub 5-metoksypsoralenu (5-MOP) na 1–2 godz. przed naświetleniem. PUVA-terapia zalecana jest w przypadku zmian bielactwych zajmujących > 20% powierzchni skóry lub u osób niereagujących na leczenie miejscowe [9]. U pacjentów z bielactwem zajmującym < 20% powierzchni skóry 8-MOP można aplikować miejscowo. W tym celu na obszary odbarwione stosuje się na 15–30 min przed naświetleniami roztwór, najczęściej o stężeniu 0,05% lub 0,1% 8-MOP w zależności od fototypu skóry. W trakcie leczenia stężenie leku może być zwiększone do 0,4% [13]. Celem tej metody jest uzyskanie optymalnego efektu terapeutycznego przy jak najmniejszej dawce sumarycznej UVA.

W wyniku powyższego leczenia repigmentację uzyskuje się u ok. 70–80% pacjentów, jednak tylko u ok. 20% dochodzi do całkowitej repigmentacji, natomiast u 30–40% do częściowego ustąpienia zmian [13]. Z dotychczasowych doświadczeń klinicznych wynika, że do uzyskania takiego efektu niezbędna jest wysoka dawka sumaryczna (rekomendowana ilość naświetlań to 100–150). Dobrej odpowiedzi na leczenie można spodziewać się przede wszystkim u pacjentów z ciemną karnacją, ze zmianami zlokalizowanymi na proksymalnych częściach ciała i na twarzy. Niezadowolające efekty obserwuje się przy zmianach zlokalizowanych na dystalnych częściach kończyn (grzbiety rąk i stóp) oraz wokół naturalnych otworów ciała [6, 13].

Decydując o wyborze PUVA-terapii, należy pamiętać, że przewlekła fototerapia (niejednokrotnie w dawce sumarycznej do 1000–1500 J/cm<sup>2</sup>) zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów skóry. W związku z powyższym leczenie metodą PUVA zaleca się osobom dorosłym z uogólnionym i segmentowym bielactwem, u których z różnych względów nie można wdrożyć pozostałych metod leczenia. PUVA-terapia przeciwwskazana jest u dzieci do 12. r.ż. [6, 11, 13, 14].

W celu przyspieszenia procesu repigmentacji można skojarzyć PUVA-terapię z miejscową aplikacją kalcipotriolu. PUVA i analogi witaminy D<sub>3</sub> działają synergistycznie w zakresie zwiększenia syntezy melaniny poprzez aktywację melanocytów i keratynocytów oraz wykazując działanie immunomodulujące [9, 15]. Połączenie obu metod pozwala na zmniejszenie sumarycznej dawki naświetlań. Kalcipotriol w stężeniu 0,005% aplikuje się na obszary pozbawione barwnika 2 razy dziennie. W wyniku tak skojarzonego leczenia opisywano repigmentację już po kilkunastu dniach terapii [6, 15]. Wydaje się, że jednoczesne stosowanie PUVA i kalcypotriolu przyspiesza repigmentację, nie ma jednak wystarczających dowodów na większą skuteczność takiego postępowania. Opublikowany w 2008 r. konsensus dotyczący leczenia bielactwa nie uwzględnia tej metody. Nie zaleca się również stosowania monoterapii kalcipotriolem [11].

Wariantem fototerapii, który próbowano wykorzystać w leczeniu bielactwa jest PAUVA, czyli skojarzone zastosowanie PUVA i fenyloalaniny. Substancja ta nie wykazuje działania fototoksycznego, ale w skojarzeniu z UVA wydaje się wpływać na repigmentację. Wstępne doniesienia były zachęcające, jednak nie zostały potwierdzone innymi badaniami [6, 13, 15].

Istnieją pojedyncze doniesienia o skuteczności skojarzonego leczenia metodą PUVA i azatiopryną u chorych z symetrycznym bielactwem, jednak na tej podstawie trudno o jednoznaczną ocenę tej terapii [4, 11].

Metodą wykorzystywaną w leczeniu bielactwa w przeszłości, a obecnie bardzo rzadko, jest połączenie UVA z keliną (KUYA). Kellina jest naturalnym fotochromem otrzymywanym z owoców aminka egipskiego wykazującym właściwości fotochemiczne. Kellina może być stosowana ogólnie lub miejscowo. Doustnie podaje się ją w dawce 50–100 mg na 2,5 godz. przed zastosowaniem UVA. Naświetlania przeprowadza się 3 razy w tygodniu, a na całą kurację przypada zazwyczaj 100–200 naświetlań. Stosowana miejscowo w postaci 2% roztworu również wykazuje skuteczność w leczeniu bielactwa. Sporadyczne zastosowanie KUYA może wynikać z faktu niewielkiej ilości dobrze udokumentowanych i opublikowanych badań potwierdzających skuteczność tej metody [4, 6, 11, 15].

Obecnie szczególnie zalecanym rodzajem naświetlań w leczeniu bielactwa jest wąskopasmowa UVB-terapia o długości fali 311 nm. Terapia ta może być stosowana zarówno u dzieci, jak i dorosłych, u których leczenie zewnętrzne okazało się nieskuteczne. Naświetlania przeprowadza się najczęściej 2–3 razy w tygodniu, nie przekraczając łącznej liczby 200 sesji, u osób z I–III fototypem skóry, co odpowiada maksymalnie okresowi 24 miesięcy terapii [4, 11]. Początkowa dawka to średnio 75–100 mJ/cm<sup>2</sup>. Przy każdym następnym naświetleniu dawkę promieniowania zwiększa się o 15%, aż do uzyskania rumienia niepowodującego objawów subiektywnych, a następnie kontynuuje się fototerapię na poziomie tak uzyskanej wartości. Zaletą UVB-terapii w porównaniu z PUVA jest brak potencjalnych działań

niepożądanych związanych z przyjmowaniem psoralenów oraz mniej nasilone objawy fotostarzenia [6, 13, 16, 17].

#### 4. Inne opcje terapeutyczne

Alternatywną metodą w terapii bielactwa jest zastosowanie lasera Excimer XeCl (ksenonowo-chlorowego). Długość fali impulsu lasera ekscymerowego wynosząca 308 nm jest bardzo zbliżona do wąskiego pasma UVB-terapii (311 nm). Naświetlania stosuje się 2 razy w tygodniu, w cyklach obejmujących 24–48 sesji. Początkowa dawka wynosi 100 mJ/cm<sup>2</sup>, następnie zwiększana jest o 50 mJ/cm<sup>2</sup> lub o 10–20% dawki początkowej, aż do wystąpienia rumienia niepowodującego objawów subiektywnych. Repigmentację obserwowano już po 8 tygodniach leczenia [9, 18, 19]. Najlepsze efekty laseroterapii uzyskuje się na skórze twarzy. Z kolei zmiany na skórze dłoni i stóp odpowiadają na leczenie wolniej niż w konwencjonalnej fototerapii. Laser ekscymerowy znajduje zastosowanie szczególnie przy zmianach chorobowych o niewielkiej powierzchni oraz zlokalizowanych w miejscach trudno dostępnych [18, 20, 21]. Korzystnym aspektem laseroterapii jest brak zbędnej ekspozycji skóry zdrowej na promieniowanie, możliwość zastosowania mniejszej dawki sumarycznej aniżeli przy konwencjonalnej fototerapii, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [19, 21].

Jedną z metod postępowania w bielactwie, zwłaszcza zajmującym rozległe obszary skóry, jest całkowite odbarwienie skóry zdrowej. Metoda ta zalecana jest w przypadku, gdy zmiany chorobowe obejmują > 50% powierzchni ciała, w tym szczególnie miejsca odsłonięte. Najczęściej stosowanym miejscowym preparatem o silnym działaniu odbarwiającym jest 20% monobenzyłowy eter hydrochinonu [1, 4, 11]. Przy 2-krotnej w ciągu dnia aplikacji na skórę zdrową, pierwsze efekty widoczne są po ok. 4 tygodniach. Leczenie zazwyczaj trwa 6–24 miesięcy [9, 22]. Uzyskane odbarwienie ma charakter trwały i wiąże się z koniecznością unikania ekspozycji na UV oraz stosowania fotoprotekcji w celu uniknięcia oparzeń. Nie zaleca się tej metody u dzieci [4, 11].

#### Terapia ogólna

Możliwości terapii ogólnej w bielactwie są bardzo ograniczone. Żadna z poniżej opisanych metod nie jest w stanie zastąpić fototerapii, laseroterapii czy też zewnętrznych preparatów GKS i inhibitorów kalcyneuryny.

Glikokortykosteroidy w terapii ogólnej znajdują zastosowanie sporadycznie, w wybranych przypadkach klinicznych wyłącznie w aktywnym okresie choroby. Opisano zahamowanie postępu choroby i częściową repigmentację u dorosłych pacjentów leczonych betametazonem w dawce tygodniowej 10 mg lub deksametazonem w dawce 20 mg na tydzień przez okres 24 tygodni. Zastosowanie terapii ogólnej GKS jest jednak kontrowersyjne ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia licznych działań niepożądanych [4, 11, 13].

Istnieje doniesienie, według którego korzystne efekty w postaci zahamowania aktywnego procesu w bielactwie

rąk i twarzy uzyskano po doustnej terapii wyciągiem z miłorzębu japońskiego. Skuteczność takiego postępowania wymaga jednak potwierdzenia innymi badaniami klinicznymi [5, 11].

Niektórzy autorzy polecają jako postępowanie uzupełniające stosowanie preparatów  $\beta$ -karotenu. Nie wywołuje on repigmentacji, lecz może zmniejszyć kontrast pomiędzy skórą zdrową a odbarwieniami poprzez uzyskanie pomarańczowo-żółtego zabarwienia skóry. Metoda ta w ocenie większości lekarzy i pacjentów jest jednak mało satysfakcjonująca [1].

Pewne znaczenie w terapii bielactwa przypisuje się suplementacji witaminami i minerałami, głównie witaminą B<sub>12</sub> i kwasem foliowym, zwłaszcza u osób, u których stężenie tych witamin w surowicy jest bliskie dolnej granicy normy. Zalecane dzienne dawki dla kwasu foliowego to 2–5 mg u dorosłych oraz 1 mg u dzieci. Witamina B<sub>12</sub> w postaci preparatów doustnych zalecana jest w dawce dobowej 1 mg; większą skuteczność wykazuje parenteralna postać pochodnej hydroksykobalaminy (iniekcje w odstępach 2-tygodniowych), która uzyskuje wyższe stężenia w tkankach [13, 23]. Podobne postępowanie dotyczy witaminy C z zalecaną dzienną dawką 1 g, witaminy E z dawką 400 IU oraz witaminy B<sub>6</sub> – 200 mg. Suplementacja preparatów żelaza i miedzi zalecana jest wyłącznie w przypadkach potwierdzenia w badaniach laboratoryjnych ich niedoborów [23]. Stosowanie suplementacji witaminami i minerałami zaleca się przez 3–6 miesięcy. Montes u swoich pacjentów stosował jednocześnie preparaty witaminowo-mineralne oraz zewnętrznie GKS. Terapia była skuteczna w wielu przypadkach, zwłaszcza u dzieci i młodzieży. Najlepsze rezultaty obserwowano na twarzy, najtrudniej repigmentacji ulegały bardzo rozległe zmiany utrzymujące się od wielu lat. Powyższa terapia cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa i może być stosowana przez dłuższy czas [13, 23].

#### Postępowanie uzupełniające (kosmetyczne)

W przypadku niezadowolających efektów leczenia, braku zgody pacjenta na leczenie lub istnienia przeciwwskazań do terapii, rozwiązaniem ułatwiającym samoakceptację i akceptację społeczną pacjentów jest makijaż korekcyjny [24, 25, 26]. Pewne zastosowanie w redukcji objawów bielactwa znalazły również preparaty samoopalające [27]. Istnieje również grupa chorych z rozległymi zmianami skórnymi oraz problemami z zaakceptowaniem swojego wyglądu wymagająca psychoterapii lub innych form leczenia przeciwdepresyjnego [2, 3, 4].

#### Piśmiennictwo

1. Braun-Falco O.: Dermatologia. Wyd. Czelej, Lublin 2010, 998–1002.
2. Yamamoto Y., Tanioka M., Hayashino Y., Mishina H., Kato M., Fukuhara S. et al.: Application of a two-question screening instrument to detect depressive symptoms in patients with vitiligo: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2011, 64 (5), 69–70.

3. Bilgiç Ö., Bilgiç H.K., Akiş K., Eskioglut F., Kiliç E.Z.: Depression, anxiety and health-related quality of life in children and adolescents with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2011, 36 (4), 360–365.
4. Grzanka A.: Diagnostyka i leczenie bielactwa. *Dermatol Estet.* 2009, 11, 16–19.
5. Czajkowski R., Wankiewicz A., Uchańska G., Placek W.: Bielactwo nabyte – patogeneza i postępowanie. *Twój Mag Med.* 2004, 9, 29–35.
6. Wojas-Pelc A., Kaczorowska-Stawarz R., Knafel A.: Bielactwo nabyte: proces melanogenezy, etiopatogeneza, metody leczenia. *Dermatol Estet.* 2005, 7, 121–127.
7. Taieb A., Picardo M.: Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med.* 2009, 360, 160–169.
8. Ezzedine K., Lim H., Suzuki T., Katayama I., Hamzavi I., Lan C. et al.: Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012, 25, 3, e1–e13.
9. Misterska M., Szulczyńska-Gabor J., Żaba R.: Etiopatogeneza, obraz kliniczny i leczenie bielactwa. *Post Dermatol Alergol.* 2009, 4, 212–223.
10. Falabella R., Barona M.I.: Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009, 22, 42–46.
11. Gawkrödger D.J., Ormerod A.D., Shaw L., Mauri-Sole I., Whitton M.E., Watts M.J. et al.: Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008, 159 (5), 1051–1076.
12. Mahmoud B.H., Hessel C.L., Hamzavi I.H.: An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. *Skin Therapy Lett.* 2008, 13, 1–6.
13. Konieczna J.: Współczesne poglądy na leczenie bielactwa nabytego. *Derm Klin.* 2004, 6 (1), 41–47.
14. Lei T.C., Vieira W.D., Hearing V.: In vitro migration of melanoblasts requires matrix metalloproteinase-2. Implications to vitiligo therapy by photochemotherapy. *Pigment Cell Res.* 2002, 15, 426–432.
15. Yalcin B., Sahin S., Bukulmez G., Karaduman A., Atakan N., Akant N.: Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to UVA alone; A preliminary study. *J Am Acad Dermatol.* 2001, 44, 634–637.
16. Scherschum L., Kim J.J., Lim H.W.: Narrow-band ultraviolet B is a useful tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001, 44, 999–1003.
17. El-Zawahry B.M., Bassiouny D.A., Sobhi R.M., Abdel-Aziz E., Zaki N.S., Habib D.F. et al.: A comparative study on efficacy of UVA vs. narrow-band UVB phototherapy in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012, 28, 84–90.
18. Passeron T., Ortonne J.P.: Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol.* 2006, 24, 33–42.
19. Leone G., Iacovelli P., Paro Vidolin A., Picardo M.: Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003, 17, 531–537.
20. Taneja A., Trehan M., Taylor C.R.: 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003, 42, 658–662.
21. Hadi S.M., Spencer J.M., Lebwohl M.: The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg.* 2004, 30, 983–986.
22. Pawluczuk W.: Bielactwo nabyte – współczesne poglądy na etiopatogenezę i możliwości leczenia. *Nowa Med.* 2000, 11, 28–34.
23. Hilton L.: Vitiligo responds to nutritional therapy. Argentinian dermatologist's regimen includes vitamin supplements, topical steroids. *Dermatol Times.* 2004. <http://www.highbeam.com/doc/1P3-767585761.html> (11.03.2009).
24. Zegarska B., Kaczmarek-Skamira E., Czajkowski R., Olszewska-Slonina D.: Możliwości kosmetyczne korekcji plam bielactwych. *Derm Klin.* 2008, 10, 41–44.
25. Tanioka M., Miyachi Y.: Camouflaging vitiligo of the fingers. *Arch Dermatol.* 2008, 144, 809–810.
26. Tanioka M., Miyachi Y.: Waterproof camouflage for vitiligo of the face using Cavilon 3M as a spray. *Eur J Dermatol.* 2008, 18, 93–94.
27. Tanioka M., Miyachi Y.: Camouflage for vitiligo. *Dermatol Ther.* 2009, 22, 90–93.

DOROTA SUSZEK, RADOSŁAW JELENIEWICZ, MARIA MAJDAN

## NOWOTWÓR U CHORYCH NA TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY – ANALIZA DWÓCH WYBRANYCH PRZYPADKÓW CHORYCH NA CHOROBY ROZROSTOWE UKŁADU BIAŁOKRWINKOWEGO

### NEOPLASIA IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: ANALYSIS OF TWO CASES OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

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

#### Summary

*Introduction:* Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) demonstrate a significantly greater risk of malignant disease (MD) in comparison to the healthy population. Hematological malignancies, especially lymphomas, predominate among MD patients. It is believed that immune disturbances in SLE, lymphotropic virus superinfections, and long-term immunosuppressive therapy may induce the process of MD.

*Case reports:* Case 1. A female with a 34-year history of SLE was treated with low doses of glucocorticoids and chloroquine. In July 2011, severe pancytopenia complicated by septic shock was observed and the patient died. Histopathologic examination of bone marrow revealed the presence of a B-cell lymphoma.

Case 2. A female with a 26-year history of SLE presented with anti-dsDNA and anti-SSA antibodies. Exacerbations of SLE were treated with high doses of glucocorticoids, cyclophosphamide, and azathioprine. In December 2011, pancytopenia was observed and bone marrow histology was in favor of acute monoblastic leukemia.

*Conclusions:* Data from the literature and our own observations confirm the necessity of oncologic follow-up in SLE. The risk of MD in SLE increases with duration of the disease and depends on the serologic profile of SLE and medication used. Hematological exacerbations in SLE, particularly protracted and therapy-resistant anemia and leukopenia, should be differentiated from a hematological malignancy.

**Key words:** systemic lupus erythematosus – neoplastic disease – lymphoma – leukemia.

#### Streszczenie

*Wstęp:* Chorzy na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) mają istotnie wyższe ryzyko rozwoju choroby nowotworowej w porównaniu do zdrowej populacji. Wśród nowotworów przeważają rozrosty układu białokrwinkowego, szczególnie chłoniaki. Przypuszcza się, że zaburzenia immunologiczne w przebiegu TRU, nadkażenia wirusami limfotropowymi oraz wieloletnia terapia immunosupresyjna mogą indukować rozwój nowotworów.

*Opisy przypadków:* Pierwszym przypadkiem dotyczył chorej z 34-letnim przebiegiem TRU leczonej ambulatoryjnie niskimi dawkami glikokortykosteroidów (GKS) i chlorochiną. W lipcu 2011 r. obserwowano trójukładową cytopenię powikłaną wstrząsem septycznym i zgonem. W badaniu histopatologicznym szpiku stwierdzono wykładniki chłoniaka B-komórkowego.

Drugi przypadek dotyczył kobiety z 26-letnim wywiadem TRU, obecnymi przeciwciałami anty dsDNA i SS-A. W czasie zaostrzenia choroby leczona wysokimi dawkami GKS, cyklofosfamidem i azatiopryną. W grudniu 2011 r. doszło do rozwoju trójukładowej cytopenii; obraz histopatologiczny szpiku przemawiał za rozpoznaniem ostrej białaczki monoblastycznej.

*Wnioski:* Dane z piśmiennictwa oraz własne obserwacje potwierdzają konieczność nadzoru onkologicznego chorych

na TRU. Ryzyko rozwoju nowotworu układu białokrwinkowego w przebiegu TRU zwiększa się z czasem trwania choroby, zależy od profilu serologicznego choroby i stosowanego leczenia. Zaostrzenia hematologiczne w przebiegu TRU, szczególnie długotrwałe, niereagujące na leczenie niedokrwistość i leukopenia, powinny być różnicowane z chorobą rozrostową układu białokrwinkowego.

H a s ł a: toczeń rumieniowaty układowy – choroba nowotworowa – chłoniak – białaczka.

## Wstęp

Choroby autoimmunizacyjne, w tym toczeń rumieniowaty układowy (TRU) łączą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności na nowotwory. Choroba nowotworowa jest jedną z przyczyn zwiększonej umieralności chorych na TRU [1]. Wśród nowotworów (npl) dominują nowotwory układu białokrwinkowego, rak szyjki macicy, płuc [2]. Dotychczas nie są poznane czynniki predysponujące do rozwoju npl u chorych na TRU. Jedną z przyczyn może być genetycznie uwarunkowany defekt odpowiedzi komórkowej i hormonalnej, w tym charakterystyczne dla tej choroby upośledzenie procesu apoptozy. Wykazano również, że przewleka stymulacja limfocytów B przez nieznaną dotychczas antygen może prowadzić do translokacji chromosomalnych i sprzyjać nowotworzeniu [3]. Wydaje się, że leczenie immunosupresyjne, w tym cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat czy mykofenolan mofetilu, ingerując w mechanizmy immunologiczne i obronne organizmu, może sprzyjać rozwojowi npl. Wyniki przeprowadzonych badań nie w pełni potwierdzają tę hipotezę. Wśród chorób autoimmunizacyjnych pierwotny zespół Sjögrena najczęściej predysponuje do limfoproliferacji, w tym chłoniaków nieziarniczych. We wtórnych postaciach tej choroby ryzyko limfoproliferacji jest mniejsze [4]. Rozrosty układu białokrwinkowego, w tym szczególnie chłoniaki nieziarnicze (*non Hodgkin lymphoma* – NHL) rozwijają się 4–6-krotnie częściej u chorych na TRU w porównaniu z populacją ogólną. Niektóre wyniki badań potwierdziły również zwiększoną zachorowalność na chłoniaki ziarnicze i inne typy nowotworów: raka szyjki macicy, piersi, endometrium, prostaty, rzadkie postaci raka płuc [2, 5].

W pracy przedstawiono obraz kliniczny i przebieg TRU u dwóch chorych, u których po kilkudziesięciu latach trwania choroby doszło do rozwoju nowotworów układu białokrwinkowego o charakterze limfo- i mielo-proliferacji.

## Opisy przypadków

Chora PM, lat 65 została przyjęta do Kliniki Reumatologii w sierpniu 2011 r. z pancytopenią trójukładową i podejrzeniem zaostrzenia choroby podstawowej.

Pierwsze objawy TRU wystąpiły w 1978 r.: stany podgorączkowe, zapalenie stawów, wysokie wartości OB, niedokrwistość, leukopenia, obecne przeciwciała przeciwjądrowe i komórki LE. W okresie kolejnych 22 lat chora była leczona ambulatoryjnie. Okresowo hospitalizowana, głównie z powodu objawów stawowych i leukopenii. Stale przyjmowała glikokortykosteroidy (GKS) doustnie (prednizon w dawkach 10–30 mg/dziennie) i chlorochinę w dawce 250 mg/dziennie. W grudniu 2007 r. z powodu limfadenopatii szyjnej i karkowej pobrano węzeł chłonny do badania histopatologicznego. W pobranym materiale nie potwierdzono choroby limfoproliferacyjnej. W czerwcu 2010 r. chora trafiła na Oddział Reumatologii z powodu znacznej leukopenii i agranulocytozy (WBC – 1800/uL; granulocyty obojętnochłonne – 60/uL), z podejrzeniem zaostrzenia choroby podstawowej. W trakcie pobytu zgłaszała suchość oczu i błon śluzowych jamy ustnej; próba Schirmera była dodatnia. Nie stwierdzono wówczas limfadenopatii obwodowej, a obraz USG wątroby i śledziony był prawidłowy. W badaniach immunologicznych wykryto przeciwciała przeciwjądrowe w mianie 1:160 o homogennym typie świecenia, panel ENA ujemny, obecne przeciwciała przeciw-dsDNA. Wykonano biopsję szpiku kostnego: szpik średniobogatomórkowy, odnowa układu czerwokrwinkowego normo- i megaloblastyczna, układ białokrwinkowy zahamowany na etapie promielocyta i mielocyta, megakariocyty odsznurowują płytki. W leczeniu stosowano GKS iv i czynnik stymulujący wzrost granulocytów obojętnochłonnych (Neupogen). Rok później chora ponownie trafiła na Oddział Reumatologii z powodu znacznego osłabienia, duszności wysiłkowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczną niedokrwistość (Hb – 8,1 g/dL), leukopenię (WBC – 1000/uL) i trombocytopenię (PLT 78000/uL). Nie zaobserwowano zmian w analizie moczu, a enzymy wątrobowe i parametry nerkowe były w normie. Nie stwierdzono obecności łańcuchów lekkich we krwi i w moczu, nie wykryto białka monoklonalnego. Wyniki badań obrazowych – RTG kp, USG jamy brzusznej, echo serca nie wykazały odchyłeń od normy. Wykonano trapanobiopsję szpiku kostnego. W obrazie cytologicznym szpik był ubogokomórkowy, z prawidłową odnową układu czerwokrwinkowego i białokrwinkowego. W leczeniu chora otrzymywała GKS iv (Solu-Medrol, Dexaven) i immunoglobuliny iv.

W sierpniu 2011 r. chora trafiła do Kliniki Reumatologii z powodu utrzymującej się cytopenii trójukładowej (Hb – 7,1 g/dL, WBC 150/uL, PLT 21000/uL). Stwierdzono obniżone stężenie haptoglobiny i immunoglobulin w klasie IgA 19 mg/dL (norma 40–350), IgG – 224 mg/dL (norma 50–1600), IgM – 5 mg/dL (norma 50–300), wzrost stężenia B2-mikroglobuliny I, ujemny odczyn Coombsa oraz prawidłowe wartości składowych C3 i C4 dopełniacza. W badaniach immunologicznych obecne przeciwciała przeciwjądrowe w mianie 1:320 o homogennym typie świecenia, w panelu ENA obecne SS-A; nie wykryto przeciwciał przeciw-dsDNA. W USG jamy brzusznej stwierdzono powiększoną śledzionę (134 × 69 mm), w USG

szczy – ślinianki o nierównych obrysach, ze zwłóknieniami i zlewającymi się obszarami hipoechogenicznymi, bez istotnych odchyłań w CT kłp. W leczeniu stosowano GKS iv (Solu-Merol, Dexaven), immunoglobuliny, Neupogen, antybiotykoterapię. Przetaczano koncentraty krwinek czerwonych i płytkowych. W trakcie hospitalizacji doszło do rozwoju wstrząsu septycznego i zgonu chorej. W badaniu histopatologicznym otrzymanego trepanobiopunktatu stwierdzono obecność dużych rozproszonych komórek limfoidalnych CD45(+), CD20(+) otoczonych przez liczne małe limfocyty T CD3(+). Obraz morfologiczny i wyniki badań immunohistochemicznych sugerowały rozpoznanie chłoniaka B-komórkowego (T cell rich B-cell lymphoma?).

Drugi przypadek to chora KK, lat 66. Pierwsze objawy TRU wystąpiły w 1985 r.: stany podgorączkowe, zmiany rumieniowe na skórze, zapalenie stawów, wysokie wartości OB, leukopenia, obecne przeciwciała przeciwjądrowe o homogennym typie świecenia i komórki LE. W okresie kolejnych 10 lat chora była leczona ambulatoryjnie. Przyjmowała stale niskie dawki GKS (prednizon 10–25 mg/dziennie). W 1995 r. przeżyła zawał serca. W tym samym czasie doszło do zaostrzenia TRU – wysiękowego zapalenia opłucnej i osierdzia, leukopenii. Z tego powodu zintensyfikowano leczenie immunosupresyjne, podawano GKS w pulsach iv (Solu-Medrol) i cyklofosfamid w odstępach 4-tygodniowych (dawka sumaryczna cyklofosfamidu 4,0 g). W leczeniu podtrzymującym chora przyjmowała prednizon 10 mg/dziennie i chlorochinę 250 mg/dziennie. W grudniu 2001 r. stwierdzono pogorszenie funkcji wydalniczej nerek (kreatynina 1,6 mg/dL; eGFR 35 mL/min), białkomocz, nadciśnienie tętnicze. Ponownie stosowano cyklofosfamid i GKS w pulsach iv (w tym cyklu leczenia podano 3,0 g cyklofosfamidu). W okresie kolejnych 10 lat chora przeżyła 2 zawały serca, wielokrotnie była hospitalizowana w oddziałach kardiologicznych. Nie zaobserwowano wówczas objawów zaostrzenia TRU.

W grudniu 2011 r. została przyjęta do Kliniki Reumatologii z powodu znacznego osłabienia, duszności wysiłkowej. W trakcie pobytu zaobserwowano cytopenię trójukładową (Hb – 9,6 g/dL, WBC 1360/uL, PLT 51000/uL). Nie stwierdzono zmian w analizie moczu, funkcja nerek była stabilna, wartości składowych C3 i C4 dopełniacza w normie, ujemne łańcuchy lekkie we krwi i w moczu oraz ujemne przeciwciała EBV, CMV i HIV. W badaniach immunologicznych wykryto przeciwciała przeciwjądrowe w mianie 1:320 o homogennym typie świecenia i 1:320 o ziarnistym typie świecenia; w panelu obecne przeciwciała SS-A i dsDNA. Nie stwierdzono odchyłań w RTG kłp i USG jamy brzusznej. W wykonanej trepanobiopsji szpik średniobogatokomórkowy zajmował do 20% powierzchni jamki z dominującymi małymi i średnimi komórkami wykazującymi fenotyp CD45(+), CD68(+), CD34(-), CD117(-), CD43(-), CD4(-). Obraz morfologiczny odpowiadał rozrostowi małych komórek blastycznych o morfologii monoblastów? monocytów? W leczeniu stosowano GKS iv (Solu-Merol, Dexaven), Neupogen,

leki przeciwgrzybicze i przeciwbakteryjne, przetaczano koncentraty krwinek czerwonych. Z rozpoznaną chorobą rozrostową układu białokrwinkowego chora została przeniesiona do Kliniki Hematoonkologii do dalszego leczenia.

## Dyskusja

Wieloletnie obserwacje chorych na TRU potwierdziły zwiększoną częstość zachorowania na różne postaci npl. W pierwszym przypadku u chorej potwierdzono rozpoznanie chłoniaka B-komórkowego, ale nie sprecyzowano dokładnie typu histopatologicznego. *Bernatsky i wsp.* przeanalizowali grupę ponad 9 tys. chorych na TRU i wykazali u 42 obecność NHL. Najczęstszym typem histopatologicznym był chłoniak rozlany z dużych limfocytów B o agresywnym przebiegu. Częstość występowania tego chłoniaka w populacji chorych na TRU szacuje się na 38–53% [2, 6, 7]. W populacji ogólnej ten typ chłoniaka występuje u 30% chorych z limfoproliferacją [8]. Śledząc retrospektywnie przebieg choroby pierwszej opisanego pacjentki, można dostrzec objawy towarzyszące (wtórne) zespołu Sjögrena – suchość błon śluzowych, dodatnią próbę Schirmmera, zmiany w USG ślinianek, obecne przeciwciała SS-A i SS-B. Objawy zespołu Sjögrena wystąpiły rok przed pojawieniem się choroby limfoproliferacyjnej i nie można wykluczyć, że miały związek z jej powstaniem. Najczęstszym typem chłoniaka w pierwotnym zespole Sjögrena jest chłoniak B-komórkowy typu MALT.

Zwiększona zapadalność na wiele npl wzrasta z wiekiem oraz czasem narażenia na czynnik predysponujący. Najlepszym tego dowodem jest zwiększona zachorowalność na raka pęcherza moczowego u chorych stosujących przewlekłe duże dawki cyklofosfamidu. U chorej objawy chłoniaka wystąpiły po 32 latach trwania choroby, co mogłoby potwierdzać tezę, że ryzyko rozwoju limfoproliferacji jest tym większe, im dłużej trwa choroba z autoagresji, w tym przypadku TRU. Badania *Bernatsky i wsp.* nie potwierdziły jednak takiej zależności [2]. Większość npl rozpoznano we wczesnym okresie TRU, średnio po 6 latach trwania choroby. W badaniach *Björnådal i wsp.* taką zależność obserwowano tylko w odniesieniu do chłoniaków. Nowotwory płuc i skóry rozwijały się po dłuższym czasie trwania TRU [9]. Podobieństwo niektórych objawów TRU i choroby rozrostowej układu białokrwinkowego, tj. gorączka, bóle stawów, cytopenie, obecne przeciwciała przeciwjądrowe, wymaga różnicowania z zespołem paraneoplastycznym, szczególnie we wczesnym okresie trwania TRU.

U drugiej chorej po 26 latach trwania TRU rozpoznano ostrą białaczkę szpikową (komórki blastyczne o morfologii monoblastów? monocytów?). Początek choroby był podobny w obu opisywanych przypadkach, z obecnością objawów stawowych, leukopenią, wysokimi wartościami OB i typowymi dla TRU zaburzeniami immunologicznymi – obecnością przeciwciał przeciwjądrowych, komórek LE, przeciwciał przeciw-dsDNA i SS-A. W trakcie choroby



dołączyły się objawy zapalenia błon surowiczych i toczniowego zapalenia nerek. Z tego powodu rozpoczęto leczenie cytotoksyczne – cyklofosfamid w pulsach dożylnych w dawce sumarycznej 7,0 g. W dostępnym piśmiennictwie odnotowano kilkanaście przypadków zachorowania na ostrą białaczkę szpikową oraz pojedyncze przypadki przewlekłej białaczki szpikowej wśród chorych na TRU. U znacznego odsetka chorych potwierdzono w badaniu histopatologicznym szpiku cechy zespołu mielodysplastycznego poprzedzające rozwój białaczki. Tylko w niewielkim odsetku chorych wykazano, że rozwój białaczki może zależeć od stosowanego leczenia immunosupresyjnego. Białaczka szpikowa rozwijała się średnio po 5–7 latach trwania TRU. Wykazano również, że stale utrzymująca się leukopenia oraz niedokrwistość mogą wyprzedzać u chorych na TRU rozwój białaczki szpikowej. Z tego powodu warto rozważyć pogłębienie diagnostyki hematologicznej u chorych na TRU z przewlekającą się cytopenią niereagującą na stosowane leczenie [10, 11].

Wiele kontrowersji budzi związek pomiędzy leczeniem immunosupresyjnym a zwiększonym ryzykiem nowotworzenia. *Cibiere i wsp.* oraz *Menon i wsp.* nie potwierdzili tej zależności [12, 13]. Według *Bernatsky i wsp.* leczenie cytotoksyczne nie zwiększa ogólnego ryzyka zachorowania na npl, ale u części chorych może predysponować do npl układu krwiotwórczego [14]. Przedstawiona zwiększona zachorowalność na chłoniaki i ostrą białaczkę szpikową w pierwszych latach trwania TRU nie do końca potwierdza tę hipotezę.

## Wnioski

Dane z piśmiennictwa oraz własne obserwacje potwierdzają konieczność nadzoru onkologicznego u chorych na TRU. Zaostrzenie hematologiczne TRU, szczególnie utrzymująca się, oporna na leczenie niedokrwistość i leukopenia powinny być różnicowane z pierwszymi objawami choroby rozrostowej układu białokrwinkowego.

## Piśmiennictwo

1. *Bernatsky S., Boivin J.F., Joseph L., Manzi S., Ginzler E., Gladman D.D. et al.*: Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 2550–2557.
2. *Bernatsky S., Boivin J.F., Joseph L., Rajan R., Zoma A., Manzi S. et al.*: An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 1481–1490.
3. *Gayed M., Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Clarke A., Gordon C.*: Lupus and cancer. *Lupus.* 2009, 18, 479–485.
4. *Kauppi M., Pukkala E., Isomäki H.*: Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control.* 1997, 8, 201–204.
5. *Nived O., Bengtsson A., Jönsen A., Sturfelt G., Olsson H.*: Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus.* 2001, 10, 500–504.
6. *Smedby K.E., Hjalgrim H., Askling J., Chang E.T., Gregersen H., Porwit-MacDonald A. et al.*: Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2006, 98, 51–60.
7. *Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Rajan R., Boivin J.-F., Joseph L., Lachance S. et al.*: Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005, 64, 1507–1509.
8. *Freedman A., Nadler L.*: NonHodgkin's lymphomas. In: *Cancer medicine*. Eds: R. Bast, W. Kufe, R. Pollock, R. Weichselbaum, J. Holland, E. Frei. BC Decker Inc, Canada 2000.
9. *Björnådal L., Löfström B., Yin L., Lundberg I.E., Ekblom A.*: Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2002, 31, 66–71.
10. *Löfström B., Backlin C., Sundström Ch., Hellström-Lindberg E., Ekblom A., Ingrid E. et al.*: Myeloid leukaemia in systemic lupus erythematosus – a nested case-control study based on Swedish registers. *Rheumatology.* 2009, 48, 1222–1226.
11. *Asten P., Barrett J., Symmons D.*: Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 1999, 26, 1705–1714.
12. *Cibere J., Sibley J., Haga M.*: Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus.* 2001, 10, 394–400.
13. *Menon S., Snaith M.L., Isenberg D.A.*: The Association of Malignancy with SLE: An Analysis of 150 Patients under Long-Term Review. *Lupus.* 1993, 2, 177–181.
14. *Bernatsky S., Joseph L., Boivin J.-F., Gordon C., Urowitz M., Gladman D. et al.*: The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosis: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2008, 67, 74–79.

## Komentarz

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą układową tkanki łącznej cechującą się różnorodnymi objawami klinicznymi wynikającymi z zajęcia poszczególnych narządów. W surowicy krwi u chorych na TRU obecne są specyficzne przeciwciała, których obecność wykorzystuje się w procesie diagnostycznym oraz ocenie aktywności choroby. Należy przy tym podkreślić, iż charakter TRU oraz jego objawy hematologiczne mogą przypominać chorobę rozrostową lub ją maskować<sup>1</sup>. W dostępnym piśmiennictwie podaje się, że TRU wiąże się z większym ryzykiem rozwoju chłoniaków ziarnicznych i niezziarnicznych, białaczek, raka płuc, raka szyjki macicy. Odnotowuje się za to mniejszą częstość występowania raków hormonowrażliwych, takich jak rak sutka, endometrium czy jajników<sup>2</sup>. Przypuszcza się, że oprócz wpływu TRU istnieje także możliwy związek stosowanego leczenia immunosupresyjnego z rozwojem chorób nowotworowych. Stosowanie cyklofosfamidu zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwór układu krwiotwórczego (*hazard ratio* – ryzyko względne) 2,55; metotreksat 2,57, zaś azatiopryna 1,02<sup>2</sup>. Według innych autorów, poza wymienionymi już chorobami rozrostowymi występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka wątroby i dróg żółciowych.

<sup>1</sup> *Turesson C., Matteson E.L.*: Malignancy as a comorbidity in rheumatic disease. *Rheumatology – advance access published July 23, 2012.*

<sup>2</sup> *Bernatsky S., Kale M., Ramsey-Goldman R., Gordon C., Clarke A.E.*: Systemic lupus and malignancies. *Curr Opin Rheumatol.* 2012, 24, 177–181.

Za czynniki ryzyka rozwoju choroby nowotworowej uznają oni ciężkość choroby, długi czas jej trwania i stosowania immunosupresji. Do niepokojących objawów klinicznych zaliczają oni leukopenię, powiększenie śledziony i węzłów chłonnych, które to mają stanowić wskazanie do badania szpiku kostnego<sup>1</sup>.

W artykule autorzy opisują przypadki kliniczne dwóch chorych na TRU, u których po wielu latach trwania choroby

doszło do rozwoju w pierwszym przypadku chłoniaka B-komórkowego, zaś w drugim – ostrej białaczki monoblastycznej. W obu przypadkach objawem nowotworu układu krwiotwórczego była pancytopenia niereagująca na stosowane leczenie, co jak podkreślają autorzy jest symptomem wymagającym wdrożenia diagnostyki onkologicznej.

dr n. med. *Marek Wódecki*,  
prof. dr hab. n. med. *Marek Brzosko*

HANNA KUJAWSKA-DANECKA, ANNA MASIAK, ŻANETA SMOLEŃSKA, ZBIGNIEW ZDROJEWSKI

**ZAJĘCIE OBWODOWEGO UKŁADU NERWOWEGO  
W PRZEBIEGU UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ –  
PREZENTACJA PRZYPADKÓW KLINICZNYCH**

**INVOLVEMENT OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN SYSTEMIC  
CONNECTIVE TISSUE DISEASES: REPORT ON CLINICAL CASES**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski

**Summary**

*Introduction:* The peripheral nervous system is usually involved in the majority of systemic connective tissue diseases, particularly in systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, vasculitis and systemic sclerosis. The pathogenesis of lesions in the peripheral nervous system associated with the autoimmune process is complex and it appears that two mechanisms, immunological and ischemic, are of greatest importance. Structures of the nervous system may be damaged by several autoantibodies (e.g. antineuronal, anti-nerve growth factor, anti-neurotrophins), by cytotoxic effects of proinflammatory cytokines and by activated cells of the immune system. Local ischemia and hypoxia of neurons caused by inflammation of vasa nervosum represents the second significant mechanism leading to damage of nerve fibres in the peripheral nervous system.

*Case reports:* We present 3 cases with involvement of the peripheral nervous system as a dominant feature in the clinical picture of systemic connective tissue diseases.

Clinical conditions in which the peripheral nervous system is involved include peripheral sensory and sensorimotor polyneuropathy, mononeuropathies, cranial neuropathies, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barré syndrome), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, plexopathy, myasthenia gravis, and dysfunctions of the autonomic nervous system. The diagnosis is based on clinical symptoms reported by the patient and disclosed during neurologic examination. The importance of electrophysiologic tests is advocated. Selection of treatment depends on the patient's clinical condition,

as well as on the clinical form and type of disease. Treatment relies principally on glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide, and other immunosuppressive drugs. Plasmapheresis and rituximab are administered in severe cases. Rehabilitation of the patient appears to be an important element of therapy.

*Conclusions:* Cases with neurologic symptoms as the first and often the sole manifestation of systemic connective tissue disease are particularly problematic requiring a multidimensional approach; their process of diagnosis and treatment is usually long.

**Key words:** polyneuropathy – systemic connective tissue diseases – peripheral nervous system.

**Streszczenie**

*Wstęp:* Do zajęcia obwodowego układu nerwowego dochodzi w przebiegu większości układowych chorób tkanki łącznej. Najczęściej wymienia się: toczeń układowy trzewny, zespół Sjögrena, układowe zapalenia naczyń czy twardzinę układową. Patogeneza uszkodzenia włókien obwodowego układu nerwowego w przebiegu procesu autoimmunologicznego jest złożona, wydaje się jednak, że najistotniejsze znaczenie mają dwa mechanizmy: immunologiczny i niedokrwienny. Do uszkodzenia struktur układu nerwowego dochodzi w wyniku działania wielu autoprzeciwciał, m.in. antyneuronalnych, skierowanych przeciwko czynnikowi wzrostu nerwów (*nerve growth factor*) czy neurotrofinom,

jak również w wyniku cytotoxycznego wpływu cytokin prozapalnych czy aktywowanych komórek układu immunologicznego. Miejscowe niedokrwienie i stan hipoksji neuronów, będące wynikiem zapalenia naczyń *vasa nervorum*, jest drugim istotnym mechanizmem prowadzącym do uszkodzenia włókien obwodowego układu nerwowego.

*Opisy przypadków:* W niniejszej pracy przedstawiono 3 przypadki pacjentek, u których zajęcie obwodowego układu nerwowego dominowało w obrazie klinicznym układowych chorób tkanki łącznej.

Zespoły kliniczne będące objawem zajęcia obwodowego układu nerwowego to: obwodowa polineuropatia czuciowa lub czuciowo-ruchowa, mononeuropatie, neuropatie czaszkowe, ostra zapalna poliradikulopatia demienilizacyjna (zespół Guillaina–Barrégo), przewlekła zapalna poliradikulopatia demienilizacyjna, pleksopatia, miastenia oraz zaburzenia funkcji autonomicznego układu nerwowego. Diagnostyka opiera się na objawach klinicznych zgłaszanych przez chorego oraz obecnych w przeprowadzonym badaniu neurologicznym, ponadto podkreśla się szczególnie znaczenie badań elektrofizjologicznych. Dobór terapii zależy od stanu klinicznego pacjenta, postaci klinicznej oraz choroby podstawowej. Leczenie obejmuje przede wszystkim glikokortykosteroidy, immunoglobuliny iv, cyklofosfamid, jak również inne leki immunosupresyjne. W ciężkich przypadkach stosuje się plazmaferezę oraz rytuksymab. Istotnym elementem terapii wydaje się również rehabilitacja pacjenta.

*Wnioski:* Przypadki, w których objawy neurologiczne stanowią pierwszą, niejednokrotnie jedyną manifestację układowej choroby tkanki łącznej, należą do szczególnie trudnych, wymagając wielopłaszczyznowego, zwykle długiego procesu diagnostyczno-leczniczego.

**H a s ł a:** polineuropatia – układowe choroby tkanki łącznej – obwodowy układ nerwowy.

## Wstęp

Do zajęcia obwodowego układu nerwowego dochodzi w przebiegu większości układowych chorób tkanki łącznej [1, 2, 3, 4, 5]. W przypadkach, kiedy objawy neurologiczne stanowią pierwszą, niejednokrotnie jedyną manifestację tych chorób, ustalenie właściwej diagnozy oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia nastroczają wielu trudności i w efekcie mogą spowodować nie w pełni satysfakcjonującą odpowiedź na leczenie [6, 7].

Wśród układowych chorób tkanki łącznej przebiegających z zajęciem obwodowego układu nerwowego najczęściej wymienia się: toczeń rumieniowaty układowy [1, 2], zespół Sjögrena [3, 4], układowe zapalenia naczyń [5] i twardzinę układową [1]. Patogeneza uszkodzenia włókien obwodowego układu nerwowego w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych jest złożona. Wydaje się, że najistotniejsze znaczenie mają dwa mechanizmy: immunologiczny i niedokrwienno-hipoksyczny. Do uszkodzenia struktur układu nerwowego dochodzi

w wyniku działania wielu autoprzeciwciał, m.in. antyneuro-nalnych, skierowanych przeciwko gangliozydom, czynnikowi wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF), neurotrofinom czy hamujących działanie receptora muskarynowego M3, jak również cytokin prozapalnych oraz aktywowanych limfocytów T i makrofagów [1, 3, 4, 6, 7, 8]. Miejscowe niedokrwienie i stan hipoksji neuronów, będące wynikiem zapalenia naczyń *vasa nervorum* i naczyń *epineurium*, jest drugim istotnym mechanizmem prowadzącym do uszkodzenia włókien obwodowego układu nerwowego [1, 5, 9]. Zjawisko niedokrwienia dodatkowo nasilają zaburzenia przepływu w drobnych naczyniach związane zarówno z upośledzeniem funkcji reologicznych krwi, jak i z obecnością przeciwciał przeciwfosfolipidowych oraz krioglobulin, które mogą towarzyszyć chorobom układowym tkanki łącznej [1].

Zespoły kliniczne będące objawem zaburzeń w obwodowym układzie nerwowym to: obwodowa polineuropatia czuciowa lub czuciowo-ruchowa, mononeuropatie, neuropatie czaszkowe, ostra zapalna poliradikulopatia demienilizacyjna (zespół Guillaina–Barrégo), przewlekła zapalna polineuropatia demienilizacyjna (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* – CIDP), pleksopatia, miastenia oraz zaburzenia funkcji autonomicznego układu nerwowego. Diagnostyka opiera się na objawach klinicznych zgłaszanych przez chorego oraz obecnych w przeprowadzonym badaniu neurologicznym. Z badań dodatkowych istotne znaczenie mają: badanie elektromiograficzne, badanie przewodnictwa nerwowego oraz diagnostyka immunologiczna [5]. Biopsja nerwu uzupełnia listę badań diagnostycznych. Dobór terapii zależy od stanu klinicznego pacjenta, postaci klinicznej oraz choroby podstawowej. Leczenie obejmuje przede wszystkim glikokortykosteroidoterapię (GKS), immunoglobuliny iv, cyklofosfamid, azatioprynę, w ciężkich przypadkach dodatkowo plazmaferezę oraz rytuksymab [2, 4, 5, 10, 11]. Istotnym elementem terapii jest również rehabilitacja pacjenta [12].

W niniejszej pracy przedstawiamy 3 przypadki pacjentek, u których zajęcie obwodowego układu nerwowego dominowało w obrazie klinicznym układowych chorób tkanki łącznej. U chorych nie stwierdzono chorób dodatkowych, takich jak: cukrzyca, niedobory witaminy B12 i kwasu foliowego, niedoczynność tarczycy czy paraproteinemia, które mogłyby także spowodować podobne objawy neurologiczne.

## Opisy przypadków

### Przypadek 1

Pacjentka F.Z., lat 64, zgłosiła się do neurologa z powodu stopniowo postępującego osłabienia siły mięśniowej, głównie kończyn dolnych (trudności z utrzymaniem pozycji stojącej, niepewny chód, upadki), ale także górnych, z towarzyszącym uczuciem mrowienia i palenia w zakresie dystalnych odcinków. Dolegliwości te pojawiły się po raz pierwszy 3 lata przed postawieniem rozpoznania choroby tkanki łącznej i w ciągu kolejnych miesięcy narastały. W badaniu neurologicznym stwierdzano: osłabienie odruchów głębokich

w zakresie kończyn górnych i zniesienie ich w zakresie kończyn dolnych, zniesienie odruchów brzusznych, obustronnie obecny objaw Babińskiego, osłabienie siły mięśni kończyn dolnych (proksymalnie 4/5, dystalnie 3/5) z zaznaczonymi zanikami mięśniowymi w zakresie ud (większe po stronie prawej) oraz zaburzenia chodu.

W wykonanym badaniu elektroneurograficznym stwierdzono cechy polineuropatii mieszanej aksonalno-demielinizacyjnej z cechami uszkodzenia włókien ruchowych i czuciowych badanych nerwów. Zapis z badanych mięśni świadczył o typie uszkodzenia neurogenego, z cechami odnerwienia w mięśni piszczelowym przednim, prawdopodobnie wtórnie do uszkodzenia nerwów. Obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (MRI) mózgowia i rdzenia kręgowego nie wykazało zmian ogniskowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono obecność białka w stężeniu 38 mg/dL, bez zwiększonej pleocytozy. Ze względu na brak innych objawów klinicznych nie poszerzono diagnostyki o choroby układowe tkanki łącznej. Rozpoznano CIDP. Pomimo wdrożonego leczenia (prednizon, wlewy immunoglobulin – terapia przez 7 miesięcy wg schematu leczenia CIDP, intensywne rehabilitacja), nie stwierdzono poprawy stanu neurologicznego; chora pozostawała osobą leżącą.

W 2009 r. na skórze chorej w obrębie kończyn dolnych pojawiła się uniesiona drobnoplamista wysypka oraz wędrujące bóle stawowe. W wykonanych wówczas badaniach immunologicznych stwierdzono znacząco podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA Hep-2 1:1280), podwyższony poziom przeciwciał przeciw natywnemu dwuniciowemu DNA (dsDNA, 312 IU/mL, zakres normy 0–200 IU/mL), a także obniżony poziom składników dopełniacza C3 (0,65g/L, zakres normy 0,9–1,8 g/L) i C4 (0,02g/L, zakres normy 0,1–0,4 g/L). Dodatkowo w badaniach laboratoryjnych uwagę zwracała leukopenia (WBC 2,5 G/L) oraz małopłytkowość (PLT 98 G/L). W oparciu o kryteria, takie jak: leukopenia, małopłytkowość, podwyższone miano przeciwciał ANA, wysoki poziom przeciwciał dsDNA oraz bóle stawowe, u chorej rozpoznano toczeń rumieniowaty układowy. Uznano, że objawy neurologiczne świadczą o zajęciu układu nerwowego w przebiegu choroby podstawowej. U chorej zastosowano bolusy z metyloprednizolonu ( $3 \times 1000$  mg) i cyklofosfamidu ( $6 \times 1000$  mg), kontynuowano GKS doustną oraz intensywną rehabilitację, uzyskując stopniową poprawę sprawności ruchowej. Obecnie chora przyjmuje prednizon doustnie w dawce 10/15 mg i 100 mg azatiopryny (od 2011 r.) oraz kontynuuje rehabilitację; porusza się za pomocą chodzika. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych miano przeciwciał ANA Hep-2 spadło do poziomu 1:80, poziom przeciwciał dsDNA oraz wartości C3 i C4 uległy normalizacji.

### Przypadek 2

U chorej Ł.W. w 42. r.ż. wystąpiły bóle i obrzęki stawów skokowych, stóp, nadgarstków z zaburzeniami czucia w zakresie kończyn dolnych, objawy suchości oczu

i jamy ustnej oraz zmiany krwotoczne wokół kostek o typie plamicy uniesionej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: podwyższone wartości OB (24 mm/godz, zakres normy 2–15 mm/godz.) przy prawidłowych wartościach CRP, niewielką hipergammaglobulinemię (22%, zakres normy 11,1–18,8%), obecność czynnika RF (175 IU/mL, zakres normy do 30 IU/mL), podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA Hep-2 1:320) oraz przeciwciał anti-SSA (180 U/mL, zakres normy do 20 U/mL). Nie stwierdzono natomiast obecności przeciwciał dsDNA, przeciw cytoplazmie granulocytów (ANCA) ani też krioglobulin. Test Schirmera potwierdził zespół suchego oka, zaś biopsja wargi dolnej wykazała 7 ognisk nacieku limfocytarnego. Wśród zgłaszanych przez chorą dolegliwości na plan pierwszy wysuwały się zaburzenia chodu oraz czucia w obrębie dystalnych odcinków kończyn dolnych. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład zginaczy grzbietowych stopy lewej, niedoczulicę podudzia lewego oraz obustronny brak odruchów skokowych, co wskazało na obustronne uszkodzenie nerwów strzałkowych, bardziej nasilone po stronie lewej, o typie wieloogniskowego zapalenia tych nerwów (*mononeuritis multiplex*). W wykonanym badaniu MRI kręgosłupa lędźwiowego nie stwierdzono odchyień od normy, a badanie przewodnictwa nerwowego potwierdziło rozpoznanie *mononeuritis multiplex*. U chorej rozpoznano pierwotny zespół Sjögrena wg kryteriów AECG. Chora spełniała następujące kryteria: suchość w obrębie jamy ustnej i oczu, obecność przeciwciał anti-SSA, obecność nacieków limfocytarnych w biopsji wargi z manifestacją pozagruczołową (obwodowy układ nerwowy, zapalenie naczyń). W leczeniu zastosowano: GKS, leki przeciwmalaryczne oraz kolejno metotreksat, azatioprynę oraz cyklofosfamid. W ciągu trwania choroby głównymi dolegliwościami pacjentki było utrudnione chodzenie oraz silne parestezje. Obecnie chora przyjmuje metyloprednizolon 12 mg/dobę, hydroksychlorochinę 200 mg/dobę. W badaniu neurologicznym utrzymują się cechy niedowładu wiotkiego obu kończyn dolnych, przeczulica i zaburzenia czucia.

### Przypadek 3

U 55-letniej pacjentki M.R., 3 lata wcześniej wystąpiły objawy infekcji układu oddechowego z towarzyszącą wysoką gorączką. Na podstawie badania radiologicznego klatki piersiowej rozpoznano wówczas zapalenie płuc i zastosowano antybiotykoterapię, po której ustąpiły ostre objawy kliniczne, nadal jednak utrzymywały się zmiany radiologiczne. W tym czasie pacjentka obserwowała u siebie postępujące osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku, narastające bóle stawów kończyn górnych z towarzyszącym obrzękiem, silne, piekące bóle i osłabienie siły mięśni podudzi. Ponadto występowały bardzo dokuczliwe parestezje wraz z bólami i obrzękiem obu stóp, które utrudniały poruszanie się. W badaniu neurologicznym stwierdzono obustronne osłabienie odruchów skokowych, upośledzenie czucia powierzchownego i czucia wibracji w obrębie stóp oraz cechy allodynii. Następnie dołączyła wysoka gorączka

oraz zmiany skórne okolicy kostek o charakterze plamicy uniesionej. W badaniach laboratoryjnych utrzymywały się wysokie wykładniki stanu zapalnego (OB > 150 mm/godz., zakres normy 2–15 mm/godz.; CRP 82 mg/L, zakres normy do 5 mg/L), a w badaniu ogólnym moczu białkomocz (dobowa utrata białka 2 g) i cechy aktywności osadu. Na podstawie obrazu klinicznego oraz obecności przeciwciał (pANCA 1:2560, przeciwciała przeciw MPO > 200 U/mL, zakres normy do 5 U/mL) rozpoznano mikroskopowe zapalenie naczyń, a w oparciu dodatkowo o badanie przewodnictwa nerwowego dystalną, czuciowo-ruchową

symetryczną polineuropatię w przebiegu choroby podstawowej. Zastosowano GKS (Fenicort 50 mg/d) oraz cyklofosamid w pulsach dożylnych (łącznie 7,6 g iv), uzyskując ustąpienie większości objawów klinicznych (zmian skórnych o charakterze plamicy uniesionej, czuciowej polineuropatii, dolegliwości stawowych, znaczne zmniejszenie białkomoczu), a także obniżenie poziomu immunologicznych wykładników aktywności choroby. W leczeniu podtrzymującym remisję zastosowano cyklosporynę i GKS.

W tabeli 1 przedstawiono objawy kliniczne oraz odchylenia w badaniu neurologicznym i badaniach dodatkowych

Tabela 1. Objawy kliniczne oraz odchylenia w badaniu neurologicznym i badaniach dodatkowych stwierdzone u pacjentek z zajęciem obwodowego układu nerwowego w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej

Table 1. Clinical symptoms and abnormalities in the neurologic and laboratory examinations found in female patients with involvement of the peripheral nervous system in systemic connective tissue diseases

Objawy kliniczne i badania dodatkowe Clinical symptoms and laboratory tests	Przypadek 1 Case 1	Przypadek 2 Case 2	Przypadek 3 Case 3
Choroba podstawowa Primary disease	toczeń rumieniowaty układowy systemic lupus erythematosus	pierwotny zespół Sjögrena primary Sjögren's syndrome	mikroskopowe zapalenie naczyń microscopic polyangiitis
Objawy kliniczne Clinical symptoms	– zaburzenia chodu – postępujące osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych i górnych – uczucie mrowienia i palenia w zakresie dystalnych odcinków kończyn – gait abnormalities – progressive loss of muscle strength in lower and upper extremities – tingling and burning sensation in distal parts of extremities	– zaburzenia chodu – zaburzenia czucia i przeczulica w obrębie dystalnych odcinków kończyn – gait abnormalities – dysesthesia and hyperesthesia in distal parts of extremities	– parestezje, przeczulica i bóle stóp powodujące znaczne trudności z chodzeniem – osłabienie siły mięśniowej podudzi – paresthesia, hyperesthesia, and pain of feet significantly interfering with walking – muscle weakness in shanks
Badanie neurologiczne Neurologic examination	– osłabienie odruchów głębokich w zakresie kończyn górnych – zniesienie ich w zakresie kończyn dolnych – osłabienie siły mięśni kończyn dolnych – parestezje w zakresie kończyn dolnych od poziomu pachwin – reduced deep reflexes in upper extremities – loss of reflexes in lower extremities, muscle weakness in lower extremities – paresthesia in lower extremities down from the groin	– niedowład prostowników grzbietowych stopy lewej – niedoczulica podudzia lewego – obustronny brak odruchów skokowych – obustronne uszkodzenie nn. strzałkowych – paresis of flexor muscles of left foot – hypesthesia of left shank – bilateral loss of Achilles tendon reflex – bilateral injury of peroneal nerves	– obustronne osłabienie odruchów skokowych – upośledzenie czucia powierzchownego i czucia wibracji w obrębie stóp – cechy allodynii w obrębie stóp – bilaterally reduced Achilles tendon reflex – reduced superficial and vibration sensibility in feet – allodynia in feet
Badanie przewodnictwa nerwowego Nerve conduction study	cechy polineuropatii mieszanej aksonalnej-demielinizacyjnej symptoms of mixed axonal-demyelinating polyneuropathy	cechy wieloogniskowej mononeuropatii symptoms of multifocal mononeuropathy	cechy dystalnej symetrycznej czuciowo-ruchowej polineuropatii symptoms of distal symmetric sensorimotor polyneuropathy
Badania laboratoryjne Laboratory tests	ANA Hep-2 1:1280 dsDNA 312 IU/mL C3 0,65 g/L C4 0,02 g/L	ANA Hep-2 1:320 dsDNA (–) anty-SSA 180 U/mL przeciwciała ANCA (–) RF 175 IU/mL OB 24 mm/h	przeciwciała ANCA 1:2560, przeciwciała p/MPO >200 U/mL OB > 150 mm/h

stwierdzone u pacjentek z zajęciem obwodowego układu nerwowego w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej.

## Dyskusja

Zajęcie obwodowego układu nerwowego w przebiegu tocznia układowego nie przekracza 5% przypadków, z czego najczęstszą postacią jest polineuropatia obwodowa (2–3%), rzadziej inne postacie: mononeuropatia (0,5–1%), ostra zapalna poliradikulopatia demienilizacyjna – zespół Guillaína–Barrégo (0,1%), miastenia gravis (0,1%) czy pleksopatia (0,1%) [2, 13]. Inne rzadkie postacie zajęcia obwodowego układu nerwowego to: dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego, neuropatia nerwów czaszkowych czy CIDP [8, 11, 14]. Ze względu na tak sporadyczne występowanie CIDP w przebiegu tocznia układowego dostępnych jest niewiele doniesień opisujących to zjawisko [11]. *Florica i wsp.* wśród pacjentów z toczniem układowym rozpoznali CIDP u 0,7% przypadków, a u *Vina i wsp.* ten odsetek był wielokrotnie niższy (0,006%) [7, 11]. Przypadek prezentowany w niniejszej pracy jest jedynym pozostającym w naszej obserwacji.

Objawy zajęcia układu nerwowego w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena (*primary Sjögren syndrome* – PSS) dotyczą 10–60% chorych [4]. W odróżnieniu od tocznia układowego, w PSS zajęcie obwodowego układu nerwowego jest częstsze niż ośrodkowego. Najczęściej spotyka się neuropatię czuciową (50–60%), a w szczególności neuropatię czuciową drobnych włókien (*small fiber sensory neuropathy*), neuropatię czuciowo-ruchową (6–68%) oraz ataksję czuciową (*sensory ataxic neuropathy*) [15]. Inne postaci obejmują wielogniskową mononeuropatię – *mononeuritis multiplex* (6–12%), poliradikulopatię (4–15%) oraz neuropatię czaszkową (17%) i autonomiczną (ok. 50%) [4].

Zajęcie obwodowego układu nerwowego stanowi także istotną część obrazu klinicznego chorób z układowym zapaleniem naczyń (*vasculitis*). W przebiegu tych chorób, w tym również mikroskopowego zapalenia naczyń (*microscopic polyangiitis* – MPA), do zajęcia obwodowego układu nerwowego dochodzi u 14–36% chorych [16], a wg innych autorów nawet u 55–79% [17, 18]. Najczęściej manifestują się one jako podostra, postępująca, asymetryczna, czuciowo-ruchowa polineuropatia lub wielogniskowa mononeuropatia (*mononeuritis multiplex*). Rzadziej przyjmują postać bolesnej mononeuropatii, czysto czuciowej neuropatii czy też neuropatii nerwów czaszkowych oraz autonomicznej [5]. W grupie 93 chorych z MPA w badaniu przeprowadzonym przez *Zhang i wsp.* zajęcie układu nerwowego występowało u 36,6% chorych [19], przy czym dominowało zajęcie jego obwodowej części, głównie pod postacią mononeuropatii wielogniskowej oraz dystalnej, symetrycznej polineuropatii. Z kolei w grupie 237 chorych z MPA obserwowanych w ramach badań Europejskiej Grupy ds. Układowych Zapaleń Naczyń (EUVAS) u 7% w okresie rozpoznania stwierdzano objawy neuropatii ruchowej lub czuciowo-ruchowej [20].

W omawianych przypadkach moment wystąpienia objawów neurologicznych był w różnej relacji czasowej w stosunku do pojawienia się typowej dla jednej z układowych chorób tkanki łącznej symptomatologii umożliwiającej ustalenie właściwego rozpoznania. W przypadku pacjentki z toczniem układowym objawy CIDP, podobnie jak w opracowaniach innych autorów, na wiele miesięcy wyprzedziły wystąpienie typowych dla tocznia symptomów i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, a co za tym idzie – moment jego rozpoznania [7, 21]. Odstęp czasowy między objawami neurologicznymi a objawami tocznia oraz momentem jego rozpoznania stanowi duży problem kliniczny również w innych postaciach tocznia przebiegających z zajęciem zarówno obwodowego, jak i centralnego układu nerwowego. W niektórych opracowaniach u większości (57–63%) pacjentów z zajęciem układu nerwowego pierwsze objawy neurologiczne stwierdzano przed rozpoznaniem choroby podstawowej [6, 22]. Również w przebiegu innych chorób układowych (pierwotny zespół Sjögrena, układowe zapalenia naczyń) objawy zajęcia obwodowego układu nerwowego mogą wyprzedzać ostateczne rozpoznanie u znacznego odsetka chorych, choć w prezentowanych przypadkach zespołu Sjögrena i MPA wystąpiły one równocześnie z pozostałymi objawami [4, 18].

Leczenie układowych chorób tkanki łącznej przebiegających z zajęciem obwodowego układu nerwowego obejmuje glikokortykosteroidoterapię, leki immunosupresyjne, w tym przede wszystkim cyklofosfamid, a także azatioprynę, metotreksat czy cyklosporynę, jak również w cięższych przypadkach klinicznych dożylny wlew immunoglobulin (IVIG), plazmaferezę czy rytuksymab [2, 4, 5, 10, 11, 12]. Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demienilizacyjnej obejmuje przede wszystkim GKS, wlewy immunoglobulin, zabiegi plazmaferezy, jak również stosowanie leków immunosupresyjnych (m.in. azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna) [12]. W opisanym w niniejszej pracy przypadku pacjentka nr 1 nie zareagowała poprawą kliniczną na stosowanie prednizonu i wlewy immunoglobulin. Dopiero skojarzone leczenie metyloprednizolonem i cyklofosfamidem, kontynuowane następnie za pomocą azatiopryny i niewielkich dawek prednizonu, pozwoliło na uzyskanie częściowej, trwałej remisji objawów. *Viny i wsp.* również obserwowali zróżnicowaną reakcję na standardowe leczenie (GKS, IVIG), wiążąc słabą odpowiedź na leczenie z m.in. mniej typowym obrazem klinicznym, a co za tym idzie zbyt późnym ustaleniem rozpoznania i rozpoczęciem leczenia [7].

Leczenie różnych postaci zmian obwodowego układu nerwowego u chorych z zespołem Sjögrena, jak wykazały prace z ośrodków francuskich i japońskich, zależy od patomechanizmu ich powstawania. Wykazano bowiem, że neuropatie, w których patologią wiodącą jest zapalenie naczyń, a zwłaszcza o podłożu martwiczego zapalenia naczyń, jak wielogniskowa mononeuropatia i niektóre postacie mieszanej czuciowo-ruchowej polineuropatii, lepiej odpowiadają na leczenie immunosupresyjne oraz rytuksymab niż neuropatie, w których przeważa mechanizm zapalno-

-immunologiczny [23]. W tych postaciach zespołów Sjögrena, które wiążą się z ganglionopatią wyrażającą się bolesną czuciową neuropatią lub mieszaną czuciowo-ruchową neuropatią bez cech martwiczej *vasculitis*, korzystne efekty obserwuje się przy zastosowaniu immunoglobulin [10].

Leczenie neuropatii w przebiegu zapaleń naczyń opiera się na stosowaniu glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu. Inne opcje terapeutyczne obejmują stosowanie azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetilu czy rytuksymabu. Istnieją ponadto doniesienia wskazujące na korzystny efekt terapeutyczny zastosowania IVIG, immunoabsorpcji oraz zabiegów plazmaferezy [5]. Efekty leczenia są różne. We wspomnianej grupie 237 chorych w badaniu przeprowadzonym przez *Suppiah i wsp.* wszyscy chorzy po leczeniu aktywnego zapalenia naczyń uzyskali remisję w ciągu 9 miesięcy, a 35% chorych nie miało żadnych objawów neuropatii obwodowej. Jednak w ciągu 5 lat obserwacji 15% chorych miało objawy przewlekłego uszkodzenia obwodowego układu nerwowego [20]. W omawianym przypadku mikroskopowego zapalenia naczyń objawy zajęcia obwodowego układu nerwowego (polineuropatia) ustąpiły po zastosowanym standardowym leczeniu (wlewy metyloprednizolonu i kilkumiesięczna terapia cyklofosfamidem), dotychczas nie nawracając (przy zastosowaniu cyklosporyny jako leczenia podtrzymującego).

## Podsumowanie

Do zajęcia obwodowego układu nerwowego dochodzi w przebiegu większości układowych chorób tkanki łącznej. Przypadki, w których objawy neurologiczne stanowią pierwszą, niejednokrotnie jedyną manifestację układowej choroby tkanki łącznej, należą do szczególnie trudnych wyzwań dla lekarza praktyka, wymagając wielopłaszczyznowego, zwykle długiego procesu diagnostyczno-leczniczego.

## Piśmiennictwo

- Spirin N.N., Bulanova V.A., Pizova N.V., Shilkina N.P.*: Peripheral nervous system lesion syndromes and the mechanisms of their formation in connective tissue diseases. *Neurosci Behav Physiol.* 2007, 37, 1, 1–6.
- Bertsias G.K., Ioannidis J.P., Aringer M., Bollen E., Bombardieri S., Bruce I.N. et al.*: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69, 12, 2074–2082.
- Rhannon J.J.*: Systemic lupus erythematosus involving the nervous system: presentation, pathogenesis, and management. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2008, 34, 3, 356–360.
- Chai J., Logigian E.L.*: Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2010, 23, 5, 509–513.
- Finsterer J.*: Systemic and non-systemic vasculitis affecting the peripheral nerves. *Acta Neurol Belg.* 2009, 109, 2, 100–113.
- Hawro T., Bogucki A., Sysa-Jędrzejowska A., Bogzczewicz J., Woźniacka A.*: Zaburzenia neurologiczne u chorujących na toczeń rumieniowaty układowy. *Pol Merkuriusz Lek.* 2009, 26, 151, 43–48.
- Vina E.R., Fang A.J., Wallace D.J., Weisman M.H.*: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum.* 2005, 35, 3, 175–184.
- Garcia-Cavazos R., Brey R.*: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. In: *Systemic lupus erythematosus*. Ed. R.G. Lahita. Elsevier, Philadelphia 2004, 757–781.
- Mellgren S.I., Göransson L.G., Omdal R.*: Primary Sjögren's syndrome associated neuropathy. *Can J Neurol Sci.* 2007, 34, 280–287.
- Rist S., Sellam J., Hachulla E., Sordet C., Puechal X., Hatron P.Y. et al.*: Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome: a national multicentric retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011, 63, 9, 1339–1344.
- Florica B., Aghdassi E., Su J., Gladman D.D., Urowitz M.B., Fortin P.R.*: Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2011, 41, 2, 203–211.
- Drac H.*: Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i jej odmiany. *Pol Prz Neurol.* 2009, 5, 2, 68–73.
- EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. <http://ard.bmj.com/content/suppl/2010/06/30/ard.2010.130476.DC1.html> (24.03.2012).
- Joseph F.G., Scolding N.J.*: Neurolupus. *Pract Neurol.* 2010, 10, 1, 4–15.
- Göransson L.G., Herigstad A., Tjensvoll A.B., Harboe E., Mellgren S.I., Omdal R.*: Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome. a population-based study. *Arch Neurol.* 2006, 63, 11, 1612–1615.
- Kaaroud H., Boubaker K., Beji S., Turki S., Neji S., Maiz H.B. et al.*: Microscopic polyangiitis: an unusual neurologic complication. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011, 22, 2, 331–334.
- Sassi S.B., Ghorbel I.B., Mizouni H., Houman M.H., Hentati F.*: Microscopic polyangiitis presenting with peripheral and central neurological manifestations. *Neurol Sci.* 2011, 32, 4, 727–729.
- Cattaneo L., Chierici E., Pavone L., Gasselli C., Manganelli P., Buzio C. et al.*: Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg–Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007, 78, 10, 1119–1123.
- Zhang W., Zhou G., Shi Q., Zhang X., Zeng X.F., Zhang F.C.*: Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2009, 27, 1 Suppl. 52, 65–69.
- Suppiah R., Hadden R.D., Batra R., Arden N.K., Collins M.P., Guillevin L. et al.*: Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011, 50, 2214–2222.
- Hantson P., Kevers L., Fabien N., Van Den Bergh P.*: Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cranial nerve involvement, dysautonomia, respiratory failure, and autoantibodies. *Muscle Nerve.* 2010, 41, 3, 423–426.
- Feinglass E.J., Arnett F.C., Dorsch C.A., Zizic T.M., Stevens M.B.*: Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore).* 1976, 55, 4, 323–339.
- Mekinian A., Ravaud P., Hatron P.Y., Larroche C., Leone J., Gombert B. et al.*: Efficacy of rituximab in primary Sjögren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71, 1, 84–87.



ZBIGNIEW ZDROJEWSKI

## NOWOCZESNE METODY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE NEFROPATII TOCZNIOWEJ

### MODERN METHODS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY OF LUPUS NEPHRITIS

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Zbigniew Zdrojewski*

#### Summary

Lupus nephritis (LN) is one of the most serious manifestations of systemic lupus erythematosus. Renal biopsy remains the gold standard for diagnosis of lupus nephritis. The wide spectrum of morphologic, immunohistological, and ultrastructural abnormalities reflects the clinical course, therapy planning, and prognosis as to renal function and patient survival. Conventional clinical parameters, such as creatinine clearance, proteinuria, urine sediment, anti-dsDNA antibodies, and complement levels are not sensitive or specific enough for monitoring disease activity. Thus, novel biomarkers are necessary which could be used for diagnosis, therapeutic monitoring, early detection of exacerbations, and prognosis.

This article reviews promising biomarkers, all of which await evaluation in clinical trials. Additionally, current therapeutic options in LN are discussed.

**Key words:** lupus nephritis – diagnosis – immunosuppression – biological therapy.

#### Streszczenie

Nefropatia toczniowa (NT) jest jedną z najcięższych manifestacji klinicznych tocznia rumieniowatego układowego. Biopsja nerki pozostaje nadal złotym standardem diagnostycznym tej choroby. Szerokie spektrum zmian morfologicznych, immunohistologicznych i ultrastrukturalnych ma swoje odbicie w przebiegu klinicznym, wyborze schematu terapeutycznego oraz rokowaniu co do funkcji nerek i przeżycia pacjenta. Konwencjonalne parametry kliniczne, takie jak: klirens kreatyniny, białkomocz, osad

moczu, przeciwciała przeciw dsDNA (a-dsDNA) i poziom komplementu, nie wykazują dostatecznej czułości oraz specyficzności w ocenie aktywności choroby. Dlatego też konieczne są nowe biomarkery mające zastosowanie w diagnostyce choroby, monitorowaniu leczenia, wczesnym wykrywaniu zaostrzeń i prognozowaniu.

W artykule dokonano przeglądu tych biomarkerów. Wszystkie one powinny być poddane ewaluacji w badaniach klinicznych. Oprócz tego omówiono obecne możliwości terapeutyczne NT.

**Hasła:** nefropatia toczniowa – diagnostyka – immunosupresja – leczenie biologiczne.

\*

Nefropatia toczniowa (NT) jest jedną z częstszych manifestacji klinicznych tocznia rumieniowatego układowego (TRU), która dotyczy ok. 60% pacjentów z tą chorobą [1]. Częstość występowania i przebieg TRU oraz NT są związane z płcią i rasą. Zdecydowanie częściej TRU występuje u kobiet, a przebieg i rokowanie są pomyślniejsze w rasie kaukaskiej aniżeli afroamerykańskiej czy karaibskiej.

Według kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (*American College of Rheumatology – ACR*) z 1997 r., NT jest rozpoznawana, jeśli występuje białkomocz 3+ w teście paskowym lub dobowa utrata białka z moczem jest > 0,5 g i/lub obecne są w osadzie moczu wałeczki. Aktywny osad moczu świadczy o proliferacyjnej NT. Często występuje również upośledzenie funkcji filtracyjnej wyrażone obniżonym klirensiem kreatyniny lub eGFR (*estimated glomerular filtration rate*).

Obraz kliniczny NT i jej przebieg są bardzo zróżnicowane – od postaci łagodnych z niewielkim białkomoczem

i zmianami w osadzie moczu (erytrocyturia, wałeczki) do szybko postępującej niewydolności nerek. Te rzadko występujące przypadki gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek obciążone są poważnym rokowaniem odnośnie powrotu funkcji nerek. Pierwszym objawem NT może być duży białkomocz z klinicznym obrazem zespołu nerczycowego (ZN). Często zespół ten rozwija się nagle, jako jeden z objawów bardzo aktywnej choroby układowej, nawet u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano NT. Niektórzy badacze uważają, że w momencie ustalenia rozpoznania choroby układowej już u ok. 50% chorych obserwuje się NT.

Nawet u 25% chorych z NT rozwija się w ciągu 10 lat krańcowa niewydolność nerek. U chorych z NT, u których pomimo leczenia utrzymuje się białkomocz  $> 1,0$  g na dobę, obserwuje się powolny postęp przewlekłej choroby nerek, co w końcu doprowadza do konieczności leczenia nerkozaścępczego. W tych przypadkach do obrazu morfologicznego nefropatii toczniowej mogą dołączyć inne zmiany związane z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym, przyjmowaniem leków nefrotoksycznych, cukrzycą czy też otyłością [1].

### Diagnostyka nefropatii toczniowej

Złotym standardem diagnostyki NT pozostaje nadal biopsja nerki. Zmiany morfologiczne stwierdzane w mikroskopie świetlnym, immunofluorescencyjnym i elektronowym dotyczą nie tylko kłębuszków nerkowych, ale również śródmiaższu i naczyń wewnątrznerkowych (glomerulopatia, zapalenie naczyń, mikroangiopatia zakrzepowa, cewkowo-śródmiaższowe toczniowe zapalenie nerek). W celu usystematyzowania zmian biopsyjnych, co w konsekwencji ma istotne znaczenie w wyborze terapii, wprowadzono w 1974 r. klasyfikację NT ustaloną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Na przestrzeni lat poddawano ją wielokrotnie modyfikacjom, ale ze względu na swoją prostotę nadal jest przez wielu stosowana.

Od 2003 r. obowiązuje klasyfikacja NT przyjęta przez Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne i Towarzystwo Patologów Nerkowych (*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* – ISN/RPS) [2]. Jest ona modyfikacją klasyfikacji WHO, lecz zdecydowanie bardziej szczegółową i dokładną (tab. 1). Nowością tej klasyfikacji jest to, że od klasy III do V szczegółowo opisane są zmiany aktywne i przewlekłe oraz ich występowanie segmentalne lub globalne. W klasie V wyróżniono czystą postać błoniastą oraz współwystępowanie zmian błoniastych, a także proliferacyjnych. Oprócz oceny patomorfologicznej biopsji nerki niezwykle ważne dla rozpoznania i oceny nefropatii toczniowej jest badanie immunofluorescencyjne. Stwierdzane są w nim wszystkie klasy immunoglobulin i składowe dopełniacza (*full house*), najczęściej IgG i C1q oraz C3 składowa dopełniacza. Badanie ultrastrukturalne ujawnia również wiele istotnych cech nefropatii toczniowej. W praktyce jednak wykonywane jest rzadko. Lokalizacja

gęstych depozytów jest typowa dla określonej klasy NT: podśródbłonkowa – klasa IV, podnabłonkowa – klasa V; lokalizacja mezangialna jest pomocna w odróżnieniu klasy V NT od idiopatycznej nefropatii błoniastej. Często obserwuje się współistnienie depozytów w różnych strukturach kłębuszka nerkowego [3]. Zapalenie cewkowo-śródmiaższowe w przebiegu nefropatii toczniowej występuje często, jest wskaźnikiem upośledzenia funkcji nerek, np. kwasicy cewkowej, i ma znaczenie prognostyczne. Naciek zapalny składa się głównie z limfocytów T (CD4+, CD8+), w mniejszym stopniu z limfocytów B (CD20+), które odgrywają ważną rolę w uszkodzeniu cewek.

Zmiany naczyniowe w biopsji nerek są często niezauważane przez patologów, a są ważne w postępowaniu terapeutycznym i decydują o rokowaniu. Mogą mieć charakter zapalny, obraz mikroangiopatii zakrzepowej, tzw. waskulopatii toczniowej lub niespecyficznych zmian sklerotycznych. W każdej klasie NT mogą współistnieć cechy zespołu antyfosfolipidowego, trudne do zróżnicowania z mikroangiopatią zakrzepową [3].

Przebieg kliniczny NT jest w dużym stopniu powiązany z morfologicznym obrazem zmian w biopsji nerki oraz klinicznymi objawami nefropatii, jakimi jest obecność białka i krwinek czerwonych w moczu. Erytrocyturia wynika z przerwania ciągłości ściany naczyniowej i wytworzenia w niej tzw. dziur. Prawdopodobnie dziury powstają w wyniku reakcji enzymów proteolitycznych uwalnianych przez komórki zapalne. Natomiast odkładanie się dużej ilości złogów kompleksów immunologicznych wzdłuż błony podstawnej kłębuszka, a w konsekwencji jej uszkodzenie, jest obok uszkodzenia podocyta jedną z przyczyn wystąpienia białkomoczu [4]. Pierwszym etapem rozwoju procesu zapalnego w mezangium jest odkładanie się w tym miejscu kompleksów immunologicznych, co powoduje migrację komórek zapalnych, które uwalniają różne cytokiny. Efektem tych procesów jest proliferacja komórek zapalnych i produkcja macierzy mezangialnej [5].

Jak na razie nie wydaje się, abyśmy potrafili postaciom morfologicznym przypisać konkretny obraz kliniczny NT. Zespół nerczycowy występuje w postaciach proliferacyjnych NT (klasa III, IV, Vc, Vd), jak i nieproliferacyjnych (klasa II, V) [6]. Chorzy z nefropatią proliferacyjną mają wysoki poziom przeciwciał a-dsDNA i obniżony poziom składowej dopełniacza C4. Izolowana hematuria występuje również w nieaktywnych formach NT. Subnerczycowy białkomocz może występować w różnych klasach NT, w tym w klasie VI. Przy obecności zmian morfologicznych klasy I i II wg ISN/RPS mogą nie występować zmiany w moczu. W części przypadków jedynie w klasie II może pojawić się niewielki białkomocz ( $< 1,0$  g/dobę) i/lub erytrocyturia ( $< 5$ – $10$  wpw) [6]. Biopsja nerki ma więc decydujące znaczenie w ustaleniu rozpoznania, w wyborze terapii oraz pomaga określić rokowanie chorych z NT.

Określono ponad 100 przeciwciał występujących w TRU [7]. Tylko niewiele z nich łączy się bezpośrednio ze strukturami kłębuszków nerkowych zanim pojawi się

Tabela 1. Klasyfikacja nefropatii toczniowej według International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) z 2003 r. [2]

Table 1. The International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 Classification of Lupus Nephritis [2]

Klasa I Class I	Minimalne zmiany mezangialne prawidłowe kłębuszki w LM mezangialne depozyty immunoglobulin w IF Minimal mesangial lupus nephritis normal glomeruli in LM mesangial immune deposits in IF
Klasa II Class II	Zmiany mezangialne proliferacyjne rozplem komórek mezangium różnego stopnia, przerost macierzy mezangium w LM, złogi immunoglobulin w mezangium podśródbłonkowe lub podnabłonkowe depozyty, obecne w IF lub EM, lecz bez w LM Mesangial proliferative lupus nephritis purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion in LM, with mesangial immune deposits, subendothelial or subepithelial deposits visible in IF or EM, but not in LM
Klasa III Class III	Zmiany ogniskowe aktywne (A) lub nieaktywne ogniskowe, segmentalne (S) lub globalne (G) wewnątrz- lub zewnątrzłośniczkowe KZN, zajmujące < 50% kłębuszków, typowe złogi podśródbłonkowe ogniskowo, z/bez zmianami w mezangium III (A): zmiany aktywne ogniskowe proliferacyjne III (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe (C) ogniskowe proliferacyjne i stwardniające Focal lupus nephritis active (A) or inactive focal, segmental (S) or global (G) endo- or extracapillary KZN involving < 50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations class III (A): active lesions focal proliferative lupus nephritis Class III (A/C): active and chronic (C) lesions focal proliferative and sclerosing lupus nephritis
Klasa IV Class IV	Zmiany aktywne lub nieaktywne rozlane segmentalne, globalne wewnątrz- lub zewnątrzłośniczkowe KZN, zajęte $\geq$ 50% kłębuszków Rozlane podśródbłonkowe złogi immunoglobulin Obecne lub nie zmiany w mezangium Segmentalne lub globalne (IV-S lub IV-G) IV-S (A): zmiany aktywne (rozlane segmentalne proliferacyjne LN) IV-G (A): zmiany aktywne (rozlane globalne proliferacyjne LN) IV-S (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe (rozlane segmentalne proliferacyjne i stwardniające LN) IV-G (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe (rozlane globalne proliferacyjne i stwardniające LN) IV-S (C): przewlekłe nieaktywne zmiany (rozlane segmentalne stwardniające LN) IV-G (C): przewlekłe zmiany nieaktywne (rozlane globalne stwardniające LN) Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary KZN involving $\geq$ 50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. Segmental (IV-S) or global (IV-G) class IV-S (A): active lesions (diffuse segmental proliferative LN) class IV-G (A): active lesions (diffuse global proliferative LN) class IV-S (A/C): active and chronic lesions (diffuse segmental proliferative and sclerosing LN) class IV-G (A/C): active and chronic lesions (diffuse global proliferative and sclerosing LN) class IV-S (C): chronic inactive lesions (diffuse segmental sclerosing LN) class IV-G (C): chronic inactive lesions (diffuse global sclerosing LN)
Klasa V Class V	Błoniaste KZN Globalne lub segmentalne podnabłonkowe złogi immunoglobulin lub podobnej morfologii zmiany w LM i IF, EM z/bez zmianami w mezangium Klasa V może występować w kombinacjach z III i IV W klasie V mogą występować zmiany zaawansowane, jak stwardnienie kłębuszków Membranous KZN Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae in LM and in EF or EM, with or without mesangial alterations Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV Class V may show advanced lesions like sclerosis of glomeruli
Klasa VI Class VI	Zaawansowane zmiany stwardnieniowe w kłębuszkach $\geq$ 90% kłębuszków globalnie stwardniałych, bez cech aktywności Advanced sclerosis of glomeruli $\geq$ 90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity

LM – mikroskop świetlny / light microscope; IF – mikroskop immunofluorescencyjny / immunofluorescence microscope; EM – mikroskop elektronowy / electron microscope; KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek / chronic glomerulonephritis; LN – nefropatia toczniowa / lupus nephritis

białkomocz. Przeciwciała przeciw kłębuszkom nerkowym interferują z metabolizmem komórek, penetrują żyjące komórki i wywołują proliferację komórek kłębuszka nerkowego. Dodatkowo działają nefrytogenicznie, powodując białkomocz. Należą do nich przeciwciała a-dsDNA, krzyżowo reagujące z białkami powierzchniowymi komórek mezangialnych – aktyną, aneksyną-2 oraz białkami macierzy – lamininą, fibronektyną i chromatyną. W konsekwencji przeciwciała poprzez komórki mezangialne inicjują NT [8, 9].

Głównym serologicznym markerem NT pozostają przeciwciała a-dsDNA (80% pacjentów z TRU) rozpoznające różne determinanty DNA i kłębuszkowe antygeny oraz przeciwciała przeciw nukleosomom. Nie bez znaczenia w rozwoju NT są również przeciwciała przeciw C1q (a-C1q) [10, 11] oraz przeciwciała przeciw rybosomalnemu białku P (anty-P) – nefropatia błoniasta [12]. Trwają dalsze poszukiwania biomarkerów, które byłyby pomocne nie tylko w rozpoznaniu NT, ale również w przewidywaniu zaostrzenia i w ocenie efektów leczenia.

Dotychczas powszechnie stosowane w diagnostyce NT markery, takie jak: białkomocz, erytrocyturia, wskaźnik poziomu białka do kreatyniny w moczu, klirens kreatyniny, przeciwciała a-dsDNA i poziom składowych dopełniacza, są w wysokim stopniu niewystarczające (czułość 49–79%, specyficzność 51–74%) [13]. Biopsja nerki, pozostająca złotym standardem diagnostycznym, jest metodą inwazyjną i nie zawsze możliwą do wykonania, a ponadto jest mało przydatna w monitorowaniu leczenia. Istnieje więc pilna potrzeba ustalenia wiarygodnych biomarkerów oznaczanych jakościowo i ilościowo w osoczu lub moczu. Zestawienie potencjalnych kandydatów przedstawiono w tabeli 2. Należy jednak pamiętać, że żaden z nich nie został poddany walidacji w badaniach na dużej grupie pacjentów z NT [14].

Kombinacja czterech markerów: przeciwciał a-C1q i a-dsDNA, a także C3 i C4 ma dużą negatywną wartość predykcyjną, co oznacza, że prawidłowe wartości tych

Tabela 2. Biomarkery nefropatii toczniowej wg Moka [14]

Table 2. Lupus nephritis biomarkers according to Mok [14]

<p>1. Biomarkery, które korelują z aktywnością NT (w badaniach prospektywnych) / Biomarkers correlating with activity of lupus nephritis (prospective studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) uMCP-1 – białko chemotaktyczne dla monocytów typu-1 w moczu / urine monocyte chemoattractant protein-1</li> <li>b) uNGAL – lipokalina neutrofilowa połączona z żelatyną w moczu / urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin</li> <li>c) TWEAK – TNF podobny induktor apoptozy / Tumor Necrosis Factor-Like Inducer of Apoptosis</li> <li>d) białka zawarte w moczu o masie 2,7–133 kD (transferyna, <math>\alpha</math>1-kwaśna glikoproteina, ceruloplazmina, lipokalinopodobna D-syntetaza prostaglandynowa, hepcydyna / urinary proteins with molecular weight of 2.7 – 133 kD (transferrin, <math>\alpha</math>1-acid glycoprotein, ceruloplasmin, lipocalin-like prostaglandin D-synthase, hepcidin)</li> <li>e) autoprzeciwciała / autoantibodies <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała a-C1q / anti-C1q antibodies</li> <li>• przeciwciała przeciwko nukleosomom / anti-nucleosome antibodies</li> <li>• przeciwciała przeciwko <math>\alpha</math>-aktynie (podocyty, komórki mezangialne) / anti-<math>\alpha</math>-actin antibodies (podocytes, mesangial cells)</li> </ul> </li> </ul>
<p>2. Biomarkery korelujące z aktywnością NT w badaniach przekrojowych / Biomarkers correlating with activity of lupus nephritis in screening tests</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) biomarkery stwierdzane w osoczu / biomarkers in plasma <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała przeciwko MAGE-B2 (<i>melanoma – associated antigen B2</i>) / MAGE-B2 antibody</li> <li>• przeciwciała przeciw CRP / anti-CRP antibodies</li> <li>• IL-12</li> <li>• przeciwciała antyendotelialne / antibodies against endothelial cells</li> <li>• inne (apo CIII, ICAM-1) / other (apoCIII, ICAM-1)</li> </ul> </li> <li>b) biomarkery stwierdzane w moczu / biomarkers in urine <ul style="list-style-type: none"> <li>• osteoprotegeryna / osteoprotegerin</li> <li>• ekspresja FOX P3 mRNA / expression of FOX P3 mRNA</li> <li>• endotelina-1 / endothelin-1</li> <li>• IL-12</li> <li>• inne (ICAM-1, P-selektyna, TGF<math>\beta</math>-1) / other (ICAM-1, P-selectin, TGF<math>\beta</math>-1)</li> </ul> </li> </ul>
<p>3. Biomarkery, które korelują z klasą histologiczną NT / Biomarkers correlating with LN histologic class</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <math>\uparrow</math> nitraty w osoczu – proliferacyjna NT / <math>\uparrow</math> nitrates in plasma – proliferative LN</li> <li>b) ekspresja MCP-1 w kłębuszkach nerkowych (klasa III, IV) / expression of MCP-1 in glomeruli (class III, IV)</li> <li>c) ekspresja <math>\beta</math>1 integryny na kom. T – aktywna rozlana postać NT proliferacyjnej / expression of <math>\beta</math>1-integrin on T cells – active diffuse LN</li> <li>d) przeciwciała przeciw rybosomalnemu białku P (anty-P) – klasa V / antibodies against ribosomal protein P</li> </ul>
<p>4. Biomarkery korelujące z niekorzystną prognozą w NT / Biomarkers correlating with poor prognosis in LN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) mEPCR (<i>membrane expression of endothelial protein C receptor</i>) w biopsji nerki / mEPCR (membrane expression of endothelial protein C receptor) in renal biopsy</li> <li>b) ekspresja VEGF (<i>vascular endothelial growth factor</i>) / expression of VEGF (vascular endothelial growth factor)</li> <li>c) ekspresja MCP-1 w kłębuszkach nerkowych / expression of MCP-1 in glomeruli</li> <li>d) inne (nitraty w osoczu, STAT-1 w biopsji nerki) / other (nitrates in plasma, STAT-1 in renal biopsy)</li> </ul>

4 testów wykluczają aktywną postać NT [10, 15]. Należy pamiętać, że składowa układu dopełniacza C1q odgrywa kluczową rolę w usuwaniu kompleksów immunologicznych i ciał apoptotycznych, w związku z tym jej niedobór jest czynnikiem ryzyka rozwoju kłębuszkowego zapalenia nerek. Tymczasem przeciwciała a-C1q są obecne u 20–44% chorych na TRU. Zaliczane są one obok MCP-1, NGAL i niektórych białek stwierdzanych w moczu do biomarkerów wyprzedzających zaostrenie choroby [13]. Umożliwiają więc włączenie wczesnego leczenia, co zdecydowanie poprawia prognozę.

Interesujące są również obserwacje dotyczące występowania przeciwciał anti-P. Sugeruje się istnienie reakcji przeciwciał anti-P z przeciwciałami a-dsDNA i endotelialnymi. Ponadto, przeciwciała anti-P mogą wywoływać indukcję odpowiedzi Th1 [12]. Ostatnie badania sugerują, że przeciwciała anti-P są markerem obecności czystej klasy V NT. Współistnienie przeciwciał a-dsDNA i anti-P zapowiada występowanie w klasie V NT zmian proliferacyjnych.

Należy przypuszczać, że w przyszłości, wykorzystując zalety proteomiki oraz spektroskopii NMR, będzie można określić klasę nefropatii toczniowej na podstawie białek i innych produktów zawartych w moczu [9, 16].

## Leczenie nefropatii toczniowej

Nefropatia toczniowa należy do umiarkowanych lub ciężkich postaci TRU. Dlatego też oprócz niespecyficznego postępowania terapeutycznego (tab. 3) wymaga najczęściej agresywnego leczenia indukcyjnego złożonego z glikokortykosteroidów (GKS) i leków immunosupresyjnych (cyklofosfamid – CYC, mykofenolanu mofetilu – MMF, inhibitorów kalcyneuryny, azatiopryny) [17]. Czasami stosowane jest również leczenie wspomagające: dożylne immunoglobuliny (0,4 g/kg/24 godz. przez kolejne 5 dni), immunoabsorpcja lub zabiegi plazmaferezy (np. w zespole płucno-nerkowym, katastroficznym zespole antyfosfolipidowym) [18].

Tabela 3. Niespecyficzne leczenie nefropatii toczniowej

Table 3. Non-specific management of lupus nephritis

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hydrochlorochina / Hydrochloroquine</li> <li>2. Kontrola ciśnienia tętniczego / Monitoring of arterial blood pressure</li> <li>3. Nefroprotekcja / Nephroprotection <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACEi/ARB/antagoniści aldosteronu<br/>ACEi/ARB/aldosterone antagonists</li> <li>• ograniczenie sodu i białka w diecie<br/>low-sodium, low-protein diet</li> <li>• leczenie hiperlipidemii / management of hyperlipidemia</li> <li>• należna masa ciała / weight control</li> <li>• korekcja zaburzeń metabolicznych (kwasica, kwas moczowy)<br/>correction of metabolic disorders (acidosis, uric acid)</li> </ul> </li> </ol> |
|--|

Zarówno amerykańskie, jak i europejskie towarzystwa naukowe wydały zalecenia dotyczące leczenia NT [19]. Ogólny schemat leczenia, obejmujący indukcję remisji (3–6 miesięcy) i leczenie podtrzymujące (2–3 lata), nie

wykazuje różnic w zaleceniach tych towarzystw. Różnice dotyczą dawkowania leków immunosupresyjnych oraz odpowiedzi terapeutycznej na zastosowanie leczenia [20]. Zasadnicze postępowanie w poszczególnych klasach NT zamieszczono w tabeli 4.

W klasie I i II NT leczenie GKS i lekami immunosupresyjnymi (IMS) jest zalecane tylko ze wskazań pozanerkowych. Jeśli białkomocz jest > 3 g/dobę, wówczas sugeruje się podawanie GKS lub inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), tak jak w innych minimalnych zmianach lub FSGS, bowiem podocytopatie charakteryzujące się uszkodzeniem wyrostków stopowatych komórek nabłonkowych kłębuszka nerkowego (bez uszkodzenia pętli kłębuszka i depozytów kompleksów immunologicznych) są częste w NT.

Klasa III i IV NT (proliferacyjna NT) wymaga leczenia indukcyjnego składającego się z metyloprednizolonu (MP) i dożylnego CYC; wg schematu NIH (*National Institute of Health*) lub ELNT – *Euro-Lupus Nephritis Trial* (9 g vs 3 g CYC) [21, 22]. W badaniu ELNT podczas 10-letniej obserwacji nie wykazano różnic odnośnie prawdopodobieństwa zgonu, schyłkowej niewydolności nerek, podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy między grupą, która otrzymała 3,0 g vs 9,0 g CYC i.v. [23]. Schemat Euro-Lupus zalecany jest dla rasy kaukaskiej z umiarkowanym przebiegiem choroby. Nigdy nie był testowany u rasy czarnej, u której NT ma ciężki przebieg. W umiarkowanej postaci NT można w indukcji użyć MMF [24, 25], który jest równie skuteczny, lecz bezpieczniejszy w leczeniu indukcyjnym proliferacyjnej NT. Wybór terapii inicjującej w proliferacyjnej NT powinien być dokonany w oparciu o przebieg kliniczny choroby, obraz histopatologiczny biopsji nerki oraz powinien uwzględniać predyspozycje rasowe i genetyczne [26]. Terapia MP oraz dożylnym CYC jest bardzo skuteczna, jednakże obciążona największą toksycznością. Stąd też, jak wskazuje badanie ELNT, zalecana dawka sumaryczna CYC dla rasy kaukaskiej, w postaciach NT o umiarkowanym przebiegu wynosi 3 g. Z doświadczenia autora wynika jednak, że może być w niektórych przypadkach niewystarczająca [25]. Konieczna jest więc dokładna ocena odpowiedzi terapeutycznej po 3 miesiącach leczenia. Zgodnie z zaleceniami EULAR-u jest to podstawowa terapia w ciężkich postaciach NT. Zapewnia ona najmniejszy procent niepowodzeń terapii [27].

Mykofenolan mofetilu powinien być stosowany w niektórych grupach pacjentów. Redukuje on ryzyko niewydolności terapii oraz złożonego punktu końcowego (zgon lub krańcowa niewydolność nerek). Wykorzystywany jest w intensyfikacji leczenia indukcyjnego, jeśli w ciągu 3–6 miesięcy nie doszło do obniżenia kreatyniny i redukcji białkomoczu. Ze względu na niższą toksyczność w porównaniu z CYC (niepłodność, leukopenia, infekcje) powinien być stosowany u młodych kobiet z umiarkowaną postacią NT [26]. Pomimo że wyniki randomizowanego, wielośrodkowego, multikontynentalnego badania *Aspreva Lupus Management Study* (ALMS) nie wykazały przewagi MMF nad CYC

Tabela 4. Postępowanie terapeutyczne w nefropatii toczniowej

Table 4. Management of lupus nephritis

Klasa Class	Indukcja remisji Induction of remission	Podtrzymywanie remisji Maintenance of remission	Leki II rzutu Second-line drugs
I/II	GKS i leki immunosupresyjne tylko ze wskazań pozanerkowych. Białkomocz > 3 g – GKS i CsA/TAC ± leki przeciwmalaryczne GKS and immunosuppressants for extrarenal indications only. Proteinuria > 3g – GKS and CsA/TAC ± antimalarials	prednizon do 5–10 mg/dobę ± leki przeciwmalaryczne prednisone up to 5–10 mg/day ± antimalarials	AZA 1,5–2,5 mg/kg/dobę AZA 1.5–2.5 mg/kg/day
III/IV	wg Euro-Lupus Nephritis Trial MP i.v. 3 × 750 mg → prednizon + CYC i.v. 6 × 0,5 g co 2 tygodnie lub CYC p.o. 2 mg/kg/24 h, 6–9 miesięcy lub wg National Institute of Health prednizon 0,5 mg/kg/24 h, 4 tygodnie CYC i.v. 6 × 750 mg/m <sup>2</sup> /m-c, 6 miesięcy lub MMF 2–3 g/dobę  Euro-Lupus Nephritis Trial MP i.v. 3 × 750 mg → prednisone + CYC i.v. 6 × 0.5 g every 2 weeks or CYC orally 2 mg/kg/24 h, 6–9 mo. or National Institute of Health Prednisone 0.5 mg/kg/24 h, 4 weeks CYC i.v. 6 × 750 mg/m <sup>2</sup> /mo, 6 mo. or MMF 2–3 g/24 h	AZA 2 mg/kg/24 h przez 27 tygodni + prednizon  CYC 750 mg/m <sup>2</sup> /3 miesiące przez 2 lata + prednizon 0,25 mg/kg/co II tydzień MMF 1–2 g/dobę + prednizon < 10 mg/24 h  AZA 2 mg/kg/24 h for 27 weeks + prednisone  CYC 750 mg/m <sup>2</sup> /3 mo. for 2 years + prednisone 0.25 mg/kg every 2 weeks MMF 1–2 g/24 h + prednisone < 10 mg/24 h	indukcja MMF 3 g/dobę RTX 1,15 doba, 1,0 g  remisja MMF 1–3 g/dobę CsA 2–3 mg/dobę  induction MMF 3 g/24 h RTX 1.15 day, 1.0 g  remission MMF 1–3 g/24 h CsA 2–3 mg/24 h
V	Białkomocz < 3,5 g/dobę leki przeciwmalaryczne, immunosupresja ze wskazań poza nerkowych, nefroprotekcja Białkomocz > 3,5 g/dobę GKS + MMF lub AZA lub GKS + CYC lub CsA Proteinuria < 3.5 g/day antimalarials, immunosuppression for extrarenal indications only, nephroprotection Proteinuria > 3.5 g/day GKS + MMF or AZA or GKS + CYC or CsA	leki przeciwmalaryczne  leki przeciwmalaryczne GKS redukcja w ciągu 3–4 miesięcy  antimalarials  antimalarials GKS reduced over 3–4 mo.	CsA/TAC CYC  CsA CYC MMF
VI	GKS i leki immunosupresyjne tylko ze wskazań pozanerkowych / GKS and immunosuppressants for extrarenal indications only	zasady jak w PChN o innej etiologii / same principles as in chronic renal disease of other etiology	

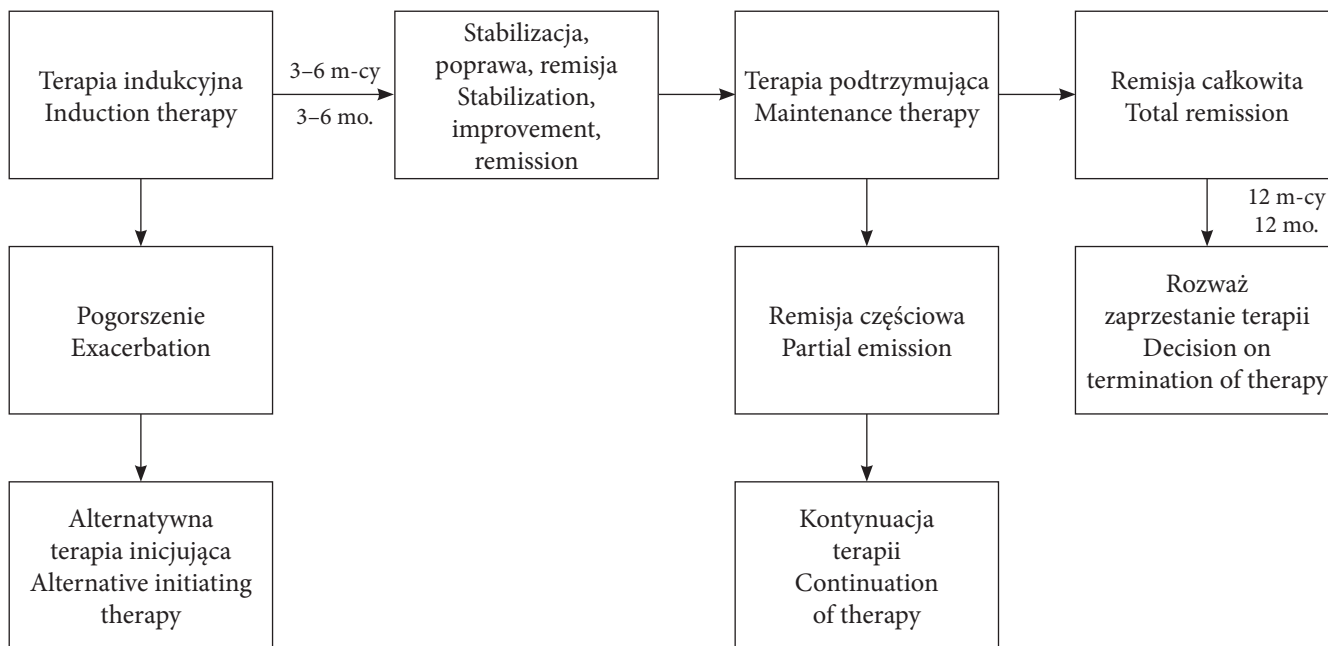
GKS – glikokortykosteroidy / glucocorticosteroids; MP – metyprednizonol / methylprednisolone; CYC – cyklofosfamid / cyclophosphamide; MMF – mykofenolan mofetilu / mycophenolate mofetil; CsA – cyklosporyna A / cyclosporine A; TAC – takrolimus / tacrolimus; AZA – azatiopryna / azathioprine

w leczeniu indukcyjnym NT, to bardzo interesująca jest zależność między wynikami terapii a rasą oraz regionem świata [27].

Jeśli pomimo leczenia indukcyjnego obserwuje się po 3–6 miesiącach pogorszenie funkcji nerek (wzrost stężenia kreatyniny w surowicy) i/lub zwiększenie białkomoczu (oporna NT), wówczas wskazane jest wykonanie ponownej biopsji nerki. Obecność zmian aktywnych w biopsji obliguje

do zastosowania alternatywnego schematu leczenia: MMF lub rituksymab (RTX) [28]. Brak odpowiedzi na jeden schemat lub więcej upoważnia do zastosowania skojarzonego leczenia (GKS, immunoglobuliny i.v., CsA lub TAC, RTX). Strategię leczenia proliferacyjnej NT podano na rycinie 1.

W leczeniu podtrzymującym trwającym 2–3 lata stosuje się: wg NIH CYC i.v. co 3 miesiące z prednizonem (10 mg/dobę), wg Euro-Lupus AZA z prednizonem lub



Ryc. 1. Strategia leczenia proliferacyjnej nefropatii toczniowej

Fig. 1. Treatment strategy in proliferative lupus nephritis

zamiennie MMF, CsA [19]. Dotychczasowe badania MAIN-TAIN i ALMS nie rozstrzygnęły, który lek jest korzystniejszy w leczeniu podtrzymującym (AZA vs MMF). Należy jednak pamiętać, że założenia i przebieg tych badań są nieporównywalne. W badaniu MAINTAIN [29] indukcję terapii chorych rasy kaukaskiej z NT (klasa III–IV) prowadzono według schematu Euro-Lupus, a następnie niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne, w leczeniu podtrzymującym stosowano AZA lub MMF. Oceniano pierwotny punkt końcowy: czas do zaostrezenia NT, nie stwierdzając istotnych różnic pomiędzy grupami. W badaniu ALMS Maintenance [30] po uzyskaniu remisji po stosowaniu MMF ( $2 \times 1,5$  g/dobę) lub CYC ( $0,5$ – $1,0$  g/m<sup>2</sup>/miesiąc) przez 24 tygodni randomizowano chorych do leczenia podtrzymującego trwającego 36 miesięcy, MMF ( $2 \times 1,0$ /dobę) lub AZA ( $2$  mg/kg/dobę). W tej zróżnicowanej etnicznie i rasowo grupie chorych czas do niepowodzenia terapeutycznego był znacznie korzystniejszy w grupie MMF vs AZA ( $p < 0,003$ ). Oznacza to, że w badaniu ALMS nawroty NT po zastosowaniu MMF występowały znacznie rzadziej ( $40,7\%$  vs  $59,5\%$ ), a złożony punkt końcowy był korzystniejszy.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań sugeruje się, że po całkowitej remisji leczenie podtrzymujące powinno trwać 12 miesięcy, a następnie należy stopniowo odstawiać terapię. Jeśli podczas redukcji terapii dochodzi do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, należy wrócić do dawek leków immunosupresyjnych, które kontrolowały chorobę. Brak remisji po 12 miesiącach terapii podtrzymującej jest wskaźnikiem do powtórnej biopsji nerki przed zmianą terapii. W 7 randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych średni czas terapii wyniósł 3,5 roku.

W klasie V NT proponuje się postępowanie w zależności od wielkości białkomoczu. Jeśli białkomocz jest subnefrotyczny, a funkcja nerek stabilna, zaleca się leki przeciwmalaryczne, nefroprotekcję i immunosupresję z przyczyn pozanerkowych. Jeśli występuje ZN, wówczas należy stosować intensywniejszą immunosupresję (GKS + MMF vs AZA vs CsA vs CYC) [31]. Istnieje szereg przesłanek, aby stosować intensywne leczenie w błoniastej NT:

- u 20% pacjentów w tej klasie NT rozwija się przewlekła choroba nerek,
- po 7–10 latach u 8–12% chorych rozwija się krańcowa choroba nerek,
- nie obserwuje się często spontanicznej remisji dużego stopnia białkomoczu, tak jak w pierwotnej nefropatii błoniastej, w związku z tym prowadzi on do powikłań zakrzepowo-zatorowych i przyspieszonego rozwoju miażdżycy [32].

W przypadku współwystępowania zmian błoniastych i proliferacyjnych obowiązuje leczenie takie jak w klasie III/IV NT.

U 40% pacjentów z całkowitą remisją w ciągu 41 miesięcy i 63% z częściową remisją NT w ciągu 11 miesięcy dochodzi do nawrotu choroby. Należy wówczas zastosować, po ewentualnej biopsji nerki, inny schemat leczenia (bez CYC i.v.). W sposób szczególny należy przystąpić do wykluczenia zespołu antyfosfolipidowego (APS), który występuje u 30% chorych na TRU. Wśród nich u 72–95% występują przeciwciała przeciwkardiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – aCL), a u 30–52% antykoagulant toczniowy, jednakże jest aż 15% seronegatywnych zespołów (tzw. przeciwciała antyfosfolipidowe niewykrywalne rutynowymi metodami). Tymczasem APS dotyczący nerek ma różne manifestacje

kliniczne i często prowadzi do przewlekłej choroby nerek (PChN) lub krańcowej choroby nerek. Należy pamiętać, że w każdym przypadku APS obowiązuje leczenie przeciwkrzepliwe (INR 2-3).

W opornej NT (pogarszająca się funkcja nerek, brak redukcji białkomoczu pomimo stosowania jednego ze schematów indukcyjnych) należy rozważyć ponowną biopsję dla oceny zmian aktywnych i przewlekłych oraz stosować terapię złożoną (immunoglobuliny dożylnie/plazmafereza, MMF, CsA/takrolimus, GKS) [33]. Coraz większe zastosowanie zyskuje RTX lub inne leki biologiczne. Trwające od 2002 r. próby kliniczne z zastosowaniem RTX w leczeniu NT wskazują, że przeciwciała to powinno być stosowane jedynie w ciężkich, opornych na leczenie postaciach choroby [34].

### Leczenie biologiczne nefropatii toczniowej

Przez ostatnie 50 lat leczenie TRU i NT polegało na supresji odpowiedzi autoimmunologicznej oraz systemowej kontroli procesu zapalnego. Coraz lepsze poznanie procesów autoimmunologicznych biorących udział w rozwoju NT (odpowiedź komórek kłębuszka nerkowego i komórek napływowych) pozwala w XXI w. zaplanować leczenie tej choroby skierowane na komórki docelowe [35].

Centralną rolę w patogenezie TRU odgrywają limfocyty B. Oprócz sekrecji autoprzeciwciał komórki B mogą „wychwytywać” autoantygены (receptory na komórki B) i prezentować je limfocytom T oraz uczestniczyć w odpowiedzi zapalnej (cytokiny) [36]. Nowoczesna terapia skierowana przeciwko limfocytom B obejmuje przeciwciała przeciwko komórkom B, blokadę kostymulacji czynników aktywujących limfocyty B i hamowanie cytokin wpływających na komórki B [37]. Czynniki docelowo wpływające na komórki B to przeciwciała anty-CD20 (rituksymab, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab), przeciwciała anty-CD22 (epratuzumab), anty-BAFF (*anti-B-cell-lymphocyte activating factor*) i anty-APRIL (*a proliferation-inducing ligand*) – atacicept oraz anty-BAFF – belimumab.

Rituksymab jest chimerycznym przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi CD20 na komórce B. Lek został zarejestrowany do leczenia chłoniaków z komórek B. Stosowany jest również w chorobach autoimmunologicznych, w tym w TRU, a w szczególności, pomimo braku rejestracji, w ciężkich i opornych postaciach NT.

Badania niekontrolowane i obserwacyjne fazy I i II doniosły o korzystnych efektach stosowania RTX w ciężkich i opornych postaciach NT [38]. Lek podawano w dwójki sposób 375 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo przez 4 tygodnie lub w dwóch dawkach po 1000 mg w odstępie 15 dni. Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie GKS i CYC i.v. lub MMF. Uzyskiwano pozytywną odpowiedź na leczenie od 70% do 90% (remisja całkowita lub częściowa) [34]. Najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskiwano w klasie III NT i V, gorszą w klasie IV. Głównymi czynnikami związanymi

z brakiem odpowiedzi były: młody wiek, rasa czarna, brak deplecji komórek CD19+.

W jedynym randomizowanym, kontrolowanym badaniu (LUNAR), w którym stosowano w III i IV klasie NT, RTX (1000 mg; dni 1., 15., 168., 182.) vs placebo (obok standardowej terapii MMF + GKS), nie osiągnięto znamiennych klinicznych różnic w przebiegu NT pomiędzy porównywanymi grupami. Wykazano jednak, że RTX znamienne statystycznie obniża w 52. tygodniu poziom przeciwciał a-dsDNA i podwyższa stężenie C3 w porównaniu z placebo [39].

Również w innym kontrolowanym badaniu (EXPLORER), które dotyczyło średnich i ciężkich postaci TRU bez zajęcia nerek, otrzymujących RTX (1000 mg; dni 1., 15., 168., 182.) oraz GKS vs GKS i placebo, nie wykazano korzystnych efektów w odpowiedzi klinicznej ocenianej skalą BILAG przez 52 tygodnie obserwacji [40]. Analiza *post hoc* wykazała, że RTX zmniejsza aktywność choroby i występowanie ciężkich zaostrzeń w porównaniu z placebo [41].

*Turne-Stokes i wsp.* na podstawie jednośrodkowego, obserwacyjnego badania donosili o korzystnej terapii skojarzonej (RTX 1000 mg, CYC 750 mg i GKS) podawanej w cyklach pod kontrolą liczby komórek CD19+ ( $< 0,005 \times 10^9/L$ ) [42], natomiast *Roccatello i wsp.* opisali wyniki intensywnego, krótkiego leczenia chorych na TRU z zajęciem nerek, bez terapii podtrzymującej. Skojarzone podanie RTX w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w dniach 2., 8., 15., 22. i po 3 miesiącach, CYC w dawce 750 mg i.v. w dniach 4., 17. oraz MP 3  $\times$  15 mg/kg 1., 4., 8. dnia, a następnie prednizonu w zmniejszających dawkach do 10 mg/dobę spowodowało obniżenie białkomoczu  $< 0,5$  g/dobę, normalizację kreatyniny, obniżenie aktywności klinicznej TRU (SLEDAI  $< 4$ ) w 12. miesiącu od początku skojarzonej terapii [43].

Podsumowując, należy stwierdzić, że RTX jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem, który powinien być stosowany w opornych postaciach NT, gdy brak jest odpowiedzi na CYC lub MMF. Korzyści z terapii RTX mogą odnieść również chorzy na TRU z cytopeniami, zależni od dużych dawek GKS. Jednakże szersze zastosowanie tego leku, ze względu na częste powikłania infekcyjne, jest nadal kontrowersyjne.

Jedynym lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia chorych na TRU jest belimumab. Lek ten jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem przeciwko stymulatorowi limfocytów B (*B lymphocyte stimulator* – BlyS). Podawane w dawce 10 mg/kg m.c., dnia 0, 14., 28., a następnie co 4 tygodnie, łącznie z terapią podstawową, zmniejsza częstość ciężkich zaostrzeń TRU, obniża poziom przeciwciał a-dsDNA, podwyższa stężenie składowych dopełniacza C3, C4. Niestety z badania III fazy, na podstawie którego lek został zarejestrowany, wykluczono pacjentów z zajęciem nerek [44]. Podobnie chorzy z NT wykluczeni są z toczącego się badania z zastosowaniem ataciceptu. W związku z powyższym chorzy z NT, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszego rzutu (CYC lub MMF), powinni otrzymać terapię skojarzoną (CsA/TAC, MMF, GKS) lub RTX. W sposób szczególny dotyczy to innych grup etnicznych niż europejczy.



Bardzo zróżnicowany przebieg NT wymaga szybkiej i dokładnej diagnostyki. Objawy kliniczne, badania laboratoryjne, wreszcie biopsja nerki nie spełniają warunków nowoczesnej diagnostyki. Stąd też trwają poszukiwania nowych biomarkerów określających i monitorujących przebieg choroby. Leczenie NT powinno być wdrożone wcześniej i powinno być dostosowane do aktywności choroby. Do tej pory oparte ono było o leki przeciwzapalne i immunosupresyjne. W XXI w. musi ono być precyzyjnie skierowane na zaburzone patomechanizmy, w tym na odpowiedź kłębuszka nerkowego. Wykorzystując system immunoliposomalny, lek może być dostarczony bezpośrednio do kłębuszka nerkowego [35].

## Piśmiennictwo

- Appel G.B., Radhakrishnan J., D'Agati V.: Systemic lupus erythematosus. In: *The Kidney*. Ed. B.M. Brenner. W.B. Saunders, Philadelphia 2000, 1350–1365.
- Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., Seshan S.V., Alpers C.E., Appel G.B. et al.: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. *Kidney Int.* 2004, 65, 521–530.
- Giannakakis K., Faraggiana T.: Histopathology of lupus nephritis. *Clinic Rev Allergy Immunol.* 2011, 40, 170–180.
- Hili G.S., Delahousse M., Nochy D., Mandet C., Bariety J.: Proteinuria and tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2001, 60, 1893–1903.
- Schwartz M.M., Korbet S.M., Katz R.S., Lewis E.J.: Evidence of concurrent immunopathological mechanisms determining the pathology of severe lupus nephritis. *Lupus.* 2009, 18, 149–158.
- Hsieh Y.P., Wen Y.K., Chen M.L.: The value of early renal biopsy in systemic lupus erythematosus patients presenting with renal involvement. *Clin Nephrol.* 2012, 77, 18–24.
- Hanrotel-Saliou C., Segalen I., Le Meur Y., Youinou P., Renaudineau Y.: Glomerular antibodies in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011, 40, 151–158.
- Seret G., Le Meur Y., Renaudineau Y., Youinou P.: Mesangial cell-specific antibodies are central to the pathogenesis of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol.* 2012, ID 579670, doi: 10.1155/2012/579670.
- Hedberg A., Mortensen E.S., Rekvig O.P.: Chromatin as a target antigen in human and murine lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2011, 13, 214–222.
- Smykał-Jankowiak K., Niemir Z.I., Polcyn-Adamczak M.: Do circulating antibodies against C1q reflect the activity of lupus nephritis. *Pol Arch Med Wewn.* 2011, 121, 287–295.
- Katsumata Y., Miyake K., Kawaguchi Y., Okamoto Y., Kawamoto M., Gono T. et al.: Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis. *Arthritis Rheum.* 2011, 63, 2436–2444.
- Hirobata S.: Anti-ribosomal P antibodies and lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2011, 15, 471–477.
- Rovin B.H., Zhang X.: Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009, 4, 1858–1865.
- Mok Ch.Ch.: Biomarkers for lupus nephritis: A critical appraisal. *J Biomed Biotech.* 2010, doi: 10.1155/2010/638413.
- Batal I., Liang K., Bastacky S., Kiss L.P., McHale T., Wilson N.L. et al.: Prospective assessment of C4d deposits on circulating cells and renal tissues in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus.* 2012, 2, 13–26.
- Sargsyan S.A., Serkova N.J., Renner B., Hasebrook K.M., Larsen B., Stoldt R. et al.: Detection of glomerular complement C3 fragments by magnetic resonance imaging in murine lupus nephritis. *Kidney Int.* 2012, 81, 152–159.
- Czekalski S.: First choice treatment in lupus nephropathy: which drugs, when, how long? *Nefrol Dial Pol.* 2008, 12, 203–205.
- Stummvoll G.H., Schmaldienst S., Smolen J.S., Derfler K., Biesenbach P.: Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2011, 30, 1–9.
- Bertias G., Aloannidis J.P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C. et al.: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008, 67, 195–205.
- Koo H.S., Kim Y.C., Lee S.W., Kim D.K., Oh K.-H., Kim Y.S.: The effect of cyclophosphamide and mycophenolate on end-stage renal disease and death of lupus nephritis. *Lupus.* 2011, 20, 1442–1449.
- Houssiau F., Vasconcelos C., D'Cruz D., Sabastiani G.D., Garrido E., Danieli M.G. et al.: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002, 46, 2121–2131.
- Houssiau F., Vasconcelos C., D'Cruz D., Sabastiani G.D., Garrido E., Danieli M.G. et al.: Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 3934–3940.
- Houssiau F., Vasconcelos C., D'Cruz D., Sabastiani G.D., Garrido E., Danieli M.G. et al.: The 10-years follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum.* 2010, 69, 61–64.
- Dall'Era M., Stone D., Levesqu'e V., Cisternas M., Wofsy D.: Identification biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res.* 2011, 63, 351–357.
- Bullo B., Rutkowski B., Zdrojewski Z., Wielgosz A., Bąkowska A., Jaśkiewicz K.: Wieloletnia obserwacja kliniczna chorych z aktywną nefropatią toczniową i zespołem nerzycowym leczonych dożylnymi pulsami cyklofosfamidu – doświadczenia jednego ośrodka. *Nefrol Dial Pol.* [in press].
- Mak A., Cheak A., Tan J., Su H.C., Ho R., Lau C.S.: Mycophenolate mofetil is as efficacious, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology.* 2009, 48, 944–952.
- Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A., Ginzler E.M., Isenberg D., Jayne D. et al.: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009, 20, 1103–1112.
- Pons-Estel G.J., Serrano R., Plasin M.A., Espinosa G., Cervera R.: Epidemiology and management of refractory lupus nephritis. *Autoimmun Rev.* 2011, 10, 655–663.
- Houssiau F.A., D'Cruz D., Sangle S., Remy P., Vasconcelos C., Petrovic R. et al.: Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum.* 2010, 69, 2083–2089.
- Dooley A.M., Jayne D., Ginzler E.M., Isenberg D., Olsen N., Wofsy D.: Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011, 365, 1886–1895.
- Austin H.A., Illei G.G., Braun M.J., Balow J.E.: Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009, 20, 901–911.
- Swan J.T., Riche K.D., Majithia V.: Systemic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus therapy. *J Investig Med.* 2011, 59, 246–258.
- Chen W., Tang X., Liu Q., Chen W., Fu P., Liu F. et al.: Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2001, 57, 235–244.
- Ramos-Casals M., Diaz-Lagares C., Soto-Cardenas M.-J., Brito-Zeron P., Cuadrado M.-J., Sanna G. et al.: Rituximab therapy in lupus nephritis: clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011, 40, 159–169.
- Bagavant H., Kalantarina K., Scindia Y., Desmukh U.: Novel therapeutic approaches to lupus glomerulonephritis: translating animal models to clinical practice. *Am J Kidney Dis.* 2011, 57, 498–507.

36. *Espelli M., Bokers S., Giannico G., Bardsley V., Fogo A.B., Smith K.G.C.:* Local renal autoantibody production in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2011, 22, 296–305.
37. *Yildirim-Toruner C., Diamond B.:* Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin Immunol.* 2011, 127, 303–312.
38. *Murray E., Perry M.:* Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2010, 29, 707–716.
39. *Furie R., Rovin B., Appel G., Kamen D.L., Fervenza F.C., Spindler F.:* Effect of rituximab (RTX) on anti-dsDNA and C3 level and relationship to response: result from LUNAR Trial. *Ann Rheum.* 2009, 60, Suppl. 10, 271.
40. *Merill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.M. et al.:* Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010, 62, 222–233.
41. *Merill J.T., Buyon J.P., Furie R.A., Latinis K.M., Gordon C., Hsieh H.-J.:* Assessment of flare in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus.* 2011, 20, 709–716.
42. *Turner-Stokes T., Lu T.Y., Ehrenstein M.R., Giles I., Rahman A., Isenberg D.A.:* The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *J Rheumatol.* 2011, 67, 1–8.
43. *Roccatello D., Sciascia S., Rossi D., Alpa M., Naretto C., Baldovino S. et al.:* Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011, 26, 1–6.
44. *Furie R., Petri M., Zamani O., Cervera R., Wallace D.J., Tegzowa D. et al.:* A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011, 63, 3918–3930.

INGA KRZYWY, EDWARD KRZYWY<sup>1</sup>, JAROSŁAW PEREGUD-POGORZELSKI<sup>2</sup>,  
KRZYSZTOF ŁUKSZA<sup>3</sup>, ANDRZEJ BRODKIEWICZ<sup>2</sup>

## CADMIUM – IS THERE SOMETHING TO FEAR?

### KADM – CZY JEST SIĘ CZEGO OBAWIAĆ?

Klinik für Pädiatrie – Asklepios Klinik Pasewalk  
Prenzlauer Chaussee 30, 17-309 Pasewalk

<sup>1</sup>Katedra Chemii Środowiska Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego  
ul. Słowackiego 17, 71-434 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. *Edward Krzywy*

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
Kierownik: dr hab. n. med. *Tomasz Urański*

<sup>3</sup>Klinika Piękna  
ul. Grunwaldzka 519 B/C, 62-052 Poznań  
Kierownik: lek. med. *Krzysztof Łuksza*

#### Summary

Cadmium (Cd, cadmium in Latin) is a heavy metal widely present in nature. Like Hg, Pb, and As, cadmium belongs to elements with an unknown physiopathologic role. The progress of civilization, urbanization, and industrialization may lead to significant risk of cadmium pollution in the natural environment.

The authors draw attention to the likely causes and effects of environmental pollution with cadmium and its effects on human health. Environmental and occupational exposures are discussed. Strong correlations between cadmium dose, exposure time, tissue concentration, and clinical symptoms in humans are emphasized.

**Key words:** natural environment – cadmium – toxicity – humans.

#### Introduction

Heavy Metal is an element with mass density higher than 4.5 g/cm<sup>3</sup>. During chemical reactions they show tendency to loose electrons, forming cations. Aside cadmium other metals like Cu, Co, Cr, Fe, Zn, Pb, Sn, Hg, Mn, Ni, Mo, V, W and a metalloid Se [1].

#### Streszczenie

Kadm (Cd, nazwa łacińska *cadmium*) jest metalem ciężkim szeroko rozpowszechnionym w przyrodzie. Podobnie jak Hg, Pb czy As, kadm jest zaliczany do pierwiastków o nieznanym roli fizjopatologicznej. Rozwój cywilizacyjny, urbanizacja oraz uprzemysłowienie mogą prowadzić do znacznego narażenia środowiska naturalnego na skażenie Cd.

Autorzy zwrócili uwagę na możliwe przyczyny i skutki zanieczyszczeń środowiskowych Cd oraz ich wpływ na zdrowie człowieka. Omówiono narażenia środowiskowe i zawodowe. Podkreślono ściśle zależności pomiędzy dawką i czasem ekspozycji na kadm, jego stężeniem w tkankach oraz wystąpieniem objawów klinicznych u ludzi.

**Hasła:** środowisko naturalne – kadm – toksyczność – ludzie.

#### Wstęp

Metale ciężkie to pierwiastki o masie właściwej > 4,5 g/cm<sup>3</sup>, które w reakcjach chemicznych wykazują tendencję do oddawania elektronów, tworząc proste kationy. Do metali ciężkich, oprócz kadmu, zaliczamy m.in.: Cu,

This group is formed by elements that are indispensable for living organisms (e.g. microelements: Cu, Zn, Ni, Cr) and by elements of unknown physiopathological role (e.g. Cd, Hg, Pb, As etc.). Due to broad application of heavy metals e.g. in industry they are a common source of ecosystems pollution, which is why the knowledge about their toxic properties is so important [1, 2].

Cadmium (Cd, latin *cadmium*) is one of the heavy metals that are widespread in natural environment. It was discovered in 1817 by a German scientist Friedrich Strohmeyer, and took its name from a Greek word „kadmeia” which was used to describe  $ZnCO_3$  [3].

It is a part of group IIB (12), 5<sup>th</sup> block of the periodic table, and it is considered part of the zinc-like group of metals. In standard conditions (20°C, 1 atm) it is a solid silver-white malleable substance. It burns in air with bright flame to form cadmium oxide (CdO). Cadmium can also be found in several other forms such as acetate, carbonate, chloride, hydroxide and sulphate/sulphide. Some of those forms are not dissolvable in water, but they can change into dissolvable forms upon influence of factors such as light or oxygen. Other non-dissolvable forms may dissolve in organic liquids [4, 5, 6, 7]. At a temperature of absolute zero cadmium acts as a superconductor. Type of conductor: metal of density 8.65 g/cm<sup>3</sup>, hardness: 38.3 MPa (Brinell scale), 1.5 (Mohs's scale), melting point 320.9°C, boiling point 765°C, atomic number: 48, atomic mass 112.411; atomic radius 171 pm; ion radius 109 pm (+2), covalence radius 148 pm, atomic volume 13.1 cm<sup>3</sup>/mol, krystalographic structure – hexagonal. Electronegativity – 1.69 (Pauling's scale); 1.46 (Alfred-Rochow). Thermal conductivity: 0.968 W/(m·K) [8].

Rock erosion, forest fires or volcanic eruptions are natural sources of cadmium emission into the atmosphere [9, 10, 11, 12, 13, 14]. For industrial purposes, cadmium is extracted from zinc-lead ores or from dust and mud left from zinc manufacturing [4, 6, 15, 16, 17].

In industry, cadmium is used for production of galvanic batteries, protecting covers, fluorescent materials, pigments, paints, gum, artificial materials' stabilisers, nickel-cadmium batteries, fuel rods and other nuclear reactor elements which are used for neutron absorption [9, 17].

Cadmium also has application in production of artificial fertilisers based on industrial waste [9]. Its compounds are also used in crime detection, for better revealing of finger prints (Focus).

The most common sources of soil and water cadmium pollution are waste effluents of production plants, cadmium muds, phosphate fertilisers, steelworks, coal combustion (e.g. in heat and power plants) [17].

Due to relatively fast absorption and accumulation by plants and – in consequence – animals (next in food chain) cadmium can be ingested by humans [18, 19].

Tobacco, peanuts, lettuce and spinach are plants that particularly easily accumulate cadmium. Mollusca and cetaceans are animals that excel in that matter [18, 20, 21, 22, 23].

Co, Cr, Fe, Zn, Pb, Sn, Hg, Mn, Ni, Mo, V, W oraz nie-metal Se [1].

W grupie tej występują zarówno pierwiastki niezbędne dla organizmów żywych (np. mikroelementy: Cu, Zn, Ni, Cr), jak i pierwiastki o nieznanej roli fizjopatologicznej (np. Cd, Hg, Pb, As itp.). Z powodu bardzo powszechnego stosowania metali ciężkich, np. w przemyśle, są one powszechnym źródłem zanieczyszczenia ekosystemu, dlatego też tak ważna jest wiedza o ich toksycznych właściwościach [1, 2].

Jednym z bardzo rozpowszechnionych w przyrodzie metali ciężkich jest kadm (Cd, nazwa łacińska *cadmium*). Kadm został odkryty w 1817 r. przez niemieckiego uczonego Friedricha Strohmeyera. Jego nazwa pochodzi od greckiego słowa *kadmeia*, którym określano  $ZnCO_3$  [3].

W układzie okresowym leży on w grupie IIB (12), okresie 5. Zaliczany jest do rodziny cynkowców. Występuje jako ciało stałe (w warunkach standardowych, 20°C, 1 atm.). Jest srebrzystobiałym, kowalnym materiałem. Na powietrzu pali się jasnym płomieniem, dając tlenek kadmu (CdO). Występuje również w kilku innych formach, takich jak octan, węglan, chlorek lub wodorotlenek, siarczan/siarczek. Niektóre z wymienionych związków nie są rozpuszczalne w wodzie, mogą jednak przechodzić w formy rozpuszczalne pod wpływem takich czynników, jak światło, tlen itp. Inne, pomimo iż nierozpuszczalne w wodzie, mogą ulec rozpuszczeniu w płynach organicznych [4, 5, 6, 7]. W temperaturze zera bezwzględnego kadm wykazuje właściwości nadprzewodzące. Jest metalem o gęstości 8,65 g/cm<sup>3</sup>, twardości 38,3 MPa (skala Brinella) i 1,5 (skala Mohsa), temperaturze topnienia 320,9°C oraz temperaturze wrzenia 765°C. Liczba atomowa kadmu wynosi 48, masa atomowa 112,411, promień atomowy 171 pm, promień jonowy 109 pm (+2), promień kowalencyjny 148 pm, objętość atomowa 13,1 cm<sup>3</sup>/mol, natomiast struktura krystalograficzna jest heksagonalna. Elektryczność wynosi 1,69 (w skali Paulinga) i 1,46 (Allred-Rochow), a przewodnictwo cieplne 0,968 W/(m·K) [8].

Kadm występuje w środowisku naturalnym w bardzo niewielkich ilościach, zwykle w minerałach rud cynku lub ołowiu. Wietrzejące skały, pożary lasów czy erupcje wulkaniczne stanowią naturalne źródło emisji związków kadmu do atmosfery [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Na skalę przemysłową Cd w formie metalicznej uzyskuje się z rud cynkowo-ołowiowych lub z pyłów albo szlamów pocynkowych [4, 6, 15, 16, 17].

W przemyśle kadm jest wykorzystywany do produkcji m.in. akumulatorów, galwanicznych pokryw ochronnych, materiałów fluorescencyjnych, pigmentów, farb, gumy, stabilizatorów tworzyw sztucznych, baterii niklowo-kadmowych, prętów do reaktorów atomowych oraz elementów tych reaktorów, które służą do pochłaniania neutronów [9, 17].

Kadm znajduje również zastosowanie w produkcji wyrobionych na bazie odpadów przemysłowych nawozów sztucznych [9]. Jego związki wykorzystuje się także w kryminalistyce do lepszego uwidaczniania linii papilarnych (Focus).

Najczęstszymi źródłami zanieczyszczenia kadmem gleby lub wód powierzchniowych są ścieki z zakładów

Certain amount of cadmium can be found in food e.g. milk, potatoes, fruit, meat (lower) [4, 24, 25].

Cadmium content in drinking water is very low, however many factors such as pollution by industrial or agricultural waste and plumbing systems made of materials containing cadmium can unfavourably change that [4, 26, 27, 28].

Aerosols originating from production plants are another source of cadmium exposure for humans. These are absorbed by airways [4, 25].

### **Cadmium exposure, routes of absorption and metabolism in human body**

Cadmium can be absorbed into the human organism in three ways: mainly through airways, alimentary canal and to a lesser degree through skin [4, 25, 26, 28].

The most common way of occupational exposure to cadmium is through the respiratory system. Paper publicised by *Satarug* and *Moore* in 2004 revealed that 40% of cadmium dosage inhaled into lungs gets absorbed into bloodstream whereas 10% is accumulated directly in lungs [29]. This is consistent with previous reports, which also established lung retention at the level of 10–82% [10, 30, 31]. Cigarettes are an additional source of cadmium compounds inhalation. According to *Wittman* and *Hu* smoking one cigarette provides about 0.1–0.15  $\mu\text{g}$  of cadmium [32]. It is worth underlining that cadmium serum level in tobacco users is 45% higher than in non-smokers [18, 29]. Alimentary canal is another place of chronic cadmium exposure – usually in small amounts. If cadmium content in food is high, after absorption into bloodstream it is accumulated mainly in the liver. In case of chronic exposure of small amounts of Cd kidneys are the most affected [18, 33]. According to the most recent knowledge cadmium absorption from gastrointestinal tract is influenced by many factors, such as element content in diet e.g. iron or zinc [34, 35] gender (researched rat females accumulated more cadmium in liver and kidneys than male rats) [18, 36] and age – younger organisms have greater ability of cadmium accumulation [18, 37].

In gastrointestinal tract cadmium is absorbed mainly in duodenum, and effectiveness of absorption is greatly affected by Fe ions concentration – with Fe insufficiency cadmium absorption is greater [18, 38, 39, 40]. Also shortage of zinc, calcium, magnesium and selenium may increase transport of cadmium in intestine [10, 13, 18, 41]. After being absorbed into blood, cadmium is transported into liver in a form bound with serum proteins or inside erythrocytes [18, 42]. In liver cadmium is bound with metallothioneins (mainly with zinc-cadmium metallothionein) [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. Small amount of this complex reach blood, are filtered by kidney glomeruli, then are subsequently partially resorbed in proximal tubules (which are the most in danger of cadmium toxicity) [18, 52].

produkcyjnych, szlamy kadmowe, nawozy fosfoorganiczne, huty metali, spalarnie węgla (m.in. ciepłownie) [17].

Ponieważ kadm jest względnie szybko i łatwo wchłaniany oraz kumulowany przez rośliny, a co za tym idzie zwierzęta (następne w łańcuchu pokarmowym), w efekcie może się on dostać (drogą pokarmową) do organizmu ludzkiego [18, 19].

Do roślin szczególnie akumulujących związki kadmu zaliczamy m.in. tytoń, orzeszki ziemne, sałatę, szpinak. Wśród zwierząt przodują mięczaki i skorupiaki [18, 20, 21, 22, 23].

Pewne ilości kadmu stwierdza się w większości produktów spożywczych, np. mniejsze w mleku, ziemniakach, owocach, wyrobach mięsnych, większe natomiast w zbożach oraz ryżu [4, 24, 25].

Zawartość kadmu w wodzie pitej jest bardzo mała, jednak wiele okoliczności może to niekorzystnie zmienić, np. zanieczyszczenie wody poprzez odpady produkcyjne czy rolnicze, wykonanie instalacji wodociągowych z materiałów zawierających kadm itp.) [4, 26, 27, 28].

Kolejnym źródłem narażenia człowieka na związki kadmu są aerozole, które np. powstają w niektórych zakładach produkcyjnych, a do organizmu dostają się przez drogi oddechowe [4, 25].

### **Narażenie na kadm, drogi wchłaniania oraz metabolizm w organizmie**

Kadm może dostać się do organizmu ludzkiego trzema drogami: głównie przez układ oddechowy, pokarmowy oraz w znacznie mniejszym stopniu przez skórę [4, 25, 26, 28].

Układ oddechowy stanowi najczęstszą drogę narażenia zawodowego na kadm. W pracy opublikowanej przez *Sataruga* i *Moora* w 2004 r. wykazano, że ok. 40% dawki związków kadmu, która dostanie się do płuc w formie aerozolu, zostanie wchłonięta do krwiobiegu, natomiast ok. 10% zostanie zakumulowana bezpośrednio w płucach [29]. Jest to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, które określały retencję kadmu w płucach na poziomie 10–82% [10, 30, 31]. Dodatkowym źródłem narażenia na inhalacje związkami kadmu stanowi palenie papierosów. Według *Wittmana* i *Hu* spalanie 1 papierosa dostarcza do organizmu ok. 0,1–0,15  $\mu\text{g}$  kadmu [32]. Co jest warte podkreślenia, poziom kadmu w surowicy krwi u osób palących papierosy jest ok. 45-krotnie wyższy w stosunku do osób niepalących [18, 29]. Układ pokarmowy jest kolejnym miejscem przewlekłej ekspozycji na zwykle niewielkie ilości kadmu. Jeśli stężenie Cd w pokarmie jest wysokie, wówczas po wchłonięciu do krwiobiegu akumuluje się on głównie w wątrobie, jeśli natomiast mamy do czynienia z przewlekłym narażeniem na małe stężenia Cd – uszkodzeniu ulegają przeważnie nerki [18, 33]. Obecnie wiadomo, że na wchłanianie kadmu z przewodu pokarmowego ma wpływ bardzo wiele czynników, m.in. zawartość w diecie pierwiastków, np. żelaza oraz cynku [34, 35], płeć (np. w badaniach na szczurach wykazano, że samice kumulują w wątrobie i nerkach więcej

Interestingly, it has been established that cadmium absorption through skin is slight, and should not be particularly dangerous to humans [4, 24].

At the same time it has to be underlined that due to very small ability to excrete/eliminate Cd by living organisms, it can be accumulated (especially in liver, kidneys, bones) causing numerous symptoms.

To a small degree Cd can be excreted with urine and/or bile [18, 42]. It is considered that biological half-life period lasts 16–30 years [9, 10].

## Cadmium influence on human body

### Acute poisoning

Acute cadmium poisoning, results most frequently from occupational exposition, to its volatile compounds. Symptoms of poisoning appear after a few hours from inhalation which introduced high doses of cadmium into the organism. The most common symptoms are: cough, burning sensation inside chest, headache, dizziness, sore throat, general malaise, chills, sweating, nausea, vomiting and diarrhoea. Part of those symptoms are associated with tracheobronchitis and toxic lung oedema [4, 12, 18, 26, 39].

There have been fatal cases after exposure to 40–50 mg Cd/m<sup>3</sup> concentration in inhaled air. It has to be noted that far lower concentration may be dangerous. A case of a worker that died after 2.5 hour exposure to smoke containing 1 mg Cd/m<sup>3</sup> has been reported [4, 24, 53]. Despite the fact that in most cases, acute symptoms wear off after about a week, there is always a risk of lung oedema during the first 24 hours after exposition [4].

Acute poisoning via gastrointestinal tract occurs far rarer than via respiratory tract, and it predominantly results from ingestion of contaminated water or food [4, 24, 25, 54, 55, 56]. Most common symptoms include acute stomach ache, nausea, vomiting and diarrhoea [4, 24].

### Chronic poisoning

Chronic cadmium poisoning usually concerns individuals exposed occupationally to smoke and dust containing Cd through several years [4].

Excretion of low molecular weight proteins and increased excretion of creatinine with urine are the first symptoms of chronic poisoning [4, 24, 43, 57, 58, 59, 60]. Also respiratory symptoms (cough, difficulties with breathing) and smell disorders may occur. Anaemia and eosinophilia are common findings in blood count [4, 25, 61, 62].

It has to be especially underlined that abovementioned symptoms are not specific for chronic Cd poisoning and correct diagnosis cannot be made based on those signs only.

It is considered that occupational exposition to cadmium is related to increased mortality caused by non-cancerous respiratory tract disorders [4, 62, 63].

Cd niż samce) [18, 36] oraz wiek – im młodszy organizm, tym większa zdolność wchłaniania Cd [18, 37].

W przewodzie pokarmowym kadm wchłaniany jest głównie w dwunastnicy, a na efektywność wchłaniania duży wpływ ma stężenie jonów Fe – przy niedoborach jonów Fe wzrasta wchłanianie kadmu [18, 38, 39, 40]. Niedobór cynku, wapnia, magnezu i selenu także może zwiększyć transport kadmu w jelicie [10, 13, 18, 41]. Po dostaniu się do krwi Cd transportowany jest głównie do wątroby w formie związanej z białkami osocza lub w erytrocytach [18, 42]. W wątrobie kadm łączy się z metalotioneinami (głównie metalotioneiną cynkowo-kadmową) [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. Niewielkie ilości tego kompleksu dostają się do krwi, gdzie są filtrowane w kłębuszkach nerkowych, a następnie ulegają częściowej resorpcji w kanalikach proksymalnych (które są jednocześnie najbardziej narażone na toksyczne działania Cd) [18, 52]. Co ciekawe, stwierdzono, że wchłanianie kadmu przez skórę jest bardzo niewielkie i nie powinno stanowić praktycznego zagrożenia dla człowieka [4, 24]. Należy jednocześnie podkreślić, iż z powodu bardzo słabej zdolności do wydalania/eliminacji Cd przez organizmy żywe, może się on kumulować (szczególnie w wątrobie, nerkach, kościach), powodując wiele dolegliwości. W niewielkim stopniu Cd może być wydalany z organizmu z moczem i/lub żółcią [18, 42]. Uważa się, że okres biologicznego półtrwania kadmu wynosi 16–30 lat [9, 10].

## Wpływ kadmu na organizm człowieka

### Ostre zatrucie

Ostre zatrucia kadmem są najczęściej skutkiem zawodowej ekspozycji na lotne związki kadmu. Objawy zatrucia występują już po kilku godzinach od inhalacji, z którą wprowadzono do organizmu wysokie dawki Cd. Do najczęstszych objawów zatrucia zaliczamy: kaszel, uczucie pieczenia w klatce piersiowej, bóle i zawroty głowy, bóle gardła, osłabienie, dreszcze, poty, nudności, wymioty czy biegunki. Część tych objawów może mieć związek z wywołanym przez kadm zapaleniem tchawicy, oskrzeli oraz toksycznym obrzękiem płuc [4, 12, 18, 26, 39].

Stwierdzono przypadki śmiertelne po ekspozycji na stężenia 40–50 mg Cd/m<sup>3</sup> we wdychanym powietrzu. Należy jednak podkreślić, iż znacznie niższe stężenia mogą być już niebezpieczne. Odnotowano przypadek zgonu robotnika, który był narażony przez ok. 2,5 godziny na dymy zawierające kadm w stężeniu 1 mg Cd/m<sup>3</sup> [4, 24, 53]. Pomimo iż w większości przypadków objawy ostrego zatrucia Cd mijają w ciągu ok. tygodnia, zawsze istnieje ryzyko wystąpienia obrzęku płuc w ciągu pierwszych 24 godz. od ekspozycji [4].

Ostre zatrucie drogą pokarmową występuje znacznie rzadziej niż oddechową, a przyczyną jest najczęściej spożycie zanieczyszczonych Cd pokarmów lub wody [4, 24, 25, 54, 55, 56]. Najczęstszymi objawami są silne bóle brzucha, nudności, wymioty oraz biegunka [4, 24].

### Carcinogenic effect

In 1967, due to several deaths caused by cancer, of people working in facilities producing nickel-cadmium batteries, cadmium was linked with carcinogenesis induction for the first time [4, 64]. Since then connection of cadmium with neoplasms has been widely researched.

In a few epidemiologic research, positive correlation between cadmium exposition and developing of prostate cancer has been established [4, 65, 66], moreover increased mortality from lung cancer have been noted [4, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. *Waalkes's* and *Il'yasov's* and *Schwartz* research has shown a statistically significant correlation between cadmium exposition and development of lung, prostate, pancreatic or kidney neoplasms [18, 72, 73]. The fact that exposing rats to cadmium (via airways) increases risk of lung cancer, while exposition via gastrointestinal tract causes prostate, testicular and kidney cancer is another proof for link between Cd and carcinogenesis [18, 74]. According to *McElroy et al.* there is a strict relation between high level of cadmium exposure and breast cancer in woman [75, 76]. A few mechanisms of DNA damage inflicted by cadmium, dependant e.g. from inhibition of DNA repairing enzymes, or free radicals of oxygen have been described till present [9, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84].

In 1993, the International Agency for Research on Cancer (IARC) acknowledged Cd as a cancerogenous factor (group 1), based on scientific researches that confirmed correlation between cadmium exposure and development of lung cancer in humans [43, 63].

### Influence on particular systems and organs

#### Itai-Itai (ouch-ouch) disease

First documented case of cadmium toxic effect on a human organism has been described in 1964 in Japan (however, singular cases of Itai-Itai disease had been described about 1912) [85]. There had been a mass cadmium poisoning in Toyama province. Affected individuals complained for very intense pain of spine and joints. Local community called this disease Itai-Itai – from a Japanese word meaning intense pain. Presentation of symptoms was strictly connected with consumption of cadmium polluted rice (up to 1 µg Cd/g of rice). Main symptoms of Itai-Itai disease are: intense pain localised in lumbar region, pain of muscles and joints, loss of bone minerals leading to brittleness and inappropriate gait. Kidney damage has also been described [86, 87, 88, 89].

Researching of this disease lead to conclusion that cadmium exposition is strongly related to the possibility of developing osteomalacia, osteoporosis, pseudo-fractures and multiple fractures of bones [86, 87, 88, 89]. Based on historical data, an estimation was made that average cadmium dose ingested by one person in the 60's was 600 µg/day, whilst dose ingested through lifetime was estimated for 1580–2000 mg Cd [90].

#### Zatrucie przewlekłe

Zatrucie przewlekłe kadmem dotyczy z reguły osób ekspozowanych zawodowo przez kilka, kilkanaście lat na dymy lub pyły zawierające Cd [4].

Jednym z pierwszych objawów przewlekłego zatrucia jest wydalanie z moczem niskocząsteczkowych białek oraz zwiększone wydalanie kreatyniny [4, 24, 43, 57, 58, 59, 60]. Mogą również wystąpić objawy ze strony układu oddechowego (kaszel, duszności) oraz zaburzenia węchu. We krwi często obserwuje się cechy niedokrwistości niedobarwliwej oraz eozynofilię [4, 25, 61, 62].

Należy jednak wyraźnie podkreślić, że wszystkie wymienione objawy nie są typowe tylko dla przewlekłego zatrucia Cd i w oparciu tylko o te objawy nie można postawić prawidłowego rozpoznania.

Uważa się, że ekspozycja zawodowa na kadm ma związek ze zwiększoną śmiertelnością na nienowotworowe choroby układu oddechowego [4, 62, 63].

#### Działanie rakotwórcze

W 1967 r., w związku z kilkoma zgonami z przyczyn nowotworowych pracowników zakładu produkcji akumulatorów niklowo-kadmowych, po raz pierwszy kadm został powiązany z indukcją karcynogenezy [4, 64]. Od tej pory związek kadmu z nowotworami jest powszechnie badany.

W kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono dodatnią korelację między ekspozycją na kadm a zachorowaniem na raka gruczołu krokowego [4, 65, 66], a także zwiększoną umieralnością na raka płuc [4, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. W pracy *Waalkesa* oraz *Il'yasova* i *Schwartz* wykazano istotnie statystyczną zależność pomiędzy ekspozycją na kadm a wystąpieniem nowotworów płuc, prostaty, trzustki oraz nerek [18, 72, 73]. Kolejnym dowodem na związek Cd z karcynogenezą jest potwierdzenie, że narażenie szczurów na kadm (droga oddechowa) zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuc, natomiast intoksykacja drogą pokarmową powoduje powstawanie nowotworów prostaty, jąder oraz nerek [18, 74]. Według *McElroya i wsp.* istnieje ścisła zależność między wysokim poziomem narażenia na kadm a występowaniem u kobiet raka piersi [75, 76]. Dotychczas opisano kilka mechanizmów uszkodzenia DNA pod wpływem kadmu zależnych m.in. od inhibicji enzymów naprawczych DNA lub wolnych rodników tlenowych [9, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84].

W 1993 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC), opierając się na badaniach potwierdzających zależność między ekspozycją na kadm a wystąpieniem nowotworów płuc u ludzi, uznała Cd za czynnik rakotwórczy (grupa 1) [43, 63].

### Wpływ na poszczególne układy i narządy

#### Choroba „Itai-Itai” (ouch-ouch)

Pierwszy udokumentowany przypadek toksycznego działania kadmu na organizm człowieka opisano w 1964 r.

Cadmium poisoning in the Toyama province, was one of four mass poisonings in Japan, caused by industrial pollution of environment [86].

### **Influence on bones**

Bone abnormalities in Itai-Itai disease confirm toxic influence of cadmium on bones and joints [91].

It seems that cadmium damages bones mainly by influencing vitamin D metabolism. Cd reduces calcium absorption from intestines, disturbs Ca metabolism and additionally influences collagen synthesis, which additionally can cause osteoporosis [88, 91]. In Japan, increase in number of pseudo-fractures and changes typical for osteomalacia on X-ray pictures, was linked to prolonged cadmium exposure in woman [86, 88].

The most recent researches from USA (based on NHANES data from period 1988–1994), compared to data NHANES from period 1999–2004, regarding osteoporosis diagnosis, have both interchangeably confirmed statistically significant correlation between osteoporosis and cadmium exposition, in population of woman aged 50 and over [91]. Above-mentioned results are consistent with observations of Swedish [92, 93] and Belgian [93] authors. There are also contradictory reports and according to *Akkesson et al.* (research conducted in USA), osteoporotic changes may also appear in women with cadmium level in urine significantly below acceptable level [94], which is more proof that many factors may influence osteoporosis.

### **Influence on cardiovascular system**

Hypertension is considered one of the main diseases of civilisation.

First reports on the correlation of cadmium and hypertension were published in USA in the 50's. Significantly elevated cadmium levels in urine of people suffering from hypertension were found, when compared to levels of healthy population [95].

Epidemiologic researches showed also higher mortality due to coronary disease, in population living in areas with "hard water", rich in minerals and trace elements, including Cd [96, 97].

In 1991 in USA positive correlation between elevated cadmium in urine (in individuals with occupational risk of exposition) and hypertension (NHANES II) was established [98]. Similar data was published by various different research teams confirming statistically significant correlation between elevated blood pressure and elevated Cd serum levels [96, 99, 100, 101, 102]. According to *Goch's* and *Goch's* Cd disrupts catecholamine secretion, which could be one of the causes leading to hypertension [95, 100]. Successive researches confirmed that conclusion (*Martynowicz et al.*) [9, 10, 11, 17]. It is considered that cadmium can cause hypertension by increasing renin activity in serum [95, 103, 104, 105], impairing receptor binding by atrial natriuretic peptide (ANP) [103, 104, 105], disrupting vascular endothelium function [103], blocking calcium intake in cells [103, 106]

w Japonii (choć pojedyncze przypadki choroby Itai-Itai notowane były już ok. 1912 r.) [85]. W prowincji Toyama doszło do masowego zatrucia kadmem. Zatrute osoby zgłaszały bardzo silny ból kręgosłupa oraz stawów. Miejscowa ludność nazwała chorobę Itai-Itai od japońskiego słowa oznaczającego silny ból (może być również określana jako choroba ouch-ouch). Wystąpienie objawów choroby miało ścisły związek z jedzeniem zanieczyszczonego związkami Cd ryżu (nawet do 1 µg Cd/g ryżu). Do głównych objawów choroby Itai-Itai zaliczamy: silne bóle zlokalizowane w okolicy lędźwiowej, bóle mięśni, stawów, ubytek związków mineralnych w strukturze kostnej, a co za tym idzie, nadmierną łamliwość kości, kaczki chód. Opisywano również uszkodzenia nerek [86, 87, 88, 89].

Badania m.in. nad tą chorobą doprowadziły do wniosku, iż ekspozycja na kadm jest silnie powiązana z możliwością wystąpienia u ludzi osteomalacji, osteoporozy, pseudozłamań oraz złamań wielokrotnych [86, 87, 88, 89]. Na podstawie danych historycznych szacuje się, że w prowincji Toyama na terenach skażonych Cd przeciętna przyjęta przez człowieka dzienna dawka tego metalu w latach 60. XX w. wynosiła 600 µg/dzień. Natomiast dawka przyjęta w ciągu życia szacowana jest na 1580–2000 mg Cd [90].

Zatrucie kadmem w powincji Toyama jest jednym z czterech znanych masowych zatruc w Japonii spowodowanych zanieczyszczeniem środowiska przez przemysł [86].

### **Wpływ kadmu na układ kostny**

Występowanie zmian kostnych w chorobie Itai-Itai jednoznacznie potwierdziło toksyczny wpływ kadmu na układ kostno-stawowy [91].

Wydaje się, iż Cd uszkadza kość głównie poprzez wpływ na metabolizm witaminy D. Kadm redukuje absorpcję wapnia z jelit, zaburza metabolizm Ca w organizmie oraz wpływa na syntezę kolagenu, co dodatkowo powodować może zmiany osteoporotyczne [88, 91]. W Japonii powiązано występowanie zwiększonej ilości pseudozłamań oraz zmian charakterystycznych dla osteomalacji w obrazach RTG u kobiet w średnim wieku po długotrwałej ekspozycji na kadm [86, 88].

W najnowszych badaniach przeprowadzonych w USA (opartych na danych NHANES z lat 1988–1994), w porównaniu z danymi NHANES z lat 1999–2004 na temat rozpoznania osteoporozy, jednoznacznie potwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy wystąpieniem osteoporozy a ekspozycją na kadm w populacji kobiet > 50 r.ż. [91]. Wyniki tych badań są zgodne z obserwacjami autorów szwedzkich [92, 93] oraz belgijskich [93]. Istnieją również sprzeczne doniesienia. Według *Akkesson i wsp.* (badanie przeprowadzone w USA) zmiany osteoporotyczne mogą również wystąpić u kobiet, u których stężenie kadmu w moczu było znacznie poniżej poziomu dopuszczalnego [94], co jest kolejnym dowodem na to, iż różne czynniki mogą wpływać na wystąpienie osteoporozy.



and disturbing function of autonomic system [103, 107, 108]. According to *Martynowicz* and *Skoczyńska* Cd may cause suppression of renin angiotensin aldosterone axis on all levels when it reaches organism in high doses [102].

Taking into consideration a big role of endothelium damage in pathogenesis of different diseases e.g. diabetes, hypertension, gonad damage and some neoplasms, much research was conducted to explain influence of cadmium on endothelium functions. It was observed that cadmium shows prothrombotic effect [109, 110, 111, 112]. It influences cell proliferation and secretive function of endothelium, disturbs oxido-reductive system, and also modifies the course of inflammatory reactions [109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117].

Aside its vascular activity, cadmium can also present cardiotoxicity. Research conducted on animals has proved that cadmium reduces cardiac contractivity, causing decrease in stroke volume and cardiac output. It also lowers inotropism – which may result from competition between cadmium and calcium ions. Cadmium may also have influence on vagus nerve [118, 119, 120, 121].

Other research conducted *in vitro* and *in vivo*, revealed that direct effect of cadmium on cardiac muscle, reduces coronary blood flow and creates atherosclerosis [122, 123].

It was unambiguously confirmed in experimental researches conducted on animals, that cadmium also disrupts lipid metabolism, may cause atherosclerosis and in consequence lead to hypertension and coronary heart disease [119, 121, 124, 125].

### **Influence on visual system**

In people chronically exposed, on high concentration of cadmium, changes typical for hypertensive retinopathy may occur. It is caused by possible influence of cadmium on blood pressure values.

Results of experiments conducted on rabbits, fed with food with high doses of cadmium, revealed that cadmium also accumulated in fairly high concentration in tissues of the eye [126, 127]. Literature describes a few cases of individuals with conjunctivitis and corneal damage, which were linked to cadmium exposure [128, 129]. Disadvantageous effect of cadmium on lens has also been described, and it was linked to cadmium's disruption of sodium and potassium metabolism [127, 128, 129, 130].

### **Influence on genitourinary system**

Cadmium's correlation with impaired kidney function was observed for the first time in miners in the 20<sup>th</sup> century. Due to the fact that those people were exposed also to compounds of lead for a long time, many have thought that lead was the main cause leading to nephropathy or that nephropathy is caused by conjoined action of Cd and Pb [131, 132, 133].

After being released from its complex with methallothein, cadmium is transported to kidneys, where it is filtered and stored inter alia in glomeruli. It has been proven

### **Wpływ na układ krążenia**

Nadciśnienie tętnicze uważane jest za jedną z głównych chorób cywilizacyjnych.

Pierwsze dane na temat związku Cd z zachorowaniami na nadciśnienie opublikowano w USA już w latach 50. XX w. Stwierdzono wówczas znamienne wyższe stężenie kadmu w moczu osób chorujących na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami zdrowymi [95].

Badania epidemiologiczne wykazały również większą śmiertelność z powodu choroby wieńcowej w populacji zamieszkującej tereny z tzw. „twardą wodą”, bogatą w składniki mineralne i pierwiastki śladowe, w tym Cd [96, 97].

W 1991 r. w USA stwierdzono dodatnią korelację między podwyższonym stężeniem kadmu w moczu (u osób zawodowo narażonych na działanie związków kadmu) a występowaniem u nich nadciśnienia tętniczego (NHANES II) [98]. Podobne dane opublikowały różne zespoły badawcze, potwierdzając statystycznie istotny związek pomiędzy wzrostem ciśnienia tętniczego a podwyższonym stężeniem Cd w surowicy [96, 99, 100, 101, 102]. Według *Gocha* i *Gocha* Cd wpływa na zaburzenie wydzielania katecholamin, co może być jedną z przyczyn prowadzących do nadciśnienia tętniczego [95, 100]. Kolejne badania potwierdziły ten wniosek (*Martynowicz i wsp.* [9, 10, 11, 17]). Uważa się, że kadm może powodować nadciśnienie tętnicze poprzez: wzrost aktywności reninowej osocza [95, 103, 104, 105], upośledzenie wiązania przez receptory przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) [103, 104, 105], zaburzenie funkcji śródbłonna naczyniowego [103], blokowanie wychwytu jonów wapnia przez komórki [103, 106] oraz zaburzenia funkcji układu autonomicznego [103, 107, 108]. Według *Martynowicz* i *Skoczyńskiej*, gdy Cd dociera do organizmu w wysokich dawkach, może powodować zahamowanie układu RAA na wszystkich poziomach [102].

Biorąc pod uwagę dużą rolę uszkodzeń śródbłonna naczyniowego w patogenezie różnych chorób, m.in. cukrzycy, nadciśnienia, uszkodzeń gonad oraz niektórych nowotworów, przeprowadzono wiele badań mających na celu wyjaśnienie wpływu kadmu na jego funkcje. Zaobserwowano, że Cd ma działanie prozakrzepowe [109, 110, 111, 112]. Wpływa na proliferację komórek oraz funkcje wydzielniczą śródbłonna, zaburza działanie układu oksydoredukcyjnego, modyfikuje także przebieg reakcji zapalnych [109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117].

Oprócz działania naczyniowego, kadm wykazuje również działanie kardi toksyczne. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach udowodniono, że kadm obniża kurczliwość mięśnia sercowego, powodując zmniejszenie pojemności wyrzutowej i minutowej. Obniża inotropizm, co może wynikać ze współzawodnictwa między jonami kadmu a jonami wapnia. Kadm może również wpływać na nerw błędny [118, 119, 120, 121].

Inne badania, przeprowadzone *in vitro* i *in vivo*, wykazały, że bezpośrednie działanie kadmu na ścianę serca powoduje zmniejszenie przepływu wieńcowego oraz powstawanie zmian miażdżycowych [122, 123].

that cadmium mainly causes damage to proximal tubule and lowers filtration in glomeruli. Presently it is known that proximal tubule cells have a transporter for cadmium, in both binded and free form [131, 134]. In patients with nephropathy caused by Cd typical symptoms of Fanconi syndrome are observed: proteinuria (low molecular weight proteinuria – LMV), glycosuria, aminoaciduria. Additionally increased excretion of heavy metals: copper, zinc and cadmium have been observed in those patients [43, 44, 47, 48, 49, 135, 136, 137]. Nephropathy caused by cadmium poisoning may in consequence lead to chronic renal failure [131, 138, 139, 140, 141].

Interesting results regarding possible cadmium influence on renal function were recently published in the USA. Two teams based their investigations on results obtained during annual examinations of civil population of the whole country (NHANES 1999–2006). They include filling a questionnaire in patient's house, physical examination and laboratory tests in so called Mobile Research Centre. The first team had established that cadmium is nephrotoxic even in small doses, which are within range considered safe for humans. They confirmed much more frequent symptoms of tubuli dysfunction in individuals exposed to Cd [131, 142, 143, 144, 145].

Second research based on the same population have shown positive correlation between elevated cadmium excreted with urine and proximal tubule damage in people exposed even to small amounts of Cd. Interestingly chronic and irreversible microalbuminuria was not confirmed [131].

### Reproductive system

Epidemiological investigations conducted in recent years clearly show significant impairment of fertility in European male population. To support theory of environmental toxin influence on male reproductive system series of experiments on animals in vivo took place. Investigating rats have shown that intraperitoneal injection of cadmium causes blood vessel damage, decreases spermatozoid movement and disturbs spermatogenesis [146, 147, 148]. It is suspected that endothelial damage of testicular blood vessels may play a key role [146, 149]. Toxic effect for testicular tissue may be caused by oxygen free radicals released under effect of Cd [146, 150]. It was proven that chronic exposure to cadmium may result in decrease of testis mass (decreased number of cells), mainly by necrosis, increased apoptosis and disruption in intracellular connections [146, 151, 152]. It seems that cadmium restricts its effect mainly to Sertoli cells. Mechanisms of toxicity on Leydig cells is still unexplained [146, 153, 154]. Cadmium also disturbs endocrine function of testes, decreasing testosterone production [146, 155].

### Influence on the organism of a child

Because environmental pollution has risen in recent years, even children are exposed to many toxic factors, including heavy metals. Just like adults, children are

W wielu badaniach doświadczalnych przeprowadzanych na zwierzętach jednoznacznie potwierdzono, że kadm zaburza również gospodarkę lipidową, mogą powodować powstawanie zmian miażdżycowych, a tym samym prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz choroby wieńcowej [119, 121, 124, 125].

### Wpływ na układ wzrokowy

U osób narażonych przewlekłe na wysokie stężenia Cd mogą występować zmiany charakterystyczne dla retinopatii nadciśnieniowej. Jest to spowodowane możliwym wpływem kadmu na wzrost wartości ciśnienia tętniczego.

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych na królikach, którym podawano wysokie dawki kadmu drogą pokarmową, wykazano, że kadm gromadził się u nich w dość wysokich stężeniach także w tkankach oka [126, 127]. W literaturze opisano również kilka przypadków zapalenia spojówek i uszkodzeń rogówki u ludzi, co wiązano z ekspozycją na Cd [128, 129]. Stwierdzono także niekorzystny wpływ kadmu na soczewkę oka, co prawdopodobnie było związane z wpływem Cd na zaburzenia gospodarki sodowo-potasowej [127, 128, 129, 130].

### Wpływ na układ moczowo-płciowy

Związek kadmu z zaburzeniem funkcji nerek po raz pierwszy obserwowano na początku XX w. u górników. Ponieważ ludzie ci byli także ekspozowani na związki ołowiu, przez długi czas sądzono, że jest on główną przyczyną nefropatii lub że nefropatia spowodowana jest skojarzonym działaniem Cd i Pb [131, 132, 133].

Po uwolnieniu z wątroby w formie kompleksu z metalotioneiną, Cd wędruje wraz z krwią do nerek, gdzie jest filtrowany i gromadzony m.in. w kłębuszkach nerkowych. Wykazano, że kadm powoduje głównie uszkodzenie proksymalnych cewek nerkowych oraz obniżenie filtracji kłębuszkowej. Obecnie wiadomo, że komórki cewek bliższych posiadają transporter dla kadmu zarówno w postaci związanej, jak i wolnej [131, 134]. U osób z nefropatią spowodowaną Cd obserwuje się typowe objawy zespołu Fanconiego: proteinurię (*low molecular weight proteinuria* – LMV), glikozurię, aminoacydurię. Dodatkowo u osób tych potwierdzono zwiększone wydalanie z moczem metali ciężkich: miedzi, cynku i kadmu [43, 44, 47, 48, 49, 135, 136, 137]. Nefropatia spowodowana zatruciem Cd może w konsekwencji prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek [131, 138, 139, 140, 141].

Ciekawe wyniki badań dotyczące możliwego wpływu kadmu na funkcje nerek opublikowano ostatnio w USA. Dwa zespoły oparły swoje badania na danych uzyskanych w trakcie corocznych badań populacji cywilnej całego kraju (NHANES 1999–2006). Polegają one na wypełnieniu ankiety w domu pacjenta, następnie przeprowadzeniu badań fizykalnych oraz laboratoryjnych w tzw. Mobilnym Centrum Badawczym. Pierwszy z zespołów stwierdził, że Cd jest nefrotoksyczny nawet w niskich dawkach, które mieszczą się w zakresie przedziału uznawanego za bezpieczny dla ludzi. Potwierdzili oni znacznie częstsze występowanie cech

endangered by exposition through gastrointestinal tract, through airways and via skin [156, 157]. An organism of a child is far more sensitive to the effect of toxic metals, mainly due to immaturity of some systems and organs, and in consequence less efficient mechanisms of eliminating toxins. Trace elements – zinc, magnesium, iron – have great influence on heavy metal absorption, and lack of those causes increased absorption of cadmium [156, 158].

Cadmium storage in body may start before birth, in utero [159, 160]. In early childhood children (those who are breast-fed) have protection of mammary gland. This is an ideal barrier, restricting flow of harmful substances into mothers milk. Increased risk of exposition appears in infants that eat solid foods. It is caused by possibility of accumulation of cadmium in food. This caused establishment of strict norms of cadmium content, especially in products for children below 12 months of life [159, 161]. It had to be underlined that international organisations such as UNICEF recommend thorough monitoring of heavy metal content in dietary products for infants [159, 162]. Research publicised in Poland by *Winiarska-Mieczan* and *Gil* revealed that supplements for children contain safe amounts of cadmium, but not all of them are safe in regard to lead concentration [156, 163].

Cadmium stored in child organism may cause many symptoms and diseases in adolescence and in later life [164]. Due to endothelial functions disruption, it can influence course and time of pregnancy (premature birth, intrauterine dystrophy) [164, 165]. It is also considered that cadmium may play a role in occurrence of foetal birth defects. It was established that exposure of pregnant rats to cadmium increases possibility of cleft palate and cleft lip in offspring [166]. Epidemiological observations confirmed occurrence of this defect in children from areas polluted with cadmium [166]. It has been also shown that there is a greater risk of delivering a baby with cleft lip or cleft palate in proximity to waste burning facilities. Waste burning releases many toxic substances into atmosphere – including cadmium [166].

Protective role of placenta has been reported several times. It is a barrier preventing intoxication of fetus by cadmium. It was established that cadmium transport through placenta is very slow and a large part of cadmium is stopped by it [10, 167]. In research conducted on population of pregnant woman from area of Szczecin, cadmium levels in umbilical blood in comparison to levels in mother's bloodstream were significantly lower [10]. This suggests that a fetus is, until a certain moment, protected from harmful effects of heavy metals, including Cd. Concentration of cadmium that can cause mutations and birth defects in children isn't precisely known, nor is the mechanism of their occurrence, so more investigation in that matter is called for.

Investigation on population of children from Szczecin area, during which blood sample and hair sample were collected to measure cadmium levels, revealed that Cd

dysfunkcji cewek nerkowych u badanych osób ekspozowanych na Cd [131, 142, 143]. Badanie to oparte jest jednak na ocenie związku poziomu kadmu we krwi a częstością występowania dysfunkcji nerek. Pomimo że stężenie Cd w surowicy jest bardzo dobrym markerem rozpoznania narażenia na wysokie dawki kadmu, uważa się jednak, że jego nefrotoksyczny wpływ znacznie lepiej odzwierciedla stężenie kadmu wydalanego z moczem [131, 144, 145].

W drugim z badań przeprowadzonych na tej samej populacji wykazano dodatnią korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem kadmu wydalanego z moczem a występowaniem cech uszkodzenia nerkowych cewek proksymalnych u osób ekspozowanych nawet na małe dawki Cd. Co ciekawe, nie potwierdzono natomiast przewlekłego i nieodwracalnego charakteru albuminurii [131].

### Układ rozrodczy

Przeprowadzone w ostatnich latach wyniki badań epidemiologicznych jasno wykazują wyraźne upośledzenie płodności mężczyzn w populacji europejskiej. Aby poprzeć teorię o wpływie toksyn środowiskowych na układ rozrodczy męski, przeprowadzono serię badań *in vivo* na zwierzętach. Doświadczenia na szczurach wykazały, że dootrzewnowe podanie kadmu powoduje u nich uszkodzenie naczyń krwionośnych, zmniejsza ruchliwość plemników oraz zaburza spermat- i spermiogenezę [146, 147, 148]. Przypuszcza się, że kluczową rolę odgrywać może uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych jąder [146, 149]. Toksyczny wpływ na tkankę jąder mogą mieć także wolne rodniki tlenowe wyzwalane pod wpływem Cd [146, 150]. Udowodniono, że przewlekła ekspozycja na kadm może skutkować zmniejszeniem masy jąder (zmniejszenie ilości komórek), głównie na drodze nekrozy, nasilenia apoptozy oraz zaburzeń połączeń międzykomórkowych [146, 151, 152]. Wydaje się, że wpływ Cd ogranicza się głównie do komórek Sertoliego. Mechanizm toksycznego działania kadmu na komórki Leydiga pozostaje wciąż niewyjaśniony [146, 153, 154]. Kadm zaburza także funkcje endokrynne jąder, zmniejszając produkcję testosteronu [146, 155].

### Wpływ na organizm dziecka

Ponieważ skażenie środowiska jest coraz większe w ostatnich latach, nawet dzieci narażone są na działanie wielu czynników toksycznych, w tym także metali ciężkich. Podobnie jak dorośli, dzieci narażone są na ekspozycję drogą pokarmową, oddechową oraz przez skórę [156, 157]. Organizm dziecka jest zdecydowanie bardziej wrażliwy na wpływ metali toksycznych, przede wszystkim ze względu na niedojrzałość niektórych układów i narządów, co oznacza mniej sprawne mechanizmy wydalania toksyn z organizmu. Znaczny wpływ na przyswajalność metali ciężkich mają pierwiastki śladowe – cynk, magnez, żelazo – a ich niedobory, często występujące u dzieci, także powodują zwiększone wchłanianie tego metalu [156, 158].

levels in serum were relatively low. This may suggest for example chronic exposure to low amounts of this metal. However, levels of Cd in hair sample exceeded maximal allowed values. This means that low doses of cadmium were accumulating. When there is enough of stored cadmium it will start causing dysfunction of tissues and organs like above-mentioned hypertension, kidney damage or osteoporosis [164].

### Norms and standards

Relying on scientific data which describe cadmium as hazardous to health – many international and national organisations created and introduced norms of allowed exposure to Cd for humans. In 1989 an expert committee working for World Health Organization (WHO) has defined provisional tolerable weekly intake (PTWI) amount of cadmium, tolerated by a healthy human, to be 400–500 µg/person/week (WHO 1989).

In 1992 PTWI for cadmium was defined in new units: amount of cadmium/kg of body mass. Currently a dose of 7 µg/kg body mass is considered safe. That means 70 µg of cadmium for a person with 70 kg of weight (WHO 1993). Most recent investigations define safe dose, which means dose that doesn't cause accumulation of cadmium in organs, as lower than 30 µg/day for adults [168]. Subsequent reports on cadmium toxicity caused new recommendations to be made by Consumer Product Safety Commission (CPSC) in 2010 in regard to acceptable daily dose of cadmium, which has been established as 0.1 µg/kg (for chronically exposed individuals) [169, 170, 171].

In European Union cadmium is currently considered as probably carcinogenic to humans (group 2). Directive: Restriction of Hazardous Substances (RoHS) (2002/95/EC) applies. This directive was transposed to Polish law by Regulation of Minister of Industry from 27<sup>th</sup> of March 2007 (Dz.U. No 69, pos. 457), and introduced on 1<sup>st</sup> of July 2006. This regulation forbids the usage of 6 substances: lead, cadmium, mercury, chrome, PBB and PBDE for producing of electrical and electronic devices. According to this directive cadmium amount should not exceed 0.01% in homogenous material. Additionally European Community produced 2 directives – Directive KWE No 1881/2006 and Directive KWE No 629/2008 which define permissible levels of food pollution inter alia permissible levels of cadmium. Polish Directive of Ministry of Health from 2006 considers cadmium a group 1 harmful substance. This regulation consists also health and safety recommendations for facilities in which workers may be exposed to cadmium (Dz.U. No 121, pos. 571). 2002 novelisation introduces a term of the highest acceptable cadmium concentration depending on time of exposure during work shift, and defines it as 0.01 mg Cd/m<sup>3</sup>. It also states that whenever there is a contact with carcinogenic substance at place of work, levels of this substance should be constantly monitored or

Gromadzenie kadmu w organizmie może się rozpocząć jeszcze przed urodzeniem dziecka, w łonie matki [159, 160]. W wieku niemowlęcym przed ekspozycją drogą pokarmową na metale potencjalnie toksyczne chroni dzieci (karmione piersią) gruczoł piersiowy. Jest on bowiem idealną barierą, która ogranicza przenikanie szkodliwych substancji do mleka matki. Zwiększone ryzyko ekspozycji na kadm obserwuje się u dzieci przyjmujące pokarmy stałe. Jest to spowodowane możliwą akumulacją związków kadmu w produktach spożywczych. Z tego względu ustanowiono rygorystyczne normy zawartości kadmu w tych produktach – szczególnie przeznaczonych dla dzieci, które nie ukończyły jeszcze 12. miesiąca życia [159, 161]. Należy podkreślić, że międzynarodowe organizacje, takie jak np. UNICEF, zalecają dokładny monitoring zawartości metali ciężkich w produktach spożywczych przeznaczonych dla dzieci [159, 162]. W badaniach opublikowanych w Polsce przez *Winiarską-Mieczan* i *Gil* w 2007 r. wykazano, że odżywki dla dzieci zawierają dopuszczalną ilość kadmu, natomiast nie wszystkie są bezpieczne, jeśli chodzi o poziom ołowiu [156, 163].

Kadm, gromadząc się w organizmie dziecka, powodować może wiele dolegliwości i chorób zarówno w wieku młodzieńczym, jak i później [164]. Ze względu na zaburzenia czynności śródbłonna, może mieć wpływ np. na przebieg i czas trwania ciąży (porody przedwczesne, dystrofia wewnątrzmaciczna) [164, 165]. Uważa się także, że Cd może odgrywać rolę w powstawaniu wad wrodzonych u płodu. Stwierdzono na przykład, że ekspozycja na kadm ciężarnych samic szczurów powoduje częstsze występowanie u ich potomstwa rozszczepu wargi i podniebienia [166]. Obserwacje epidemiologiczne potwierdziły również częstsze występowanie tej wady u dzieci z terenów zanieczyszczonych kadmem [166]. Wykazano także, iż istnieje większe ryzyko urodzenia dziecka z rozszczepem wargi i podniebienia przez kobiety zamieszkujące okolice spalarni śmieci. W trakcie spalania odpadów do środowiska dostaje się wiele substancji toksycznych, m.in. związki kadmu [166].

Kilkukrotnie donoszono o ochronnym wpływie łożyska, które stanowi barierę zapobiegającą intoksykacji płodu przez kadm. Stwierdzono, że transport kadmu przez łożysko zachodzi bardzo powoli, a duża jego część jest w łożysku zatrzymywana [10, 167]. W badaniu przeprowadzonym w populacji ciężarnych kobiet z terenu Szczecina stwierdzono znacznie niższe poziomy kadmu we krwi pępowinowej noworodków w porównaniu ze stężeniami Cd we krwi żyłnej ich matek [10]. Oznacza to, że do pewnego momentu płód jest chroniony przed szkodliwym działaniem niektórych metali ciężkich, w tym Cd. Nie wiadomo jednak dokładnie, jakie stężenie kadmu może powodować powstanie mutacji i wad wrodzonych u dzieci oraz w jakim dokładnie mechanizmie te zmiany powstają. Istnieje więc potrzeba przeprowadzenia dalszych badań na ten temat.

Na podstawie badania przeprowadzonego na populacji dzieci z terenu Szczecina, w trakcie którego pobierano do badania krew żylną oraz włosy, aby oznaczyć stężenie kadmu, wykazano, że poziom Cd we krwi był relatywnie

monitored every 6 months (Dz.U. No 36, pos. 314). Directive of Ministry of Health released in 2003 (Dz.U. 2003, a37, pos. 326) defines Polish norms for cadmium content in specific food kinds.

## Resume

Taking into consideration abovementioned negative health outcomes of cadmium exposure, it is absolutely necessary to eliminate this substance from human environment. Reducing its emission by e.g. modification of production processes and decreasing cadmium usage in industry can significantly lower Cd accumulation in living organisms. This will result in decrease in morbidity caused by Cd toxicity and in health improvement of individuals previously exposed to Cd.

## Piśmiennictwo / References

1. Krzywy I., Krzywy E., Pastuszek-Gabinowska M., Brodkiewicz A.: Ołów – czy jest się czego obawiać? *Ann Acad Med Stetin*. 2010, 56 (2), 118–128.
  2. Dżygóra W.: Środowisko – człowiek – zdrowie: wybrane problemy ekologiczne i ekologiczno-zdrowotne. Kolegium Karkonoskie, Jelenia Góra 2009, 124.
  3. Hermann K.S.L.: Noch ein Schreiben über das neue Metall. *Ann Phys*. 1818, 59, 113–116.
  4. Sitarek K., Szadkowska-Stańczyk I., Szymczak W.: Kadm i jego związki. In: Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych. T.3. IMP, Łódź 1996, 67–106.
  5. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Volume 58. IARC, Lyon 1993.
  6. Barański B.: Zaburzenia cyklu płciowego i płodności, prenatalnego i postnatalnego rozwoju potomstwa oraz rozmieszczenia kadmu, miedzi i cynku pod wpływem narażenia samic szczura na kadm. *Stud Mater Monogr*. 1987, 27, 1–134.
  7. Cadmium: Environmental aspects No 135, EHC, WHO, Geneva 1992. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc135.htm> (28.12.2011).
  8. Holleman A.F., Wiberg E., Wiberg, N.: *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*. Berlin 1985, 1056–1057.
  9. Martynowicz H., Skoczyńska A., Karczarek-Wdowiak B., Andrzejak R.: Wpływ kadmu na funkcję gonad męskich. *Med Pr*. 2005, 56, 167–174.
  10. Koziół T., Durska G., Laufer S., Świdorski S.: Stężenie kadmu w krwi kobiet rodzących i noworodków z terenu Szczecina. *Pediatr Pol*. 2000, 75, 71–75.
  11. Bem E., Turzyńska E.: Zagrożenie kadmem w Polsce. *Bromatol Chem Toksykol*. 1992, 25, 361–371.
  12. Dobrzańska B., Moniuszko-Jakoniuk J.: Ocena narażenia ludności na wybrane metale ciężkie. *Pol Tyg Lek*. 1991, 46, 443–447.
  13. Kluska A.M.: Toksyczne działanie kadmu – biologicznego analogu wapnia. *Kosmos*. 1990, 39, 253–263.
  14. Świątczak J., Cimander B.: Kadm w środowisku. *Med Pr*. 1995, 46 (5), Suppl. 5, 39–56.
  15. Batzer H.: Use and possibilities for substitution of cadmium stabilizers. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1983, 7, 117–121.
  16. Hutton M.: Sources of cadmium in the environment. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1983, 7, 9–24.
  17. Ostrowska P.: Kadm – występowanie, źródła zanieczyszczeń, metody recyklingu. *Gospodarka Surowcami Mineralnymi*. 2008, 24, 255–260.
- niski. Może to świadczyć np. o przewlekłej ekspozycji na niskie dawki tego metalu. Natomiast poziom Cd we włosach przekraczał wartości dopuszczalne, co może oznaczać, że kadm, który do organizmu docierał w małych dawkach, kumulował się. Gdy nagromadzi się go wystarczająco dużo, wówczas powodować może dysfunkcje różnych tkanek i narządów, m.in. wspomniane już wcześniej nadciśnienie lub uszkodzenie nerek, a także wystąpienie osteoporozy [164].

## Normy i standardy

Opierając się na danych naukowych, wskazujących na kadm jako jeden z czynników szkodliwych dla zdrowia, wiele organizacji, zarówno międzynarodowych, jak i państwowych, opracowało i wdrożyło normy dopuszczalnego narażenia na Cd dla ludzi. Już w 1989 r. komitet ekspertów działający przy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zdefiniował wartość tolerowanej przez organizm zdrowego człowieka tygodniowej „absorbpcji” (*provisional tolerable weekly intake* – PTWI) kadmu jako 400–500 µg/osobę/tydzień (WHO 1989 r.).

W 1992 r. PTWI kadmu zdefiniowano w nowych jednostkach: dawka pobranego kadmu/kilogram masy ciała. Za bezpieczny poziom w tej chwili uważana jest dawka pobranego kadmu w ilości 7 µg/kg masy ciała, czyli 70 µg kadmu na dobę dla osoby ważącej 70 kg (WHO 1993 r.). W najnowszych badaniach wykazano jednak, iż bezpieczna dawka Cd, tzn. niepowodująca gromadzenia kadmu w narządach mięsnych, powinna wynosić < 30 µg/dzień dla osób dorosłych [168]. Kolejne doniesienia naukowe na temat szkodliwości kadmu spowodowały wydanie w 2010 r. przez Consumer Product Safety Commission (CPSC) nowych zaleceń odnośnie do akceptowalnej dziennej przyjętej dawki kadmu określonej na 0,1 µg/kg masy ciała (dla przewlekłej ekspozycji) [169, 170, 171].

W Unii Europejskiej kadm zaliczany jest obecnie do czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (grupa 2). Obowiązuje jednak dyrektywa RoHS (unijna dyrektywa Restriction of Hazardous Substances – 2002/95/EC), która została transponowana do prawa polskiego rozporządzeniem Ministra Gospodarki z dnia 27 marca 2007 r. (Dz.U. nr 69, poz. 457) i wprowadzona 1 lipca 2006 r. Na jej podstawie zabronione jest używanie 6 substancji: ołowiu, kadmu, rtęci, chromu oraz PBB i PBDE do produkcji urządzeń elektrycznych i elektronicznych. Według tej dyrektywy zawartość kadmu nie powinna przekraczać 0,01% w materiale jednorodnym. Dodatkowo Wspólnota Europejska wydała dwa rozporządzenia – rozporządzenie KWE nr 1881/2006 oraz rozporządzenie KWE nr 629/2008, które definiują dopuszczalne normy poziomów zanieczyszczeń w produktach spożywczych, m.in. dopuszczalne stężenia kadmu. W Polsce rozporządzenie Ministra Zdrowia z 1996 r. zalicza kadm do grupy 1 czynników szkodliwych. Rozporządzenie to zawiera także zalecenia BHP dla zakładów pracy, w których pracownicy mogą być

18. *Bonda E., Włostowski T., Krasowska A.*: Metabolizm i toksyczność kadmu u człowieka i zwierząt. *Kosmos*. 2007, 56, 87–97.
19. *Chmielnicka J., Cherian M.G.*: Environmental exposure to cadmium and factors affecting trace element metabolism and metal toxicity. *Biol Trace Elem Res*. 1986, 10, 243–262.
20. *Satarug S., Garrett S.H., Sens M.A., Sens D.A.*: Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ Health Perspect*. 2010, 118, 182–190.
21. *Satarug S., Haswell-Elkins M.R., Moore M.R.*: Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. *Br J Nutr*. 2000, 84, 791–802.
22. *Francesconi K.A.*: Toxic metal species and food regulations – making a healthy choice. *Analyst*. 2007, 132, 17–20.
23. *Whyte A.L., Hook G.R., Greening G.E., Gibbs-Smith E., Gardner J.P.*: Human dietary exposure to heavy metals via the consumption of greenshell mussels (*Perna canaliculus* Gmelin 1791) from the Bay of Islands, northern New Zealand. *Sci Total Environ*. 2009, 407, 4348–4355.
24. Criteria (dose/effect relationships) for cadmium: report of a working group of experts Prepared for the Commission of the European Communities, Directorate-General for Social Affairs, Health and Safety Directorate. Published for the Commission of the European Communities by Pergamon Press, New York 1978, 202.
25. *Freiberg L., Piscator M., Nordberg G.F., Kjellstrom T.*: Cadmium in the environment. CRC Press, Cleavland, Ohio 1974.
26. Trace metals: exposure and health effects. Ed. E. Di Ferrante. Commission of the European Communities Pergamon Press, Oxford 1978.
27. *Friberg L.T.*: Yant memorial lecture. The rationale of biological monitoring of chemicals – with special reference to metals. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1985, 46, 633–642.
28. *Mustafa H.T., Hassan H.M., Abo-Melha A., Rihan T.I.*: Cadmium and zinc concentrations in the potable water of the Eastern Province of Saudi Arabia. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988, 40, 462–467.
29. *Satarug S., Moore M.R.*: Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect*. 2004, 112, 1099–1103.
30. Raport Komisji Toksykologicznej Rady Sanitarno-Epidemiologicznej. *Med Pr*. 1995, 46, (5), Suppl. 5, 7–23.
31. *Piotrowski J.K., Moniuszko-Jakoniuk J.*: Zarys toksykologii kadmu. *Med Pr*. 1995, 46, (5), Suppl. 5, 27–38.
32. *Wittman R., Hu H.*: Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. *Environ Health Perspect*. 2002, 110, 1261–1266.
33. *Jin T., Nordberg M., Frech W., Dumont X., Bernard A., Ye T.T. et al.*: Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). *Biomaterials*. 2002, 15, 397–410.
34. *Reeves P.G., Chaney R.L.*: Marginal nutritional status of zinc, iron, and calcium increases cadmium retention in the duodenum and other organs of rats fed rice-based diets. *Environ Res*. 2004, 96, 311–322.
35. *Reeves P.G., Chaney R.L.*: Nutritional status affects the absorption and whole-body and organ retention of cadmium in rats fed rice-based diets. *Environ Sci Technol*. 2002, 36, 2684–2692.
36. *Blazka M.E., Shaikh Z.A.*: Sex differences in hepatic and renal cadmium accumulation and metallothionein induction. Role of estradiol. *Biochem Pharmacol*. 1991, 41, 775–780.
37. *Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M. et al.*: Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004, 196, 114–123.
38. *Andersen O., Nielsen J.B., Sorensen J.A., Scherrebeck L.*: Experimental localization of intestinal uptake sites for metals (Cd, Hg, Zn, Se) in vivo in mice. *Environ Health Perspect*. 1994, 102, Suppl. 3, 199–206.
39. *Park J.D., Cherrington N.J., Klaassen C.D.*: Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicol Sci*. 2002, 68, 288–294.
- ekspozowani na kadm (Dz.U. nr 121 poz. 571). Nowelizacja z 2002 r. wprowadza pojęcie najwyższego dopuszczalnego stężenia kadmu w zależności od czasu narażenia w ciągu zmiany roboczej i ustanawia je na poziomie 0,01 mg Cd/m<sup>3</sup>. Stanowi ona również, że jeśli na stanowisku pracy pracownik ma do czynienia z czynnikiem rakotwórczym, należy albo stale monitorować jego poziom, albo wykonywać pomiary systematycznie co 6 miesięcy (Dz.U. nr 36 poz. 314). Polskie normy zawartości kadmu w poszczególnych produktach spożywczych określa Rozporządzenie MZ z 2003 r. (Dz.U. 2003 a. 37 poz. 326).

## Podsumowanie

Mając na uwadze opisane wcześniej negatywne skutki zdrowotne narażenia na związki kadmu, należy bezwzględnie dążyć do wyeliminowania tego pierwiastka z otoczenia człowieka. Ograniczając jego emisję do środowiska poprzez np. modyfikację procesów produkcyjnych oraz zmniejszając wykorzystania Cd w przemyśle, można znacząco zmniejszyć akumulację kadmu w organizmach żywych. Spowoduje to zmniejszenie ilości nowych przypadków zachorowań związanych z toksycznym działaniem Cd oraz poprawę stanu zdrowia osób wcześniej narażonych na kadm.

- 
40. *Ryu D.Y., Lee S.J., Park D.W., Choi B.S., Klaassen C.D., Park J.D.*: Dietary iron regulates intestinal cadmium absorption through iron transporters in rats. *Toxicol Lett*. 2004, 152, 19–25.
  41. *Wojtasik A., Barylko-Piekielna N.*: Stopień potencjalnego zagrożenia zdrowia ze strony metali ciężkich zawartych w racji pokarmowej. *Żyw Człow*. 1995, 22, 3–15.
  42. *Zalups R.K., Ahmad S.*: Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003, 186, 163–188.
  43. *Darago A., Chmielnicka J.*: Znaczenie kadmu, seleniu, cynku i miedzi w rozwoju nowotworów gruczolę krokowego. *Nowotwory*. 2004, 54, 384–398.
  44. *Chmielnicka J., Brzeznička E.A.*: The influence of selenium on the level of mercury and metallothionein in rat kidneys in prolonged exposure to different mercury compounds. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1978, 19, 183–190.
  45. *Komsta-Szumaska E., Chmielnicka J., Piotrowski J.K.*: The influence of selenium on binding of inorganic mercury by metallothionein in the kidney and liver of the rat. *Biochem Pharmacol*. 1976, 25, 2539–2540.
  46. *Komsta-Szumaska E., Chmielnicka J.*: Effect of zinc, cadmium or copper on mercury distribution in rat tissues. *Toxicol Lett*. 1983, 17, 349–354.
  47. *Chmielnicka J., Komsta-Szumaska E., Zareba G.*: Effects of interaction between <sup>65</sup>Zn, cadmium, and copper in rats. *Biol Trace Elem Res*. 1988, 17, 285–292.
  48. *Chmielnicka J., Sowa B.*: Cadmium interaction with essential metals (Zn, Cu, Fe), metabolism metallothionein, and ceruloplasmin in pregnant rats and fetuses. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1996, 35, 277–281.
  49. *Chmielnicka J., Sowa B.*: Variations in metallothionein, Zn, Cu, and Fe concentrations and ceruloplasmin activity in pregnant rat dams and their fetuses. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2000, 46, 130–136.

50. Suzuki Y.: Metal-binding properties of metallothionein in extracellular fluids and its role in cadmium-exposed rats. *Dev Toxicol Environ Sci.* 1982, 9, 25–35.
51. Elinder C.G., Nordberg M., Palm B., Björck L., Jönsson L.: Cadmium, zinc and copper in rabbit kidney metallothionein – relation to kidney toxicity. *Experientia Suppl.* 1987, 52, 677–680.
52. Klaassen C.D., Liu J., Choudhuri S.: Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999, 39, 267–294.
53. Beton D.C., Andrews G.S., Davies H.J., Howells L., Smith G.F.: Acute cadmium fume poisoning. Five cases with one death from renal necrosis. *Br J Ind Med.* 1966, 23, 292–301.
54. Arena M.J.: Poisoning: chemistry, symptoms, treatment. Springfield 1963.
55. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to cadmium. NIOSH, Cincinnati, Ohio 1976.
56. Gleason M.N., Gosselin R.S., Hodge H.C., Smith R.P.: Clinical toxicology of commercial products: acute poisoning. The Williams and Wilkins, Baltimore 1969.
57. Bonnell J.A., Kazantzis G., King E.: A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. *Br J Ind Med.* 1959, 16, 135–147.
58. Bonnell J.A.: Cadmium poisoning. *Ann Occup Hyg.* 1965, 8, 45–49.
59. Lauwerys R.R., Bernard A., Roels H., Buchet J.P., Cardenas A., Gennart J.P.: Health risk assessment of long term exposure to chemicals: application to cadmium and manganese. *Arch Toxicol Suppl.* 1992, 15, 97–102.
60. Lauwerys R.R., Buchet J.P., Roels H.A., Brouwers J., Stanescu D.: Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch Environ Health.* 1974, 28, 145–148.
61. Marek K., Kłopotowski J., Woicka-Marek T., Zuchowska B., Król B.: Zmiany w układzie krwiotwórczym pod wpływem narażenia na kadm. *Pol Tyg Lek.* 1981, 36, 1329–1331.
62. Thun M.J., Schnorr T.M., Smith A.B., Halperin W.E., Lemen R.A.: Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers—an update. *J Natl Cancer Inst.* 1985, 74, 325–333.
63. Kazantzis G., Blanks R.G., Sullivan K.R.: Is cadmium a human carcinogen? *IARC Sci Publ.* 1992, 118, 435–446.
64. Kolonel L., Winkelstein W.: Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet.* 1977, 2 (8037), 566–567.
65. Role of metals in carcinogenesis. Problems of epidemiological evidence. Workshop/conference on the role of metals in carcinogenesis problems of epidemiological evidence. *Environ Health Perspect.* 1981, 40, 11–20.
66. Bako G., Smith E.S., Hanson J., Dewar R.: The geographical distribution of high cadmium concentrations in the environment and prostate cancer in Alberta. *Can J Public Health.* 1982, 73, 92–94.
67. Sorahan T.: Cadmium, arsenic and lung cancer: the bigger picture. *Occup Med (Lond).* 2010, 60, 236.
68. Sorahan T., Esmen N.A.: Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947–2000. *Occup Environ Med.* 2004, 61, 108–116.
69. Sorahan T.: Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946–84. *Br J Ind Med.* 1987, 44, 803–809.
70. Sorahan T., Waterhouse J.A.: Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br J Ind Med.* 1983, 40, 293–300.
71. Elinder C.G., Kjellström T., Hogstedt C., Andersson K., Spång G.: Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med.* 1985, 42, 651–655.
72. Waalkes M.P.: Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res.* 2003, 533, 107–120.
73. Il'yasova D., Schwartz G.G.: Cadmium and renal cancer. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005, 207, 179–186.
74. Goyer R.A., Liu J., Waalkes M.P.: Cadmium and cancer of prostate and testis. *Biometals.* 2004, 17, 555–558.
75. McElroy J.A., Shafer M.M., Trentham-Dietz A., Hampton J.M., Newcomb P.A.: Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006, 98, 869–873.
76. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives. Series, No. 52, 2004.
77. Al-Bader A., Omu A.E., Dashti H.: Chronic cadmium toxicity to sperm of heavy cigarette smokers: immunomodulation by zinc. *Arch Androl.* 1999, 43, 135–140.
78. Chen L., Ren W.H., Zhu S.L., Gao W., Zhou J., Jiang Y.Z. et al.: Effects of chronic cadmium loading on the testis and endocrine function of reproduction in male rats. *Sheng Li Xue Bao.* 2002, 54, 258–262.
79. Niewenhuis R.J., Prozialeck W.C.: Calmodulin inhibitors protect against cadmium-induced testicular damage in mice. *Biol Reprod.* 1987, 37, 127–133.
80. Chia S.E., Xu B., Ong C.N., Tsakok F.M., Lee S.T.: Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1994, 39, 292–298.
81. Telisman S., Cvitković P., Jurasović J., Pizent A., Gavella M., Rocić B.: Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect.* 2000, 108, 45–53.
82. Potts R.J., Bespalov I.A., Wallace S.S., Melamed R.J., Hart B.A.: Inhibition of oxidative DNA repair in cadmium-adapted alveolar epithelial cells and the potential involvement of metallothionein. *Toxicology.* 2001, 161, 25–38.
83. Asmuss M., Mullenders L.H., Eker A., Hartwig A.: Differential effects of toxic metal compounds on the activities of Fpg and XPA, two zinc finger proteins involved in DNA repair. *Carcinogenesis.* 2000, 21, 2097–2104.
84. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 58. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Lyon 1993.
85. Hagino N.: About investigation on itai itai disease. *J Toyama Med Assoc.* 1957, Suppl., 7–12.
86. Kjellström T.: Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium. *IARC Sci Publ.* 1992, 118, 301–310.
87. Jurkiewicz A., Tokarowski A., Wójcik K., Kusz D., Wojciechowski P.: Występowanie kadmu w kościach w przypadkach osteoporozy. *Chir Narządów Ruchu Ortop Pol.* 1996, 61, Suppl. 4B, 311–316.
88. Inaba T., Kobayashi E., Suwazono Y., Uetani M., Oishi M., Nakagawa H. et al.: Estimation of cumulative cadmium intake causing Itai-itai disease. *Toxicol Lett.* 2005, 159, 192–201. Erratum in: *Toxicol Lett.* 2006, 164, 189–190.
89. Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nogawa K.: Dose-response relationship between total cadmium intake calculated from the cadmium concentration in rice collected from each household of farmers and renal dysfunction in inhabitants of the Jinzu River basin, Japan. *J Appl Toxicol.* 2002, 22, 431–436.
90. Kjellström T.: Effects on bone, on vitamin D, and calcium metabolism. In: *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal*, vol II. Eds: L. Friberg, C.G. Elinder, T. Kjellström, G.F. Nordberg. Boca Raton, CRC Press, 1986.
91. Gallagher C.M., Kovach J.S., Meliker J.R.: Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women > or = 50 years of age: NHANES 1988–1994 and 1999–2004. *Environ Health Perspect.* 2008, 116, 1338–1343.
92. Alfvén T., Elinder C.G., Carlsson M.D., Grubb A., Hellström L., Persson B. et al.: Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000, 15, 1579–1586.
93. Staessen J.A., Roels H.A., Emelianov D., Kuznetsova T., Thijs L., Van-gronsveld J. et al.: Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet.* 1999, 353 (9159), 1140–1144.
94. Akesson A., Bjellerup P., Lundh T., Lidfeldt J., Nerbrand C., Samsioe G. et al.: Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect.* 2006, 114, 830–834.
95. Goch A., Goch J.H.: Rola kadmu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśn Tętn.* 2004, 8, 41–44.
96. Bierenbaum M.L., Fleischman A.I., Dunn J., Arnold J.: Possible toxic water factor in coronary heart-disease. *Lancet.* 1975, 1 (7914), 1008–1010.

97. *Whittemore A.S., DiCiccio Y., Provenzano G.*: Urinary cadmium and blood pressure: results from the NHANES II survey. *Environ Health Perspect.* 1991, 91, 133–140.
98. *Glauser S.C., Bello C.T., Glauser E.M.*: Blood-cadmium levels in normotensive and untreated hypertensive humans. *Lancet.* 1976, 1 (7962), 717–718.
99. *Revis N.W., Zinsmeister A.R.*: The relationship of blood cadmium level to hypertension and plasma norepinephrine level: A Romanian study. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1981, 167, 254–260.
100. *Lin J.L., Lu F.H., Yeh K.H.*: Increased body cadmium burden in Chinese women without smoking and occupational exposure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995, 33, 639–644.
101. *Luoma P.V., Nyyh  S., Pyy L., Hassi J.*: Association of blood cadmium to the area of residence and hypertensive disease in Arctic Finland. *Sci Total Environ.* 1995, 160–161, 571–575.
102. *Martynowicz H., Skoczyńska A.*: Toksyczność kadmu. Kadm i nadciśnienie tętnicze. *Pol Arch Med Wewn.* 2004, 111, 243–249.
103. *Lall S.B., Peshin S.S., Gulati K., Khattar S., Das N., Seth S.D.*: Involvement of renin-angiotensin system in hypertensive effect of cadmium in rats. *Indian J Exp Biol.* 1997, 35, 338–391.
104. *Giridhar J., Rathinavelu A., Isom G.E.*: Interaction of cadmium with atrial natriuretic peptide receptors: implications for toxicity. *Toxicology.* 1992, 75, 133–143.
105. *Hinkle P.M., Osborne M.E.*: Cadmium toxicity in rat pheochromocytoma cells: studies on the mechanism of uptake. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994, 124, 91–98.
106. *Skoczyńska A.*: Effect of angiotensin II on the reactivity of isolated mesenteric vessels to norepinephrine in rats poisoned with cadmium. *Int J Occup Med Environ Health.* 1997, 10, 67–77.
107. *Balaraman R., Rathod S.P., Gulati O.D.*: Effect of cadmium on contractile response to spasmogens in vascular and nonvascular tissues. *Indian J Exp Biol.* 1990, 28, 455–459.
108. *Martynowicz H., Skoczyńska A.*: Wpływ kadmu na funkcję śródbłonka naczyniowego. *Med Pr.* 2003, 54, 383–388.
109. *Yamamoto C., Kaji T., Sakamoto M., Kozuka H.*: Cadmium stimulation of plasminogen activator inhibitor-1 release from human vascular endothelial cells in culture. *Toxicology.* 1993, 83, 215–223.
110. *Kaji T., Ohkawara S., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.*: Cadmium-induced alteration of glycosaminoglycans with an enhancement of heparin-like activity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology.* 1994, 94, 161–171.
111. *Grabowska-Maślanka A., Janik A., Chlap Z., Szuperska-Ocetekiewicz A., Sławiński M., Grylewski R.J. et al.*: Influence of cadmium intoxication on thromboresistance of vascular endothelium in rabbits. *J Physiol Pharmacol.* 1998, 49, 61–69.
112. *Kishimoto T., Oguri T., Ohno M., Matsubara K., Yamamoto K., Tada M.*: Effect of cadmium (CdCl<sub>2</sub>) on cell proliferation and production of EDRF (endothelium-derived relaxing factor) by cultured human umbilical arterial endothelial cells. *Arch Toxicol.* 1994, 68, 555–559.
113. *Lawson K., Chatelain P.*: Effects of the divalent cations nickel and cadmium on contractions of rat aorta to endothelin-1. *J Auton Pharmacol.* 1992, 12, 237–243.
114. *Mann J., Farrukh I.S., Michael J.R.*: Mechanisms by which endothelin 1 induces pulmonary vasoconstriction in the rabbit. *J Appl Physiol.* 1991, 71, 410–416.
115. *Kaji T., Ohkawara S., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.*: Transforming growth factor beta-induced tolerance to cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology.* 1994, 88, 69–79.
116. *Kaji T., Mishima A., Koyanagi E., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.*: Possible mechanism for zinc protection against cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology.* 1992, 76, 257–270.
117. *Stohs S.J., Bagchi D., Hassoun E., Bagchi M.*: Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2001, 20, 77–88.
118. *Antonowicz-Juchniewicz J.*: Wpływ kadmu na układ krążenia. *Postępy Hig Med Dośw.* 1999, 53, 733–750.
119. *Kopp S.J., Perry M. Jr., Glonek T., Erlanger M., Perry E.F., B r ny M. et al.*: Cardiac physiologic-metabolic changes after chronic low-level heavy metal feeding. *Am J Physiol.* 1980, 239 (1), H22–30.
120. *Akabori F., Masaoka T., Arai S., Nomiyama K., Nomiyama H., Kobayashi K. et al.*: A nine-year chronic toxicity study of cadmium in monkeys. II. Effects of dietary cadmium on circulatory function, plasma cholesterol and triglyceride. *Vet Hum Toxicol.* 1994, 36, 290–294.
121. *Boscolo P., Carmignani M.*: Mechanisms of cardiovascular regulation in male rabbits chronically exposed to cadmium. *Br J Ind Med.* 1986, 43, 605–610.
122. *Revis N.W., Zinsmeister A.R., Bull R.*: Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: an effect prevented by calcium ion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981, 78, 6494–6498.
123. *Grabowska-Maślanka H., Janik A.*: Ocena toksycznego działania kadmu na ustrój w świetle badań nad zachowaniem się związków lipidowych w ścianie aorty zwierząt. *Folia Med Cracov.* 1994, 35, 39–44.
124. *Abu-el-Zahab H.S., Abdel Aal W.E., Awadallah R., Mikhail T.M., Zakaria K.*: The correlation between serum total cholesterol and some trace elements in serum, liver and heart of rats fed high cholesterol diet. *Nahrung.* 1991, 35, 827–834.
125. *Prost M., Gerkowicz K.*: Badania doświadczalne nad odkładaniem się kadmu w tkankach oka. *Klin Oczna.* 1986, 88, 330–331.
126. *Mulak M.*: Wpływ przewlekłej intoksykacji metalami ciężkimi (ołowiem, kadmem i manganem) na stan układu wzrokowego. *Med Pr.* 1998, 49, 603–607.
127. *Okoł w-Hryniewiczowa Z.*: Zawodowe choroby oka. PZWL, Warszawa 1957.
128. *Jakubowski M.*: Kadm. IMP, Łódź 1989.
129. *Grubb B.R., DuVal G.E., Morris J.S., Bentley P.J.*: Accumulation of cadmium by the eye with special reference to the lens. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985, 77, 444–450.
130. *Ferraro P.M., Costanzi S., Naticchia A., Sturniolo A., Gambaro G.*: Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999–2006. *BMC Public Health.* 2010, 10, 304.
131. *Friberg L.*: Proteinuria and kidney injury among workmen exposed to cadmium and nickel dust; preliminary report. *J Ind Hyg Toxicol.* 1948, 30, 32–36.
132. *J rup L., Elinder C.G.*: Incidence of renal stones among cadmium exposed battery workers. *Br J Ind Med.* 1993, 50, 598–602.
133. *Erfurt C., Roussa E., Th venod F.*: Apoptosis by Cd<sup>2+</sup> or CdMT in proximal tubule cells: different uptake routes and permissive role of endo/lysosomal CdMT uptake. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003, 285, C1367–1376.
134. *Chmielnicka J., Brzeźnicka E., Sniada A.*: Kidney concentrations and urinary excretion of mercury, zinc and copper following the administration of mercuric chloride and sodium selenite to rats. *Arch Toxicol.* 1986, 59, 16–20.
135. *Chmielnicka J., Swietlicka E., Nasiadek M.*: Essential elements as early indicators of hexavalent chromium nephrotoxicity. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2002, 53, 20–26.
136. *Chmielnicka J., Nasiadek M.*: The trace elements in response to lithium intoxication in renal failure. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2003, 55, 178–183.
137. *J rup L., Hellstr m L., Alfv n T., Carlsson M.D., Grubb A., Persson B. et al.*: Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med.* 2000, 57, 668–672.
138. *Thijssen S., Maringwa J., Faes C., Lambrichts I., Van Kerkhove E.*: Chronic exposure of mice to environmentally relevant, low doses of cadmium leads to early renal damage, not predicted by blood or urine cadmium levels. *Toxicology.* 2007, 229, 145–156.
139. *Coyle P., Philcox J.C., Carey L.C., Rofe A.M.*: Metallothionein: the multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci.* 2002, 59, 627–647.
140. *Navas-Acien A., Tellez-Plaza M., Guallar E., Muntner P., Silbergeld E., Jaar B. et al.*: Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol.* 2009, 170, 1156–1164.
141. *Nordberg G.F., Jin T., Wu X., Lu J., Chen L., Lei L. et al.*: Prevalence of kidney dysfunction in humans – relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors. *Biochimie.* 2009, 91, 1282–1285.



142. Nordberg G.F., Nogawa K., Nordberg M., Friedmann J.M.: Cadmium. In: *Handbook on the toxicology of metals*. Eds: G.F. Nordberg, B.A. Fowler, M. Nordberg, L. Friberg. Elsevier, Amsterdam 2007, 445–486.
143. Bernard A.: Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian J Med Res*. 2008, 128, 557–564.
144. Hew K.W., Ericson W.A., Welsh M.J.: A single low cadmium dose causes failure of spermiation in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993, 121, 15–21.
145. Xu L.C., Wang S.Y., Yang X.F., Wang X.R.: Effects of cadmium on rat sperm motility evaluated with computer assisted sperm analysis. *Biomed Environ Sci*. 2001, 14, 312–317.
146. Nolan C.V., Shaikh Z.A.: The vascular endothelium as a target tissue in acute cadmium toxicity. *Life Sci*. 1986, 39, 1403–1409.
147. Kar A.B., Das R.P.: Testicular changes in rats after treatment with cadmium chloride. *Acta Biol Med Ger*. 1960, 5, 153–173.
148. Sen Gupta R., Kim J., Gomes C., Oh S., Park J., Im W.B. et al.: Effect of ascorbic acid supplementation on testicular steroidogenesis and germ cell death in cadmium-treated male rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2004, 221, 57–66.
149. Biswas N.M., Sen Gupta R., Chattopadhyay A., Choudhury G.R., Sarkar M.: Effect of atenolol on cadmium-induced testicular toxicity in male rats. *Reprod Toxicol*. 2001, 15, 699–704.
150. Lui W.Y., Wong C.H., Mruk D.D., Cheng C.Y.: TGF-beta3 regulates the blood-testis barrier dynamics via the p38 mitogen activated protein (MAP) kinase pathway: an in vivo study. *Endocrinology*. 2003, 144, 1139–1142.
151. Sorenson D.R., Brabec M.: The response of adult rat sertoli cells, immortalized by a temperature-sensitive mutant of SV40, to 1,2-dinitrobenzene, 1,3-dinitrobenzene, 2,4-dinitrotoluene, 3,4-dinitrotoluene, and cadmium. *Cell Biol Toxicol*. 2003, 19, 107–119.
152. Chen L., Ren W.H., Zhu S.L., Gao W., Zhou J., Jiang Y.Z. et al.: Effects of chronic cadmium loading on the testis and endocrine function of reproduction in male rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2002, 54, 258–262.
153. Kozielc T., Kędzińska E., Karakiewicz B., Durska B.: Ocena zawartości kadmu i cynku w surowicy krwi, erytrocytach i włosach dzieci z terenu Szczecina. *Med Środow*. 2003, 6, 103–107.
154. Wojtasik A., Barylko-Piekielna N.: Interakcje metali ciężkich ze składnikami odżywczymi. *Żyw Człow*. 1992, 19, 273–281.
155. Floriańczyk B.: Toksyczne i nowotworowe właściwości kadmu. *Now Lek*. 1995, 64, 737–745.
156. Winiarska-Mieczan A., Gil G.: Ocena narażenia niemowląt na pobieranie ołowiu i kadmu z pożywieniem. *Bromat Chem Toksykol*. 2007, 40, 137–144.
157. Razagui I.B., Ghribi I.: Maternal and neonatal scalp hair concentrations of zinc, copper, cadmium, and lead: relationship to some lifestyle factors. *Biol Trace Elem Res*. 2005, 106, 1–28.
158. Gulson B.L., Jameson C.W., Mahaffey K.R., Mizon K.J., Patison N., Law A.J.: Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine and diet of the infant and mother. *Environ Health Perspect*. 1998, 106, 667–674.
159. Childhood lead poisoning. Information for advocacy and action, UNEP/UNICEF 1999.
160. Aldous M.B.: Nutritional issues for infants and toddlers. *Pediatr Ann*. 1999, 28, 101–105.
161. Bem E.M., Orłowski C., Piotrowski J.K., Januszewski K., Pajak J.: Cadmium, zinc, copper, and metallothionein levels in the kidney and liver of inhabitants of upper Silesia (Poland). *Int Arch Occup Environ Health*. 1993, 65, 57–63.
162. Hozyaszk K., Ruszczynska A., Bulska E., Surowiec Z.: Stężenia kadmu w surowicy u matek dzieci z rozszczepami wargi i/lub podniebienia. *Prz Pediat*. 2004, 34, 125–128.
163. Ferm V.H., Carpenter S.J.: The relationship of cadmium and zinc in experimental mammalian teratogenesis. *Lab Invest*. 1968, 18, 429–432.
164. Ferm V.H.: The syneratogenic effect of lead and cadmium. *Experientia*. 1969, 25, 56–57.
165. Domingo J.L.: Metal-induced developmental toxicity in mammals: a review. *J Toxicol Environ Health*. 1994, 42, 123–141.
166. Cesany P., Sevcikova M., Raska L.: The influence of external factors on the development of primary palatal cleft. *Acta Chir Plast*. 1991, 33, 242–252.
167. Boadi W.Y., Yannai S., Urbach J., Brandes J.M., Summer K.H.: Transfer and accumulation of cadmium, and the level of metallothionein in perfused human placentae. *Arch Toxicol*. 1991, 65, 318–323.
168. Satarug S., Baker J.R., Reilly P.E., Moore M.R., Williams D.J.: Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from Australians without occupational exposure to metals. *Arch Environ Health*. 2002, 57, 69–77.
169. Mead M.N.: Cadmium confusion: do consumers need protection? *Environ Health Perspect*. 2010, 118, a528–534.
170. CPSC. Staff Report: Cadmium in Children’s Metal Jewelry. DC: Consumer Product Safety Commission, Washington 2010. <http://tinyurl.com/2eop2fb> (28.12.2011).
171. Public Law 110–314. Consumer Product Safety Improvement Act of 2008. <http://tinyurl.com/6y8zsq> (28.12.2011).

MAŁGORZATA WĘGIERSKA, PIOTR IGNACZAK, JOANNA ZALEWSKA, SŁAWOMIR JEKA

## CHOROBA PAGETA – OPIS PRZYPADKU

### PAGET'S DISEASE: CASE REPORT

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy  
Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz  
Kierownik: dr hab. n. med. *Sławomir Jeka*

#### Summary

*Introduction:* Paget's disease is a chronic metabolic condition characterized by a local imbalance between the resorbing activity of osteoclasts and the osteogenic activity of osteoblasts which leads to the remodeling of bone tissue with richly vascularised foci of loose and compact bone. The disease usually affects the elderly and males predominate. Lesions generally occur in pelvic bones, bodies of lumbar vertebrae, femoral bones, skull, and tibiae. Symptoms depend on the extent of lesions and include pain caused by microfractures or secondary degenerative-productive lesions, warmth in the affected area, bone deformations, fractures, neurological symptoms in the form of compressive or ischemic radiculopathy or compression of cranial nerves, and external carotid steal syndrome with increased flow through the affected bone.

The natural course of the disease can be divided into the following stages: hot (prevalence of increased bone resorption); mixed (bone destruction is accompanied by formation of new bone); cold (predominance of osteoblast activity, diffuse enhancement of bone density, bone enlargement and expansion). Laboratory tests reveal higher levels of markers of bone formation (alkaline phosphatase, N-telopeptide alkaline phosphatase, osteocalcin) and markers of bone resorption (telopeptide of type I collagen, hydroxyproline in urine). Radiology of long bones shows the coexistence of foci of compact and loose bone tissue. The spine reveals picture-frame vertebral bodies with increased anteroposterior dimension and sclerotic remodeling, Thickening of the skull cap is noted. Paget's disease should be differentiated with fibrous dysplasia of bone, hyperparathyroidism, 'juvenile Paget's disease' (familial idiopathic hyperphosphatemia),

lymphoma, and metastatic cancer. Salmon calcitonin represented a breakthrough in therapy. Today, bisphosphonates are recommended to treat Paget's disease.

*Case report:* We present the case of a 50-year-old female who underwent physical examination in January 2011 and was diagnosed with a bone tumor of the skull cap in the right forehead area. X-ray showed osteosclerosis of the skull suggesting Paget's disease. The patient was admitted in March 2011 to the Department of Hematology where multiple myeloma was excluded. Diagnosis was reattempted in January of 2012 at the Clinical Unit of Rheumatology and Connective Tissue Diseases, Second University Hospital in Bydgoszcz. During her stay at the hospital, several laboratory tests (alkaline phosphatase, calcium, parathyroid hormone, osteocalcin, telopeptide of type I collagen), together with radiographs of the skull, forearm, pelvis, and lower leg provided ground for the diagnosis of Paget's disease. The patient was qualified for treatment with ibandronic acid.

**Key words:** Paget's disease – markers of bone turnover – osteoblasts – osteoclasts.

#### Streszczenie

*Wstęp:* Choroba Pageta to przewlekła choroba metaboliczna polegająca na ogniskowym zaburzeniu równowagi między aktywnością resorpcyjną osteoklastów i aktywnością kościotwórczą osteoblastów, prowadząca do przebudowy tkanki kostnej z bogato unaczynionymi ogniskami rozrzedzenia i zagęszczania utkania kostnego. Choroba zwykle dotyczy osób w starszym wieku, częściej mężczyzn. Zmiany pojawiają się najczęściej w kościach miednicy, trzonach

kręgów lędźwiowych, kościach udowych, czaszki i piszczelowych. Objawy zależą od rozległości zmian. Ból może być spowodowany mikrozłamaniem lub wtórnymi zmianami zwyrodnieniowo-wytwórczymi, ociepleniem zajętej okolicy, zniekształceniem kości, złamaniami kostnymi, objawami neurologicznymi (pod postacią uciskowych lub niedokrwienych zespołów korzeniowych, ucisku nerwów czaszkowych), zespołem podkradania tętnicy szyjnej zewnętrznej (wzrost przepływu przez zmienioną chorobowo kość). W naturalnym przebiegu choroby wyróżnia się następujące fazy: gorącą – przewaga wzmożonej resorpcji kości, mieszaną – niszczeniu kości towarzyszy tworzenie nowej kości, zimną – przewaga aktywności osteoblastów, rozlany wzrost gęstości kości, powiększenia i poszerzenia kości. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się wzrost markerów tworzenia kości (fosfatazy zasadowej, fosfatazy zasadowej N-telopeptydu, osteokalcyny) i markerów resorpcji kości (telopeptydu kolagenu typu 1, hydroksyproliny w moczu). W badaniach radiologicznych w kościach długich współistnieją ogniska zagęszczania i rozrzedzenia utkania kostnego, w kręgosłupie zmienione trzony kręgów przybierają kształt tzw. trzonu ramowego o zwiększonym wymiarze przednio-tylnym i przebudowie sklerotycznej, w obrębie czaszki pogrubienie kości sklepienia. Chorobę Pageta należy różnicować z dysplazją włóknistą kości, nadczynnością przytarczyc, „młodzieńczą chorobą Pageta” (rodzinna hiperfosfatemia idiopatyczna), chłoniakiem, przerzutami raka. Przełomem w leczeniu farmakologicznym było zastosowanie kalcytoniny łososiowej. Obecnie rekomendowane są bisfosfoniany.

*Opis przypadku:* W pracy omówiono przypadek 50-letniej kobiety, u której w badaniu fizykalnym w styczniu 2011 r. stwierdzono guza kości pokrywy czaszki okolicy czołowej prawej. W badaniu RTG opisano wówczas zagęszczenia struktury kostnej czaszki sugerujące podejrzenie choroby Pageta. W marcu 2011 r. pacjentka była hospitalizowana na Oddziale Hematologii, gdzie wykluczono szpiczaka mnogiego. W styczniu 2012 r. chora została przyjęta na Oddział Kliniczny Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy w celu ustalenia rozpoznania. W trakcie pobytu wykonano szereg badań laboratoryjnych (m.in. oznaczenie poziomu fosfatazy alkalicznej, wapnia, parathormonu, osteokalcyny, telopeptydu kolagenu typu 1), radiologicznych (czaszki, przedramienia, miednicy, podudzia), na podstawie których potwierdzono rozpoznanie choroby Pageta. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia kwasem ibandronowym.

H a s ł a: choroba Pageta – markery obrotu kostnego – osteoblasty – osteoklasty.

## Wstęp

Choroba Pageta kości została opisana przez angielskiego lekarza Jamesa Pageta (1814–1889) w 1876 r. w periodyku Królewskiej Szkoły Medycyny „Transactions”. Autor

przedstawił swoje spostrzeżenia i wnioski dotyczące rzadko występującej choroby kości. Uważał, że przyczyną tej choroby jest proces zapalny w obrębie tkanki kostnej, o nieznannej etiologii, stąd nazwał ją *osteitis deformans*, czyli zniekształcające zapalenie kości. Wiele jego spostrzeżeń okazało się niezwykle trafnych. Nadal pojawia się w piśmiennictwie nazwa *osteitis deformans* [1].

Choroba Pageta to przewlekła choroba metaboliczna polegająca na ogniskowym zaburzeniu równowagi między aktywnością resorpcyjną osteoklastów i aktywnością kościotwórczą osteoblastów, prowadząca do przebudowy tkanki kostnej z bogato unaczynionymi ogniskami rozrzedzenia i zagęszczania utkania kostnego. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Choroba zwykle dotyczy osób w starszym wieku, częściej mężczyzn. W etiopatogenezie odgrywają rolę czynniki genetyczne. Występują 4 rodzinne postaci choroby Pageta związane z następującymi mutacjami genów:

- *SQSTM1*,
- *VCP*,
- *TNFRSF11A*,
- *TNFRSF11B*.

W 40–50% przypadków rodzinnego występowania choroby wyjściową przyczyną jest mutacja genu *SQSTM1*. Mutacja ta prowadzi do zaburzeń układu RANK-RANKL – osteoprotegeryny. Dochodzi do nadmiernej stymulacji rekrutacji i aktywności prekursorów osteoklastów. W tych procesach uczestniczy: wit. 1,25(OH) D, parathormon, interleukina 6, czynnik martwicy nowotworów alfa. Resorpcja inicjuje cykl przemian, których skutkiem jest nasilenie kościotworzenia. Uważa się, że do rozwoju pełnoobjawowego obrazu klinicznego potrzebne są czynniki zewnętrzne, np. infekcje wirusowe, przede wszystkim myksovirusy.

Występują następujące postaci kliniczne:

- młodzieńcza, dziedziczna autosomalnie recesywnie;
- klasyczna, dotyczy osób dorosłych, częściej mężczyzn, może być jedno- lub wieloogniskowa.

Zmiany pojawiają się najczęściej w kościach miednicy, trzonach kręgów lędźwiowych, kościach udowych, czaszki i piszczelowych. Objawy zależą od rozległości zmian. Dominuje ból z powodu mikrozłamań lub wtórnych zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych, ocieplenie zajętej okolicy, zniekształcenie kości, złamania kości długich, objawy neurologiczne pod postacią uciskowych lub niedokrwienych zespołów korzeniowych, ucisk nerwów czaszkowych, zespół podkradania tętnicy szyjnej zewnętrznej (wzrost przepływu przez zmienioną chorobowo kość), wtórna nadczynność przytarczyc, *osteosarcoma* [2]. Z powodu długo utrzymującego się procesu przebudowy i resorpcji układu kostnego choroba Pageta traktowana jest jako stan przedrakowy – pierwotny rak kości, *osteosarcoma* [3]. Zmiany w obrazie rentgenowskim zależą od stadium choroby. We wczesnej – osteolitycznej, czyli gorącej fazie, dochodzi do rekrutacji i aktywacji osteoklastów. Powoduje to wzmożoną resorpcję w tkance kostnej. Widoczne jest przejaśnienie w kształcie klina,

które szerząc się w obrębie trzonu kości, niszczy warstwę korową i gąbczastą. Opisywane jest to jako „klin posuwający się naprzód”, „plomień świecy” lub „żdźbło trawy”. W czaszce najczęściej zajęte są kości czołowe. Obszar niszczenia kości czaszki określane jest jako osteoporoza ograniczona (*osteoporosis circumscripta*) i wygląda jak zmiany osteolityczne. W fazie pośredniej, czyli mieszanej, współistnieją dwa procesy: niszczenia kości i tworzenia nowej, z przewagą tego drugiego. Na zdjęciach RTG uwidocznione są zgrubienia warstwy korowej i pogrubienie rysunku beleczkowego kości gąbczastej. W miednicy dochodzi do zgrubienia warstwy korowej i sklerotyzacji linii biodrowo-grzebieniowej oraz kulszowo-łonowej. W kręgosłupie występuje objaw „ramy obrazu” („krąg ramowy”). Spowodowany jest on zgrubieniem (zdwojeniem) blaszek granicznych, co daje obraz grubej, podwójnej ramki otaczającej wewnątrz trzonu kręgowego. W czaszce mogą być widoczne plamiste strefy zagęszczania określane jako „kłębki bawełny”. Czasami w czaszce można napotkać obraz naprzemiennie występujących drobnych ognisk resorpcyjnych i osteosklerotycznych, zjawisko to określa się jako „obraz pieprzu i soli”. W fazie zimnej, osteosklerotycznej, następuje rozlany wzrost gęstości oraz powiększenie i poszerzenie kości, zgrubienie warstwy korowej, zamazanie granicy między warstwą korową a istotą gąbczastą. W sklepieniu czaszki cechą charakterystyczną jest tak zwana obliteracja przestrzeni śródkostnej [4]. W obrębie kręgosłupa nadmierna sklerotyzacja kręgu daje obraz kręgu „z kości słoniowej” [5]. W kościach długich może wystąpić łukowate wygięcie [4]. Inne badania obrazowe, które są pomocne w rozpoznaniu, to scyntygrafia umożliwiająca rozpoznanie wielogniskowego zajęcia szkieletu. Tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR) pozwalają na wykrycie choroby we wczesnych stadiach [2]. W fazie aktywnej choroby w badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższoną aktywność markerów metabolizmu kostnego:

- swoistych dla syntezy kości, takich jak fosfataza zasadowa, fosfataza zasadowa N-telopeptydu (NT), propeptyd prokolagenu typu I (P1NP), osteokalcyna (OC);
- swoistych dla resorpcji kości, to jest C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (CTX), hydroksyprolina [2].

Charakterystyczny obraz histologiczny dla choroby Pageta to „mozaika” zaburzonej i aktywnej przebudowy kości wynikającej z resorpcji kości przez osteoklasty i kościotworzenia przez osteoblasty, z dużą liczbą naczyń krwionośnych.

Chorobę Pageta należy różnicować z:

- nadczynnością przytarczyc (obraz „koszulki rugby” w obrębie kręgosłupa);
- zwiększoną przebudową kostną (*osteitis fibrosa cystica*);
- dysplazją włóknistą kości (*fibrosis cystica*);
- chłoniakiem;
- naczyniakiem kręgu;
- rozległymi przerzutami osteoblastowymi [2, 4].

Leczenie choroby Pageta powinno mieć na celu: zmniejszenie dolegliwości bólowych, zmniejszenie ryzyka złamań na tle zmian chorobowych, zapobieganie deformacjom układu kostnego (wykazano możliwość zapobiegania deformacjom twarzoczaszki dzięki leczeniu z wykorzystaniem bisfosfonianów), zapobieganie powstawaniu zmian zwyrodnieniowych stawów, prewencji powikłań neurologicznych, takich jak głuchota, czy zmian o typie stenozji kanałowej kręgosłupa. Ponadto planowanie leczenia operacyjnego i prewencja transformacji nowotworowej [6].

W łagodzeniu dolegliwości bólowych stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne. Rekomendowane leki w chorobie Pageta to: kalcytonina, ryzedronian, alendronian, zole-dronian, pamidronian oraz ibandronian. Należy kontrolować stężenie wapnia i wit. D3, w razie potrzeby włączyć ich substytucję [2]. Zabiegi operacyjne są bardzo trudne pod względem technicznym. Kość ulega pogrubieniu, deformacji, staje się twarda. Może wystąpić masywne krwawienie śród- i pooperacyjne, ponieważ zaburzenia mikroarchitektury kości prowadzą do powstania lakunarnych zbiorników naczyniowych w obrębie kości. Zmieniony metabolizm kostny może mieć wpływ na tempo gojenia się kości po zabiegach operacyjnych. Podjęcie decyzji o zabiegu operacyjnym wymaga dobrej współpracy między zespołem lekarskim a pacjentem [1]. Do zabiegu należy odpowiednio przygotować pacjenta, aby zmniejszyć ryzyko krwawienia śródoperacyjnego. Uważa się, że warunkiem koniecznym do jego spełnienia jest obniżenie aktywności fosfatazy alkalicznej [4].

Powikłaniem miejscowym może być uszkodzenie nerwów przebiegających w sąsiedztwie zmienionej kości, co powoduje zaburzenia słuchu, powonienia, widzenia oraz pojawienie się zespołów korzeniowych. Osłabienie struktury kości prowadzi do patologicznych złamań, które mogą być powikłane brakiem zrostu [2]. Rzadko występującym, ale poważnym powikłaniem choroby są zmiany mięsakowate. W obrazie radiologicznym można zaobserwować wówczas osteolityczne niszczenie kości w miejscu zmiany w przebiegu choroby Pageta, przerwanie warstwy korowej, masę miękkotkankową. Ważne jest również odróżnienie złośliwej przemiany kości dotkniętej chorobą od przerzutów raka z płuca, piersi, nerek, przewodu pokarmowego czy prostaty [4].

## Opis przypadku

Przypadek dotyczy 50-letniej kobiety, u której w badaniu fizykalnym w styczniu 2011 r. stwierdzono guza kości pokrywy czaszki okolicy czołowej prawej, o średnicy ok. 4 cm. W badaniu RTG opisano rozlane zagęszczenia struktury kostnej. Zalecono dalszą diagnostykę z rozważeniem choroby Pageta, zwłóknienia szpiku i kości. W TK głowy wykonanej w marcu 2011 r. uwidoczniono nieregularne pogrubienie i przebudowę sklerotyczną kości czaszki, zwłaszcza guza czołowego po stronie prawej (w tej okolicy łuska kości osiągnęła 35–40 mm), pogrubiając blaszki

wewnętrzna i zewnętrzna – obraz sugerował chorobę Pageta. Mniejsze nasilenie zmian było po stronie lewej – obraz przypominał *hyperostosis frontalis interna*. Uwidoczniono cechy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego ze szczelnym układem komorowym z powodu impresji przez struktury kostne. Ponadto pacjentka choruje na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, chorobę zwyrodnieniową stawów kolanowych oraz przeżyła cholecystektomię. W marcu 2011 r. pacjentka była hospitalizowana na Oddziale Hematologii, gdzie przeprowadzono diagnostykę w kierunku szpiczaka mnogiego. Nie wykazano obecności białka monoklonalnego, poziomy łańcuchów lekkich kappa oraz lambda w surowicy i w moczu były prawidłowe. W badaniu radiologicznym czaszki nie wykazano ognisk osteolitycznych typowych dla szpiczaka. Wykonano biopsję aspiracyjną szpiku kostnego z kolca biodrowego tylnego, uzyskując prawidłowy mielogram z nieznacznie podwyższonym odsetkiem limfocytów. Zabieg trepanobiopsji nie powiódł się, gdyż ze względu na zbyt twardą kość nie uzyskano trepanobiopsji do badania histopatologicznego. Otrzymane wyniki badań nie potwierdziły szpiczaka mnogiego. Z powodu stwierdzonej podczas próby trepanobiopsji znacznej twardości kości, obniżonego poziomu wapnia zjonizowanego i fosforanów zalecono dalszą diagnostykę w kierunku choroby Pageta. Pacjentka została skierowana do Poradni Diagnostyki i Leczenia Osteoporozy. W maju 2011 r., na podstawie wyników wykonanych badań oceniających gospodarkę wapniowo-fosforanową, stwierdzono jedynie zwiększone wydalanie fosforu nieorganicznego w moczu. Poziom fosfatazy alkalicznej, wapnia całkowitego, fosforu nieorganicznego i parathormonu w surowicy był prawidłowy. W badaniu densytometrycznym odcinka lędźwiowego kręgosłupa gęstość masy kostnej przewyższała zakres normy dla płci i wieku. W styczniu 2012 r. pacjentka została przyjęta na Oddział Kliniczny Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Bydgoszczy w celu ustalenia diagnozy. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wykładniki stanu zapalnego CRP, OB, obniżony poziom fosforu nieorganicznego. Prawidłowy był poziom fosfatazy alkalicznej, wapnia całkowitego i natywnego parathormonu. W dobowej zbiórce moczu zmniejszony był poziom wydalania dobowego wapnia całkowitego 0,70 mmol/24 godz. (N 2,50–6,25) i fosforu nieorganicznego 16,0 mmol/24 godz. (N 16,5–48,5). Nie stwierdzono w moczu wolnych łańcuchów lekkich. Oznaczono poziom markeru swoistego dla syntezy kości osteokalcyny, która była obniżona (6,2 ng/mL, N 15,0–46,0), oraz markeru swoistego dla resorpcji kości C-telopeptydu kolagenu typu I, którego wartość była powyżej normy (5,4 ug/L, N 1,6–4,2). Wykonano badania radiologiczne (czaszki, miednicy, stawów nadgarstkowych z kośćmi długimi przedramienia, stawów skokowych z kośćmi długimi podudzi). W badaniu RTG czaszki uwidoczniono przebudowę sklerotyczną kości pokrywy czaszki, głównie w okolicy czołowej, o wyglądzie mapy geograficznej, natomiast w RTG miednicy zaobserwowano zmiany sklerotyczne odpowiadające chorobie Pageta. Podczas kolejnej

hospitalizacji w lutym 2012 r. zaobserwowano obniżenie poziomu wapnia zjonizowanego, fosforu nieorganicznego i wit. 25-OH D3 w surowicy krwi. Pozostałe wyniki, jak: wapń całkowity, fosfataza alkaliczna, stężenie i wydalanie z moczem wapnia i fosforu nieorganicznego, poziom TSH i hormonów tarczycy były prawidłowe. W badaniu RTG kręgosłupa L-S opisano sklerotyzację powierzchni dolnych stawów międzywyrostkowych. W badaniu densytometrycznym odcinka lędźwiowego kręgosłupa gęstość masy kostnej była większa niż wynosi zakres normy dla płci i wieku. Pobrano również fragment kostny z talerza biodrowego w celu przeprowadzenia oceny histopatologicznej w Instytucie Reumatologii w Warszawie. Fragment kostny ze względu na dużą twardość poddawany był działaniu kwasu solnego. W otrzymanym wyniku badania histopatologicznego obraz przemawia za rozpoznaniem choroby Pageta w stanie nieaktywnym. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia kwasem ibandronowym i.v. w odstępach 3-miesięcznych i rozpoczęto suplementację wapnia i witaminy D.

## Dyskusja

W większości przypadków (80–90%) choroba Pageta rozpoczyna się skrycie, postępuje powoli i przez długi czas nie powoduje dolegliwości [7]. Diagnostyka opiera się na klasycznych badaniach radiologicznych, TK, MR i scyntygrafii. W opisywanym przypadku chora również nie zgłaszała żadnych dolegliwości. Zgłosiła się do swojego lekarza rodzinnego z prośbą o wystawienie wniosku na leczenie uzdrowiskowe. Wówczas w badaniu fizykalnym lekarz stwierdził guza kości pokrywy czaszki okolicy czołowej prawej i zlecił wykonanie zdjęcia RTG czaszki. *Świątkowski i wsp.* [8] w swojej pracy oceniali obraz radiologiczny w przebiegu choroby Pageta. U 24 chorych (14 kobiet i 10 mężczyzn) z rozpoznaną chorobą Pageta wykonali zdjęcia radiologiczne czaszki, kręgosłupa, miednicy, klatki piersiowej i kości długich. Jeden pacjent miał wykonane TK głowy i miednicy. Brali pod uwagę lokalizację, rozległość zmian, obraz radiologiczny i powikłania. Otrzymali następujące wyniki: u 15 chorych (62,5%) występowały zmiany jednoogniskowe, u 9 (37,5%) wielogniskowe; u większości w obrazie RTG przeważała przebudowa osteosklerotyczna, tylko u 3 pacjentów – zmiany osteolityczne. Zmiany najczęściej dotyczyły: sklepienia czaszki – 9 (37,5%), kości piszczelowej – 7 (29%), miednicy – 5 (21%), kości udowej – 4 (16,6%), kręgosłupa – 3 (12,5%). Tylko u jednego chorego zmiany stwierdzono w kości ramiennej, obojczyku, łopacie i żebrach. W kościach sklepienia czaszki był obraz mapy geograficznej (*osteoporosis circumscripta*) w fazie litycznej. Zgrubienie kości czaszki oraz ogniskowe zagęszczenia przypominające kłębki bawełny stwierdzano w fazie mieszanej i osteoblastycznej. Miednica oraz kości długie były niekształcone i zgrubiałe. W kościach długich obserwowano objaw „płomienia świecy” lub „zdżbła trawy”, ubytek osteolityczny w kształcie klinu. Zmiany w kręgosłupie głównie

lokalizowały się w odcinku lędźwiowym, w postaci kręgów ramowych, w jednym przypadku kręgi „z kości słoniowej” [8]. *Grzesiakowska i Tacikowska* [9] w swojej pracy oceniały obraz choroby Pageta w TK wysokiej rozdzielczości (HRCT). U 6 chorych (4 mężczyzn i 2 kobiet) z rozpoznaną chorobą Pageta wykonały zdjęcia radiologiczne i HRCT. Czterech pacjentów miało zmiany jednoogniskowe, dwóch wielogniskowe. U trzech pacjentów występowały zmiany w miednicy. W HRCT kości obserwowano przebudowę osteoblastyczną w postaci silnie wysyconych obszarów zbitej kości. Między nimi występowały pola niewupnionej tkanki kostnej. Warstwa korowa miała nierówny zarys zewnętrzny, a od strony zewnętrznej przybywało tkanki kostnej, co powodowało pogrubienie i zniekształcenie kości [9]. Do rozpoznania choroby Pageta posłużyła również duża gęstość kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa przekraczająca normy dla wieku i płci w badaniu densytometrycznym. *Sieradzki* wskazuje, że w chorobach metabolicznych kości różne są relacje między procesami tworzenia i resorpcji. Chorobę Pageta różnicuje on z osteoporozą zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 1, w której ujął takie dane, jak wiek, płeć, masa kostna, zmiany kostne, nowotwory kości, poziom fosfatazy alkalicznej i hydroksyproliny w moczu [10]. Charakterystycznym objawem choroby jest zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej w osoczu i wskaźników kościotworzenia, np. osteokalcyny i resorpcji, najczęściej C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I i hydroksyproliny. Poziom fosfatazy alkalicznej wytwarzanej przez osteoblasty w aktywnej fazie choroby znacznie wzrasta. Wzrost skorelowany jest z wielkością ogniska i może osiągać duże wartości [11]. W badaniach laboratoryjnych u opisywanej chorej aktywność fosfatazy alkalicznej była prawidłowa, natomiast osteokalcyny obniżona (poziomu hydroksyproliny

nie oznaczano). Trzeba pamiętać, że choroba ma przebieg fazowy, występują okresy zaostrzeń i remisji. W czasie remisji wyniki badań mogą być prawidłowe [11]. *Baryłka-Morawska i Kamińska-Tchórzewska* opisały przypadek 44-letniej pacjentki, u której rozpoznanie choroby Pageta sprawiło wiele trudności [12]. Pacjentka była wielokrotnie hospitalizowana z powodu dolegliwości bólowych w okolicy lędźwiowej kręgosłupa, stawu biodrowego i uda prawego. W RTG miednicy było widoczne nieduże ognisko rozrzedzenia struktury kostnej. Ze względu na niejasny obraz radiologiczny kości miednicy pobrano fragment kostny, wykonano biopsję szpiku i na podstawie wykonanego mielogramu wysunięto podejrzenie histocytozy X. Gdy chora trafiła do Kliniki Reumatologii, w badaniu przedmiotowym stwierdzono m.in. bolesność i zwiększone ucieplenie prawego talerza biodrowego, ograniczenie ruchomości w stawie biodrowym. W badaniach laboratoryjnych oznaczono wysoki poziom fosfatazy alkalicznej i zwiększone wydalanie hydroksyproliny. Na podstawie wykonanego ponownie mielogramu wykluczono histocytozę X. W badaniach radiologicznych uwidoczniono zmiany w postaci przebudowy struktury kostnej, z nowotworzeniem gruboboleczkowej kości. W czasie obserwacji zmiany ulegały progresji, w postaci coraz grubszych pasm kostniejących i odczynów okostnowych. W badaniu histopatologicznym fragmentu kostnego stwierdzono przebudowę kości z dużą ilością naczyń krwionośnych. Po włączeniu pacjentce kalcytoniny dolegliwości się zmniejszyły, parametry laboratoryjne (fosfataza alkaliczna w surowicy i hydroksyprolina w moczu) wróciły do normy [12].

## Wnioski

- Większość zachorowań na chorobę Pageta w początkowym okresie ma przebieg bezobjawowy.
- Zmiany radiologiczne oraz wyniki badań laboratoryjnych zależą od stadium choroby.
- Ustalenie ostatecznego rozpoznania wymaga przeprowadzenia bardzo dokładnej diagnostyki różnicowej, zwłaszcza z wykluczeniem nadczynności przytarczyc, zwiększonej przebudowy kostnej, dysplazji włóknistej kości, chłoniaków, raków pierwotnych kości i przerzutów nowotworowych.

## Piśmiennictwo

- Chmielewski D.*: Choroba Pageta kości. *Post Nauk Med.* 2008, 6, 413–419.
- Reumatologia.* Ed. M. Puszczewicz. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010, 446–449.
- Ishikawa Y., Tsukuma H., Miller R.W.*: Low rates of Paget's disease of bone and osteosarcoma in elderly Japanese. *Lancet.* 1996, 347, 1559.
- Greenspan A.*: Diagnostyka obrazowa w ortopedii. Mediage, Warszawa 2004, 843–857.
- Meunier P.J., Vignot E.*: Therapeutic Strategy in Paget's Disease of Bone. *Bone.* 1995, 17 (5), 489–491.

Tabela 1. Różnicowanie osteoporozy i Choroby Pageta [10]

Table 1. Differentiation of osteoporosis and Paget's disease [10]

Parametry Parameters	Choroba Pageta Paget's disease	Osteoporoza Osteoporosis
Wiek / Age	> 40 lat / > 40 years	> 50 lat / > 50 years
Płeć / Gender	M = K / M = F	M < K / M < F
Masa kostna Bone mass	↑	↓
Zmiany kostne Bone lesions	deformacja, złamania deformation, fractures	złamania fractures
Nowotwory kości Bone tumors	↑	→
Fosfataza alkaliczna Alkaline phosphatase	↑	→
Hydroksyprolina w moczu Hydroxyproline in urine	↑	→

↑ wzrost / increase, ↓ spadek / decrease, → bez zmian / no change

6. Selby P.L., Davie M.W., Ralston S.H., Stone M.D.: Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone*. 2002, 31 (3), 10–19.
7. Góralczyk W.: Trudności w rozpoznawaniu choroby Pageta. *Pol Tyg Lek*. 1987, 42, 784–785.
8. Świątkowski J., Michałowska I., Kotapski J., Błasińska-Przerwa K., Półtorak D.: Obraz radiologiczny choroby Pageta. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2002, 4 (6), 673–678.
9. Grzesiakowska U., Tacikowska M.: Choroba Pageta w badaniu KT wysokiej rozdzielczości. *Pol Przegl Radiol*. 2002, 67 (1), 75–78.
10. Sieradzki J.: Diagnostyka różnicowa osteoporozy. *Przegl Lek*. 1997, 54 (4), 260–262.
11. Malawski S.: Spondyloortopedia. Cz. III. Nowotwory i zmiany nowotworopodobne kręgosłupa. CMKP, Warszawa 1991, 322–332.
12. Baryłka-Morawska I., Kamińska-Tchórzewska E.: Choroba Pageta w świetle obserwowanego przypadku. *Reumatologia*. 1992, 30, 3–4, 266–268.

### Komentarz

Choroba Pageta kości charakteryzuje się występowaniem co najmniej jednego ogniska nieprawidłowej absorpcji kości z następowym nieprawidłowym kościotworzeniem. W Europie występuje z największą częstością w Wielkiej Brytanii. Należy również do częstych chorób w byłych koloniach brytyjskich. W Stanach Zjednoczonych choruje ok. 1% populacji. W Europie Wschodniej występuje rzadziej<sup>1</sup>. Genetyczne tło choroby, które można było podejrzewać na podstawie epidemiologii, jest coraz lepiej udowodnione w nowych badaniach, co podkreślili autorzy komentowanego doniesienia. Z przedstawionego przez autorów przeglądu polskiego piśmiennictwa wynika, że choroba Pageta jest w naszym kraju rzadko opisywana. Podnosi to wartość pracy.

Rzadkie rozpoznawanie może wynikać z występowania częstych przypadków bezobjawowych, co może mieć

związek z przeważnie jednoogniskowym charakterem zmian. Objawy ze strony układu kostno-szkieletowego są wypadkową procesów zbytnej resorpcji kości, która prowadzi do jej zbyt dużej giętkości i zniekształceń oraz procesów wytwórczych powodujących nadmierny przerost kości również prowadzący do deformacji. Oprócz opisywanych przez autorów doniesienia powikłań miejscowych związanych z przebudową kości, opisywane są niezwykle, choć kazuistyczne przypadki choroby Pageta dotyczące powikłań naczyniowych. Ogniska przebudowy kostnej związane są z rozwojem znacznego unaczynienia w tych miejscach. Skutkiem jest rozwój krążenia hiperkinetycznego i w konsekwencji objawy niewydolności krążenia o nietypowym patomechanizmie, bez upośledzenia funkcji skurczowej serca. Takie przypadki występują jednak rzadko i ograniczone są do wielogniskowych postaci choroby. Zapobieganie powikłaniom stanowi jeden z głównych celów terapeutycznych. Pomimo dużych postępów leczenia, skuteczność zależy w dużej mierze od etapu choroby, na którym rozpocznie się terapię<sup>2,3,4</sup>.

Diagnostyka i monitorowanie chorego są trudne. Omawiane doniesienie systematyzuje wiedzę na ten temat. Szczególnie cenne jest przypomnienie wskazówek diagnostycznych, w tym rzadkich objawów radiologicznych, oraz zwrócenie uwagi na problem całościowej opieki nad chorymi.

dr n. med. *Marcin Milchert*,  
prof. dr hab. n. med. *Marek Brzosko*

<sup>1</sup> Naot D.: Paget's disease of bone: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011, 18, 352–358.

<sup>2</sup> Trzeńska-Butkiewicz B., Brzosko M.: Choroby układu ruchu rzadko występujące w wieku dorosłym. In: *Reumatologia kliniczna*. Ed. M. Brzosko, Wyd. Pom. Uniw. Med. w Szczecinie, Szczecin 2010, 255–256.

<sup>3</sup> Cundy T., Reid I.R.: Paget's disease of bone. *Clin Biochem*. 2012, 45, 43–48.

<sup>4</sup> Ortega-Calvo M., Barón-Esquivias G., Quijada-Carrera J.: Diastolic dysfunction with preserved ejection fraction in a patient with Paget's disease of bone. *An Med Interna*. 2005, 22, 455–455.

TACJANA BARCZYŃSKA, IWONA DANKIEWICZ-FARES, HALINA BILIŃSKA-RESZKOWSKA,  
JOANNA ZALEWSKA, SŁAWOMIR JEKA

## NIETYPOWA LOKALIZACJA ZIARNINIAKA WEGENERA Z ZAJĘCIEM SUTKA – OPIS PRZYPADKU

### ATYPICAL LOCATION OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS WITH BREAST INVOLVEMENT: CASE REPORT

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy  
Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz  
Kierownik: dr hab. n. med. *Sławomir Jeka*

#### Summary

*Introduction:* Wegener's granulomatosis is a disease of unknown etiology associated with the presence of serum antibodies against proteinase 3 in most cases. It is characterized by formation of inflammatory infiltrates presenting as granulomas with fibrinoid necrosis, as well as by ulceration and inflammation of small and medium-sized vessels with the involvement of upper and lower airways and kidneys. The process may also occur in other less typical locations, such as the gastrointestinal tract, heart, and nervous system. There are some reports on the location of lesions in the breast.

*Case report:* We report a case of a 57-year-old female with Wegener's granulomatosis. In this patient, lesions in the skin, kidneys, upper airways, and lungs were accompanied by a breast tumor revealing the distinctive pattern of an inflammatory granuloma. The disease began in December 2002. The patient experienced painful and swollen joints, fever, mucous-purulent-bloody nasal discharge, and subcutaneous nodules with a tendency to ulceration. Histologically, the nodules had a texture typical for inflammatory granuloma. Renal symptoms included mild proteinuria, abnormalities in the sediment (fresh and leached erythrocytes), and slightly elevated serum creatinine. HRCT of the lungs revealed bilateral pulmonary nodules. The presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in serum with the cytoplasmic fluorescence pattern (c-ANCA/PR-3) was confirmed. The disease progressed with perforation of the nasal septum and extensive destructive changes within

the bony structures of the paranasal sinuses. The patient underwent thoracic surgery in 2008 due to an inflammatory tumor in the upper lobe of the right lung. Two years later a tumor in the right breast was detected. Histopathology of the lung and breast tumors showed high similarity of both processes corresponding to lesions typical for Wegener's granulomatosis. The patient was treated with prednisone, methylprednisolone, methotrexate, cyclophosphamide, and azathioprine.

*Conclusions:* This case provides evidence that Wegener's granulomatosis is a systemic disease with a wide spectrum of organ involvement which should be taken into account during differential diagnosis of breast tumors.

**Key words:** Wegener's granulomatosis – breast tumor – cANCA antibodies – histopathological examination.

#### Streszczenie

*Wstęp:* Ziarniniak Wegenera jest chorobą o nieustalonej etiologii, związaną w większości przypadków z obecnością w surowicy przeciwciał skierowanych przeciwko proteinazie 3. Cechuje się powstawaniem nacieków zapalnych pod postacią ziarniniaków z martwicą włóknikową i owrzodzeniami, a także zapaleniem małych oraz średnich naczyń z zajęciem górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Proces chorobowy może występować również w innej, mniej typowej lokalizacji, jak np. przewód pokarmowy, serce,



układ nerwowy. Istnieją też nieliczne doniesienia o umiejscowieniu zmian chorobowych w sutku.

*Opis przypadku:* Opisany przypadek dotyczy 57-letniej pacjentki z ziarniniakiem Wegenera, u której poza zmianami w obrębie skóry, nerek, górnych dróg oddechowych i płuc stwierdzono także guz piersi o utkaniu charakterystycznym dla ziarniniaka zapalnego. Choroba rozpoczęła się w grudniu 2002 r. U pacjentki występowały bóle i obrzęki stawów, gorączka, śluzowo-ropno-krwista wydzielina z nosa oraz guzki podskórne ze skłonnością do owrzodzeń, które w badaniu histopatologicznym miały utkanie ziarniniaka zapalnego. Obserwowane objawy ze strony nerek dotyczyły niewielkiego białkomoczu, zmian w osadzie (erytrocyty świeże i wyługowane) oraz nieznacznie podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy. W tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości płuc stwierdzono obustronnie guzki płucne. W surowicy wykazano obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych o typie świeceni cytoplazmatycznym (c-ANCA/PR-3). W przebiegu choroby doszło do perforacji przegrody nosa oraz rozległych zmian destrukcyjnych w obrębie struktur kostnych zatok obocznych nosa. W 2008 r. pacjentka została poddana operacji torakochirurgicznej z powodu guza zapalnego płata górnego płuca prawego. Po 2 latach u chorej wykryto guz piersi prawej. W konsultacyjnym badaniu histopatologicznym preparatów guza płuca i guza sutka stwierdzono wysokie podobieństwo obu procesów odpowiadające zmianom o typie ziarniniaka Wegenera. Pacjentka była leczona m.in. prednizonem, metyloprednizolonem, metotreksatem, cyklofosfamidem i azatiopryną.

*Wnioski:* Opisany przypadek stanowi potwierdzenie charakteru ziarniniaka Wegenera jako choroby ogólnoustrojowej o szerokim spektrum objawów narządowych, którą należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej guzów sutka.

**H a s ł a:** ziarniniak Wegenera – guz piersi – przeciwciała cANCA – badanie histopatologiczne.

## Wstęp

Ziarniniak Wegenera (łac. *granulomatosis Wegeneri*, ang. *Wegener's granulomatosis*) jest chorobą o nieustalonej etiologii, związaną w większości przypadków z obecnością w surowicy przeciwciał skierowanych przeciwko proteinazie 3 znajdującej się w cytoplazmie neutrofilów (PR3-ANCA; *antineutrophil cytoplasmic antibodies* – PR3). Cechuje się powstawaniem nacieków zapalnych pod postacią ziarniniaków z martwicą włóknikową i owrzodzeniami, a także zapaleniem małych oraz średnich naczyń z zajęciem górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Proces chorobowy może występować również w innej, mniej typowej lokalizacji, jak np. przewód pokarmowy, serce, układ nerwowy [1]. Istnieją też nieliczne doniesienia o umiejscowieniu zmian chorobowych w sutku [2].

Jako pierwszy chorobę tę opisał Klinger w 1931 r. Kolejne przypadki przedstawił Friedrich Wegener w 1936 i 1939 r., uwzględniając typowe zmiany histopatologiczne i zajęcie narządowe [3].

Ziarniniak Wegenera występuje u obu płci z podobną częstością. Zwykle rozpoczyna się w 4. lub 5. dekadzie życia, choć może dotyczyć zarówno dzieci, jak i osób w wieku podeszłym [4]. Roczna zapadalność w krajach europejskich wynosi 5–10/mln, a częstość występowania szacuje się na 25–150/mln. Choroba najczęściej rozwija się u rasy białej [5].

Nie udało się dotychczas ustalić przyczyny ziarniniaka Wegenera. Uwzględnia się wpływ różnych czynników, m.in. genetycznych, środowiskowych (narażenie na pestycydy, nosicielstwo gronkowca złocistego) i mechanizmów nadwrażliwości na nieznane antygeny. Znaczącą rolę przypisuje się zdolnym do aktywacji granulocytów obojętnochłonnych przeciwciałom PR3-ANCA [6].

Eksperti American College of Rheumatology (ACR) w 1990 r. ustalili kryteria rozpoznawania ziarniniaka Wegenera. Należą do nich: charakterystyczny osad moczu (krwimocz i wałeczki erytrocytarne), nieprawidłowy obraz radiologiczny klatki piersiowej (guzki, nacieki lub jamy), zapalenie w jamie ustnej lub nosowej oraz histopatologiczne cechy zapalenia ziarniniakowego z martwicą, naciekami zapalnymi w obrębie ścian naczyń i pozanaczyniowymi [7]. Spełnienie co najmniej 2 kryteriów pozwala na rozpoznanie ziarniniaka Wegenera z czułością 82,2% i swoistością 92%. Potwierdzeniem diagnozy jest wykazanie obecności przeciwciał PR3-ANCA [5].

## Opis przypadku

Opisany przypadek dotyczy 57-letniej pacjentki z ziarniniakiem Wegenera znajdującej się od 2003 r. pod kontrolą Poradni Reumatologicznej oraz Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy (KRiUCTŁ). U chorej poza zmianami w obrębie skóry, nerek, górnych dróg oddechowych i płuc stwierdzono także guz piersi o utkaniu charakterystycznym dla ziarniniaka zapalnego.

Choroba rozpoczęła się w grudniu 2002 r. objawami grypopodobnymi i nawracającym nieżytem nosa. Następnie pojawiły się guzki podskórne ze skłonnością do owrzodzeń. W badaniu histopatologicznym wykonanym ambulatoryjnie guzki te miały utkanie ziarniniaka zapalnego. Ze względu na niejasną gorączkę stosowano antybiotykoterapię. Po ok. 4 miesiącach dołączyły się bóle mięśni oraz bóle i obrzęki stawów. Chora skarżyła się na śluzowo-ropno-krwistą wydzielinę z nosa, objawy zapalenia spojówek, ból ucha prawego, kaszel i wysoką temperaturę.

W kwietniu 2003 r. pacjentka została przyjęta na Oddział Chorób Płuc Szpitala w Świeciu, gdzie wykonano m.in. tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej. Badanie to ujawniło dobrze odgraniczoną zmianę litą o średnicy 15 mm

w polu górnym płuca prawego i zmianę litą z przejaśnieniem w środku (rozpad?) o wymiarach  $58 \times 31$  mm w polu dolnym płuca lewego. W badaniu radiologicznym zatok stwierdzono całkowite zacinienie prawej zatoki szczękowej i torbielowe zwyrodnienie błony śluzowej w prawej zatoce czołowej. Obserwowane objawy ze strony nerek dotyczyły niewielkiego białkomoczu, zmian w osadzie (erytrocyty świeże i wylugowane) oraz nieznacznie podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy. W badaniach immunologicznych nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (dsDNA). Na podstawie całości obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie ziarniniaka Wegenera i skierowano pacjentkę do Kujawsko-Pomorskiego Centrum Pulmonologii (KPCP) celem dalszej diagnostyki i leczenia.

W maju 2003 r. chorą hospitalizowano na Oddziale Chorób Płuc, Gruźlicy i Sarkoidozy w KPCP, gdzie wykluczono gruźlicę, stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochnonnych o typie świecenia cytoplazmatycznym (c-ANCA/PR-3). Wykonano też spirometrię, gastroscopię i badanie echokardiograficzne serca, uzyskując wyniki prawidłowe. Dokonano ponownej oceny histopatologicznej materiału pobranego z owrzodzenia skóry ramienia. W badaniu tym opisano: obfite nacieki zapalne mieszanokomórkowe z tworzeniem pól geograficznej martwicy otoczonej pasem histiocytarnej ziarniny z udziałem komórek olbrzymich wielojądrowych; rozsiane mikroskopnie eozynofilowe otoczone pasem histiocytów; naczynia krwionośne średniego kalibru z ogniskami martwicy włóknikowej oraz naciekami zapalnymi obejmującymi całą grubość ścian. Opierając się na kryteriach klinicznych, laboratoryjnych, histopatologicznych, serologicznych i zmianach w badaniach obrazowych, ustalono rozpoznanie ziarniniaka Wegenera. Rozpoczęto leczenie immunosupresyjne, uzyskując szybką poprawę, bez objawów niepożądanych. Zastosowano cyklofosfamid doustnie w dawce 150 mg/dobę z prednizonem 30 mg/dobę i kotrimoksazol.

Chora kontynuowała terapię pod kontrolą Poradni Reumatologicznej i Pulmonologicznej. W 2004 r. przyjmowała cyklofosfamid (wg schematu 100 mg/dobę doustnie przez 10 dni z 10-dniową przerwą i ponownie) oraz prednizon w dawce 10 mg rano. W 2005 r. odstawiono cyklofosfamid, a do leczenia włączono metotreksat (7,5 mg/tydzień) i utrzymano prednizon (7,5 mg/dobę).

Badanie TK klatki piersiowej wykonane w lutym 2008 r. wykazało w segmencie II prawym obecność policyklicznej masy o wym.  $3,7 \times 3,2$  cm otoczonej pasmowatymi wypustkami, przylegającej do pogrubiałej opłucnej. Ze względu na niejednoznaczny obraz radiologiczny pojedynczej litej zmiany w polu górnym płuca prawego w diagnostyce różnicowej uwzględniono możliwość nowotworu płuca. W trakcie hospitalizacji na Oddziale Chorób Płuc, Gruźlicy i Sarkoidozy w KPCP wykonano bronchoskopię (bez zmian) i poddano analizie cytologicznej popłuczyny oskrzelowej, stwierdzając treść śluzowo-zapalną oraz liczne komórki normotypowego nabłonka oskrzelowego. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) z guza płuca pod kontrolą TK

również nie pozwoliła na ustalenie rozpoznania. W użytym materiale dominowała treść krwista, stwierdzono też obecność nielicznych strzępków włóknistych, drobną ilość mas bezpostaciowych z niewielką domieszką komórek zapalnych. Pacjentkę zakwalifikowano więc do zabiegu torakochirurgicznego i zmodyfikowano leczenie farmakologiczne, zwiększając dawkę metotreksatu do 20 mg/tydzień i prednizonu do 10 mg/dobę.

W marcu 2008 r. na Oddziale Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów KPCP wykonano torakotomię prawostronną i segmentektomię S2. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań. Do Zakładu Patomorfologii KPCP przesłano fragment płuca o wymiarach  $9 \times 4,5 \times 4$  cm z guzem wielkości  $3,5 \times 4 \times 2,5$  cm zlokalizowanym podopłucnowo z cechami rozległej martwicy. Obraz histopatologiczny zmiany przemawiał za ziarniniakiem Wegenera. Stwierdzono pola geograficznej martwicy mięszu, mikroskopnie neutrofilowe, ziarniniakowy proces zapalny z udziałem komórek olbrzymich wielojądrowych, zapaleniem naczyń tętniczych średniego i drobnego kalibru (z martwicą włóknikową ścian niektórych naczyń). W barwieniu wg metody Ziehl-Neelsena i Grocotta nie wykryto patogenów infekcyjnych. Ostatecznie rozpoznano guz zapalny płata górnego płuca prawego.

Po 2 latach u chorej wykryto guz piersi prawej. W sierpniu 2010 r. pacjentka została przyjęta na Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy celem leczenia operacyjnego podejrzanego guza piersi prawej. Wykonano wycięcie kwadranta piersi prawej. W badaniu histopatologicznym opisano guzek martwiczy o wymiarach  $1,8 \times 1$  cm z martwicą w centrum, na obwodzie obfity naciek limfocytarny, włóknienie, ognisko z obecnością komórek zapalnych olbrzymich wielojądrowych, w pozostałej części materiału wielkości  $10 \times 8,5 \times 5$  cm zanik tłuszczowy z ogniskową mastopatią. W badaniu immunohistochemicznym nie stwierdzono obecności markera nowotworowego tkanek nabłonkowych – cytokeratyny 7 (CK7), uzyskano natomiast dodatni wynik dla wimentyny (marker nowotworów pochodzenia mezenchymalnego) i antygenu leukocytnego (*leukocyte common antigen* – LCA) spotykanego w chłoniakach i w procesach o podłożu zapalnym [8]. Konsultacja histopatologiczna preparatów guza płuca i guza sutka potwierdziła wysokie podobieństwo obu procesów, na które składała się obecność wykładników *vasculitis*, martwicy w ziarniniakowym układzie histoformatywnym z rozproszonymi komórkami olbrzymimi pochodzenia histiocytarnego oraz limfocytarno-ropnym ogniskowym wysiękiem zapalnym. Uznano, że zmiany obserwowane w piersi odpowiadają procesowi o typie ziarniniaka Wegenera. Wykluczenie nowotworu umożliwiło kontynuację leczenia farmakologicznego choroby podstawowej. Pacjentka przyjmowała metotreksat i metyloprednizolon doustnie.

Podczas hospitalizacji w KRiUCTŁ w grudniu 2010 r. wykonano liczne badania dodatkowe, w których z odchylenia od stanu prawidłowego stwierdzono wysokie wartości wykładników stanu zapalnego (OB, CRP), krwinkomoczu,

białkomocz oraz nieznacznie podwyższony poziom kreatyniny. Potwierdzono też obecność przeciwciał c-ANCA (30,1 U/mL), przy ujemnych wartościach przeciwciał p-ANCA (perinuclear ANCA) i dsDNA. Kontrolne badanie tomografią komputerową wysokiej rozdzielczości (*high resolution computer tomography* – HRCT) klatki piersiowej wykazało w segmencie 2 płuca prawego obecność 2 litych zmian łączących się ze sobą o wymiarach  $47 \times 24 \times 26$  mm i  $23 \times 21 \times 22$  mm, otoczonych pasmowatymi zmianami włóknistymi dochodzącymi do opłucnej oraz zmiany włókniste w innych obszarach płuc. W przebiegu choroby u pacjentki rozwinęły się rozległe zmiany destrukcyjne w obrębie struktur kostnych zatok obocznych nosa i doszło do perforacji przegrody nosowej. Badanie TK zatok ujawniło brak części przegrody nosa, ściany przyśrodkowej zatoki szczękowej lewej, ścian przednich zatok klinowych, części sitowia, małżowin nosowych górnych oraz środkowej i dolnej małżowiny po stronie lewej. Opiszano hiperostozę pozostałych ścian zatoki szczękowej lewej, kostniaka w zatoce czołowej prawej, bezpowietrzność zatok klinowych, większości komórek sitowia oraz lewej zatoki czołowej i szczękowej. Wykazano poza tym przyścienny przerost błony śluzowej zatoki szczękowej prawej grubości do 3 mm, przerost śluzówki małżowiny nosowej środkowej i dolnej prawej (ryc. 1). Konsultujący laryngolog rozpoznał rozległe zniszczenie tkanek nosa w przebiegu ziarniniaka Wegenera. W związku ze zgłaszanymi przez pacjentkę zaburzeniami widzenia oka prawego (OP) oceniono pole widzenia, stwierdzając mroczek centralny w OP, natomiast oko lewe było w normie. W badaniu dna OP opisano blady nerw II i naczynia o cechach stwardnienia. Odbyła się konsultacja okulistyczna, wysunięto podejrzenie uszkodzenia nerwu II w OP na tle niedokrwienia, zalecono dalszą obserwację i leczenie w Poradni Okulistycznej. Wykonano także EKG i echo serca, uzyskując wyniki prawidłowe.



Ryc. 1. Tomografia komputerowa zatok ujawniająca rozległe zniszczenie struktur kostnych zatok obocznych nosa (brak ściany przyśrodkowej zatoki szczękowej lewej i małżowin nosowych po stronie lewej) oraz perforację przegrody nosa w przebiegu ziarniniaka Wegenera

Fig. 1. Computed tomography revealing extensive destruction within the bony structures of paranasal sinuses (medial wall of left maxillary sinus and left turbinate are absent) and nasal septum perforation in the course of Wegener's granulomatosis

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej z odchyłen od stanu prawidłowego stwierdzono niewielką splenomegalię (śledziona o wymiarach  $107 \times 53$  mm, bez zmian ogniskowych) i kamieć pęcherzyka żółciowego. U chorej rozpoznano też nadciśnienie tętnicze, do leczenia włączono leki hipotensyjne z dobrym efektem (ramipril 10 mg/dobę i indapamid 1,5 mg/dobę). Utrzymano leczenie metotreksatem w dawce 15 mg/tydzień i prednizonem 10 mg/dobę. Chora przyjmowała poza tym kwas foliowy 15 mg/tydzień i lansoprazol 30 mg/dobę. Badanie wideokapilaroskopowe przeprowadzone w styczniu 2011 r. uwidocznilo regularnie ułożone krótkie kapilary, nieznaczny obrzęk podścieliska oraz na palcach czwartych obu rąk pojedyncze poszerzone kapilary niespełniające kryteriów megakapilar.

W związku ze zgłaszanymi przez pacjentkę skargami na okresowe zawroty głowy, pojawiające się zwykle przy gwałtownej zmianie pozycji ciała, w maju 2011 r. wykonano badanie MR głowy z kontrastem. W badaniu tym zwracała uwagę wartość graniczna grubości opony twardej (2 mm) obustronnie na obwodzie płatów czołowych, ulegająca intensywnemu ciągłemu wzmocnieniu kontrastowemu, o gładkiej powierzchni, co mogłoby odpowiadać kolejnej rzadkiej lokalizacji zmian chorobowych w przebiegu ziarniniaka Wegenera, niespecyficznemu przerostowi opony twardej lub mogłoby stanowić wariant normy. W przedmiotowym badaniu neurologicznym nie stwierdzono cech świeżego ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i nerwów obwodowych.

W czerwcu 2011 r. nasiliły się objawy ze strony górnych dróg oddechowych, występowała obfita ropno-krwista wydzielina z nosa i doszło do kolejnej perforacji przegrody nosa. Pacjentkę ponownie hospitalizowano w KRIUCTŁ w listopadzie 2011 r. w związku z nasileniem dolegliwości bólowych stawów i zaostrzeniem zmian skórnych pod postacią guzków podskórnych (niektóre z owrzodzeniami) zlokalizowanych głównie w okolicy stawów łokciowych oraz palców rąk. W trakcie hospitalizacji wykonano podstawowe badania laboratoryjne, stwierdzono podwyższone wykładniki ostrej fazy i kreatyniny (1,33 mg/dL), oszacowana wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczanej wg wzoru MDRD (*modification of diet in renal disease*) wynosiła 44 mL/min, oceniono dobową utratę białka (0,12 g/dobę), oznaczono poziom przeciwciał PR3-ANCA (32,8 U/mL × wartość stabilna, wynik pozytywny), MPO-ANCA (0,7 U/mL; wynik negatywny). Wykonano też HRCT klatki piersiowej (obraz porównywalny z badaniem z grudnia 2010 r.) – rycina 2, echo serca (bez zmian) i badanie densytometryczne (gęstość masy kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa prawidłowa). W badaniu laryngologicznym stwierdzono śluzowo-ropną wydzielinę w obu jamach nosowych i perforację przegrody nosa wielkości ok.  $2,5 \times 1,5$  cm. Po dokonaniu oceny aktywności choroby i przeanalizowaniu wykonanych badań diagnostycznych zmodyfikowano leczenie: odstawiono metotreksat, włączono azatioprynę w dawce 150 mg/dobę, utrzymano prednizon (10 mg/dobę), perindopril, indapamid, lansoprazol, zalecono profilaktyczne



Ryc. 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości pacjentki z ziarniniakiem Wegenera – stan po usunięciu guza płata górnego płuca prawego, pogrubienie szczeliny międzypłatowej płuca prawego, w segmencie drugim płuca prawego lita zmiana ogniskowa o wymiarach  $47 \times 24 \times 26$  mm z obecnością zwapnień, otoczona zmianami włóknistymi dochodzącymi do opłucnej

Fig. 2. High-resolution computed tomography of the chest of the patient with Wegener's granulomatosis after excision of the tumor of the upper lobe of right lung shows enhancement of the right interlobar fissure. The second segment of the right lung contains a solid focal lesion measuring  $47 \times 24 \times 26$  mm with calcifications surrounded by fibrous lesions extending to the pleura

przyjmowanie preparatów potasu, wapnia i witaminy D3. Obecnie chora z poprawą kontynuuje leczenie w Poradni Reumatologicznej.

## Dyskusja

Symptomatologia w ziarniniaku Wegenera może być różnorodna, co zależy od lokalizacji narządowej zmian. Początek choroby często bywa mało swoisty. Pacjent zgłasza objawy ogólne, takie jak gorączka, osłabienie, utrata masy ciała. Zwykle pojawiają się też objawy ze strony górnych dróg oddechowych (we wstępnej fazie choroby w 70% przypadków), płuc (łącznie w 90%) i nerek (łącznie w 70%) [1].

Zajęcie górnych dróg oddechowych przejawia się m.in. zaburzeniami drożności przewodów nosowych, owrzodzeniami błony śluzowej, wydzielina z nosa o charakterze ropnym lub krwistym, chrypką, zapaleniem zatok przynosowych i ucha środkowego niepoddających się standardowym metodom leczenia. Może dojść do przebiccia przegrody nosa, destrukcji chrząstki i struktur kostnych twarzoczaszki, powstania nosa siodełkowatego, a także nieodwracalnego zwężenia podgłośniaowego krtani oraz utraty słuchu [4, 9].

Objawy płucne przybierają postać kaszlu, krwiopłucia, duszności i bólu w klatce piersiowej, ale  $\frac{1}{3}$  chorych nie zgłasza żadnych dolegliwości ze strony płuc pomimo obecności zmian radiologicznych. W badaniach obrazowych klatki piersiowej obserwuje się nacieki w płucach i guzki z tendencją do rozpadu. U części pacjentów w przebiegu zapalenia naczyń włosowatych płuc i krwawienia do światła pęcherzyków płucnych może wystąpić krwiopłucie z ostrą niewydolnością oddechową [5, 9].

Trzecim co do częstości narządem objętym procesem chorobowym w ziarniniaku Wegenera są nerki. Kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN) może początkowo ujawniać się jedynie pod postacią zmian w badaniach laboratoryjnych moczu (białkomocz, krwinkomocz, wałeczki erytrocytarne), ale z czasem często prowadzi do przewlekłej niewydolności nerek. Zdarzają się też przypadki gwałtownie postępującego KZN z ujawniającą się w ciągu kilku dni lub tygodni niewydolnością nerek [4].

Klasycznej triadzie objawów ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek czasami towarzyszą zmiany oczne, skórne, stawowe, mięśniowe, w układzie nerwowym, przewodzie pokarmowym, układzie moczowo-płciowym, sutkach i w sercu [1, 4].

Proces zapalny może obejmować różne składowe narządu wzroku: nadtwardówkę, twardówkę, naczyniówkę, spojówkę, przewód łzowy i nerw wzrokowy, prowadząc w skrajnych przypadkach do ślepoty. Opiswane są też przypadki guza rzekomego oczodołu z wytrzeszczem, będące następstwem powstawania nacieków zapalnych w przestrzeni pozagałkowej i w obrębie mięśni okoruchowych [4, 10].

U części chorych obserwuje się objawy neurologiczne, zwykle wynikające z zajęcia obwodowego układu nerwowego, takie jak mononeuropatia i polineuropatia. Opiswane są jednak również przypadki zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, pod postacią uszkodzenia nerwów czaszkowych, nacieku opony twardej, krwawienia wewnątrzczaszkowego czy udarów mózgu [9, 11].

Zmiany skórne najczęściej przybierają postać plamicy uniesionej, ale także guzków podskórnych z tendencją do owrzodzeń, zmian pokrzywkowych, pęcherzy i martwicy [5]. Mogą wystąpić bóle mięśni oraz stawów, rzadziej zapalenie stawów (bez cech destrukcji). Symptomatologia ze strony przewodu pokarmowego obejmuje bóle brzucha, krwawienia i biegunki [1].

Opisano przypadki zapalenia osierdzia, wsierdzia, zastawki mitralnej, trójdzielnej, mięśnia sercowego, naczyń wieńcowych, zaburzeń układu przewodzącego, dławicy piersiowej, łącznie z nagłym zgonem spowodowanego całkowitym pęknięciem ściany mięśnia sercowego [12].

Wyodrębnia się postać ograniczoną ziarniniaka Wegenera (bez zajęcia układowego i objawów ogólnych) oraz postać uogólnioną [5]. Badania laboratoryjne w ziarniniaku Wegenera odzwierciedlają cechy uogólnionego procesu zapalnego i odchylenia typowe dla uszkodzeń narządowych. Stwierdza się podwyższone wartości wykładników stanu zapalnego (OB, CRP), leukocytozę, nadpłytkowość oraz niedokrwistość normocytową. W przypadku zajęcia nerek obserwuje się podwyższone stężenie kreatyniny i zmiany w badaniu ogólnym moczu [9]. Połowa chorych ma dodatni czynnik reumatoidalny [1].

Dla ziarniniaka Wegenera charakterystyczne są auto-przeciwciała skierowane przeciwko białkom zawartym w cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (*antineutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA). Dotychczas nie udało się ustalić czynników indukujących ich powstawanie.

U 80–90% chorych wykrywa się c-ANCA przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA). Zaledwie w 10% stwierdza się obecność p-ANCA przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA). Czasami przeciwciała ANCA mogą być nieobecne, zdarza się to we wczesnym okresie choroby lub w postaci ograniczonej ziarniniaka Wegenera [1]; PR3-ANCA oznaczane metodą immunoenzymatyczną ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) cechują się 96% czułością i 98,5% swoistością [13].

Badania obrazowe ujawniają zmiany typowe dla poszczególnych narządów, tak na przykład w RTG klatki piersiowej i TK płuc stwierdza się najczęściej guzki i nacieki. W diagnostyce ziarniniaka Wegenera wykorzystywana jest też bronchoskopia i badania czynnościowe płuc, które mogą wykazywać zaburzenia wentylacji o typie restrykcji i obturacji oraz zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla [5, 9].

Dla ustalenia rozpoznania ziarniniaka Wegenera kluczowe znacznie ma wynik badania histopatologicznego zajętych tkanek. Najczęściej pobiera się wycinki z górnych dróg oddechowych, płuc lub nerek. Materiał do badania mikroskopowego ze zmian płucnych uzyskuje się w trakcie bronchoskopii, torakoskopii lub na drodze biopsji przezskórnej pod kontrolą TK [9]. W badaniu histopatologicznym stwierdza się cechy zapalenia małych i średnich naczyń, martwicę oraz ziarniniaki zapalne. Ze względu na trudności diagnostyczne czasami niezbędna jest konsultacja preparatów przez doświadczonego patologa. Potwierdzeniem zajęcia nerek jest wynik biopsji, w którym opisuje się cechy ogniskowego segmentalnego kłębuszkowego zapalenie nerek z tworzeniem półksiężyców i ogniskową martwicą [1].

Wczesne rozpoznanie oraz zastosowanie właściwej terapii znacznie poprawiło rokowanie w ziarniniaku Wegenera. Nieleczona choroba prowadzi zazwyczaj do zgonu pacjenta w czasie 5 miesięcy [5]. Terapia skojarzona ANCA (+) zapaleń naczyń z zastosowaniem cyklofosfamid i glikokortykosteroidów wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności z 90% do 20% po 2 latach obserwacji [14]. Jednocześnie powikłania samego leczenia, takie jak ciężkie zakażenia i choroby nowotworowe, stanowią obecnie istotną przyczynę zgonów [4]. Problemem są także częste nawroty choroby po uzyskaniu remisji, które obserwowane są u ponad połowy chorych po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego [1]. Postępowanie terapeutyczne zwykle przebiega dwuetapowo. Rozpoczyna się od indukcji remisji, a następnie włącza się leczenie podtrzymujące. Stosowane obecnie schematy leczenia dostosowuje się do postaci choroby. W przypadku uogólnionego procesu i zagrożenia niewydolnością ważnych dla życia narządów lekiem z wyboru jest cyklofosfamid (wlewy dożylnie lub forma doustna w dawce 2 mg/kg m.c./dobę) w połączeniu z glikokortykosteroidami (GKS) – prednizon doustnie lub metyloprednizolon w wysokich dawkach pulsacyjnych 1000 mg/dobę dożylnie [4, 14]. Lekiem stosowanym najczęściej w postaci ograniczonej jest metotrekstat łącznie z GKS. W celu podtrzymania remisji zaleca się podawanie azatiopryny, leflunomidu, mykofenolanu

mofetylu i GKS [1, 14]. W terapii postaci choroby odpornej na leczenie i nawrotów znalazł zastosowanie mykofenolan mofetylu i leki biologiczne, a z nich największe nadzieje wiąże się z rytuksymabem. Infliksymab (inhibitor czynnika martwicy guza  $\alpha$ ) wymaga przeprowadzenia dalszych badań w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa [11, 14]. W razie braku poprawy pomimo stosowanego standardowego leczenia zaleca się wlewy dożylnie immunoglobulin, a w przypadku gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenie nerek plazmaferezę. Prowadzi się też prewencję zakażeń *Pneumocystis Jiroveci* z użyciem kotrimoksazolu [1, 14].

Część chorych w związku z niewydolnością nerek wymaga dializoterapii. Konieczne jest leczenie innych powikłań choroby, tak na przykład w podgołśniowym zwężeniu tchawicy stosuje się miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów [1].

Pacjenci z ziarniniakiem Wegenera wymagają szczególnej czujności onkologicznej. Do rozwoju chorób nowotworowych mogą predysponować stosowane u nich leki immunosupresyjne. Jednym z działań niepożądanych cyklofosfamid jest wzrost ryzyka raka pęcherza moczowego i chorób rozrostowych układu krwiotwórczego [4]. Stwierdzenie u pacjenta z ziarniniakiem Wegenera podejrzanego guza nie zwalania lekarza z obowiązku przeprowadzenia pełnej diagnostyki mającej na celu ustalenie właściwego rozpoznania.

W opisywanym przypadku chora 2-krotnie była operowana z powodu podejrzenia choroby nowotworowej. W 2008 r. wykonano segmentektomię S2 płuca prawego. Mniej inwazyjne metody diagnostyczne (bronchoskopia, analiza cytologiczna popłuczyn oskrzelowych, a także badanie materiału uzyskanego drogą BAC pod kontrolą TK) nie pozwalały na pewne ustalenie rozpoznania. Dopiero badanie histopatologiczne dało podstawy do wykluczenia procesu nowotworowego. Podobnie w 2010 r. diagnostyka onkologiczna podejrzanego guza sutka prawego wiązała się z koniecznością wykonania kwadrantektomii piersi prawej i badania mikroskopowego. W celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu odbyła się konsultacja histopatologiczna preparatów guza płuca i guza sutka, która potwierdziła wysokie podobieństwo obu procesów.

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Jednak złośliwy proces nowotworowy jest rozpoznawany tylko u 6–12% pacjentek diagnozowanych w ośrodkach specjalistycznych. W większości przypadków stwierdza się łagodne choroby gruczołu piersiowego, niewymagające leczenia onkologicznego [15]. Należy do nich rzadkie schorzenie, jakim jest zapalenie ziarniniakowe sutka. U podłoża tego procesu mogą leżeć czynniki infekcyjne (gruźlica, grzybica), choroby autoimmunologiczne (sarkoidoza, guzki reumatoidalne, ziarniniak Wegenera), ale może mieć również charakter idiopatyczny [2, 15]. W niektórych przypadkach zapalenie ziarniniakowe przebiega pod postacią guza, co wiąże się z koniecznością przeprowadzenia pełnej diagnostyki w celu wykluczenia raka sutka. Taką właśnie formę przybrała choroba w opisywanym przypadku. Wcześniejszy wywiad ziarniniaka Wegenera z zajęciem narządowym,

spełnienie kryteriów serologicznych i histologicznych znacznie ułatwiło ustalenie właściwego rozpoznania u pacjentki.

Zajęcie sutka w przebiegu ziarniniaka Wegenera zdarza się bardzo rzadko. W dostępnym piśmiennictwie opisano zaledwie 28 przypadków ze zmianami o charakterze ziarniniaka Wegenera w piersi. Pierwsze znane doniesienie pochodzi z 1969 r. [16]. W 2009 r. *Allende* i *Booth* dokonali przeglądu piśmiennictwa anglojęzycznego, w którym opisano zmiany w sutku w przebiegu ziarniniaka Wegenera u 27 chorych [2]. W tym samym roku *Dimitropoulos* i *wsp.* opisali kolejny przypadek [17]. Zmiany w piersiach mogą występować jako jedna z wielu manifestacji klinicznych u pacjentów z typowym przebiegiem choroby lub też rzadziej być jej pierwszym objawem. Szczególną trudność diagnostyczną stwarzają chorzy z nowotworem sutka w wywiadzie. Większość opisanych przypadków dotyczyła kobiet, a w 1997 r. opublikowano pierwsze doniesienie o zajęciu sutka u mężczyzny [18]. Najczęściej zmiany lokalizowały się jednostronnie, choć mogą dotyczyć obu piersi. Większość opisanych pacjentów otrzymywała leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid i prednizon) z dobrym efektem, u części chorych wykonano zabieg chirurgiczny. W żadnym z opisanych przypadków nie stosowano leczenia biologicznego [2].

Zainteresowanie autorów opisywanym przypadkiem wynika nie tylko z nietypowej lokalizacji zmian chorobowych w sutku, ale także z szerokiego zakresu symptomatologii obserwowanego u chorej. Poza klasyczną triadą zajętych narządów (górne drogi oddechowe, płuca, nerki) u badanej pacjentki występowały też rzadziej opisywane zmiany skórne o charakterze guzków podskórnych z tendencją do owrzodzeń. Na podstawie badania MR głowy, w którym zwrócono uwagę na graniczną grubość opony twardej, można też podejrzewać zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. W ziarniniaku Wegenera najczęściej objawy neurologiczne pochodzą ze strony nerwów obwodowych. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym zdarzają się tylko w 4–11% przypadków i mogą przybierać postać nacieku opony twardej [11, 19]. Nieprawidłowości stwierdzane w badaniu okulistycznym (blady nerw II i mroczek centralny w oku prawym) mogą świadczyć o uszkodzeniu nerwu wzrokowego w przebiegu choroby podstawowej.

### Podsumowanie

Ziarniniak Wegenera jest chorobą o wielu obliczach, której przebiegu nie udaje się przewidzieć. Zarówno diagnostyka, jak i leczenie tego schorzenia wymagają współpracy specjalistów różnych dziedzin. Często ocena histopatologiczna jest niezbędna do wyjaśnienia podłoża nieprawidłowości obserwowanych w badaniach obrazowych. Jednocześnie właściwa interpretacja badań mikroskopowych powinna być oparta na wynikach konsultacji lekarza

klinicysty, patologa i radiologa. Opisany przypadek stanowi potwierdzenie charakteru ziarniniaka Wegenera jako choroby ogólnoustrojowej o szerokim spektrum objawów narządowych, którą należy uwzględniać w diagnostyce różnicowej guzów sutka.

### Piśmiennictwo

1. *Szczeklik A.*: Układowe zapalenia naczyń. In: Choroby wewnętrzne. Ed. A. Szczeklik. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, 1737–1752.
2. *Allende D.S., Booth C.N.*: Wegener's granulomatosis of the breast: a rare entity with daily clinical relevance. *Ann Diagn Pathol.* 2009, 13 (5), 351–357.
3. *Jakubicz D.*: Układowe zapalenia naczyń. Część II: Zapalenie naczyń w przebiegu RZS, guzkowe zapalenie tętnic i ziarniniak Wegenera. *Probl Lek.* 2006, 45 (2), 70–73.
4. *Langford C.A., Hoffman G.S.*: Rare diseases. 3: Wegener's granulomatosis. *Thorax.* 1999, 54 (7), 629–637.
5. *Kruk-Zalewska J., Tlustochowicz W.*: Zapalenia małych naczyń. In: Wielka Interna, vol. 9. Ed. M. Puszczewicz. Medical Tribune, Warszawa 2010, 192–213.
6. *Wiatr E., Gawryluk D.*: Nowe aspekty patogenezy ziarniniakowości Wegenera. *Pneumonol Alergol Pol.* 2002, 70, 5–6, 326–333.
7. *Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A., Michel B.A., Hunder G.G., Arend W.P. et al.*: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990, 33 (8), 1101–1107.
8. *Langfort R.*: Techniki specjalne w diagnostyce patomorfologicznej chorób płuc. *Pol J Pathol.* 2010, 1 (Suppl. 1), 52–62.
9. *Benendo-Kapuścińska B., Święcicka D., Wojciechowski A., Decker A.*: Ziarniniakowość Wegenera – obraz kliniczny, rozpoznanie, metody diagnostyczne. *Pol Przegl Radiol.* 2000, 65, 57–61.
10. *Kruk-Zagajewska A., Kędzia D., Nowak K.*: Wieloobjawowość choroby Wegenera. *Otolaryngol Pol.* 2003, 57, 91–97.
11. *Kowalewska B., Krywejko J., Roszkowska E.*: Skuteczność rytuksymabu w leczeniu opornej ziarniniakowości Wegenera z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. *Ann Acad Med Stetin.* 2010, 56 (1), 99–104.
12. *Nowak K., Dutkiewicz W., Iciek W., Krieger O., Habura I., Kamińska K.*: Przypadek pęknięcia mięśnia sercowego w przebiegu ziarniniaka Wegenera. *Kardiochir Torakochir Pol.* 2011, 4, 500–503.
13. *Hellmich B., Csernok E., Fredenhangen G., Gross W.L.*: A novel high sensitivity ELISA for detection of antineutrophil cytoplasm antibodies against proteinase-3. *Clin Exp Rheumatol.* 2007, 25 (1 Suppl. 44), 1–5.
14. *Matuszewicz-Rowińska J.*: Leczenie zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów u dorosłych. *Nefrol Dial Pol.* 2008, 12, 197–202.
15. *Macmillan R., Robertson J.*: Benign disorders of the female breast. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1998, 8, 4, 209–217.
16. *Elsner B., Harper F.*: Disseminated Wegener's granulomatosis with breast involvement. Report of a case. *Arch Pathol.* 1969, 87 (5), 544–547.
17. *Dimitropoulos C., Vamvakaris I., Kainis I., Tsoutsouras T., Filippou N., Frangia K.*: Breast involvement in Wegener's granulomatosis – a case report. *Arch Hellen Med.* 2009, 26 (2), 257–261.
18. *Trüeb R.M., Pericin M., Kohler E., Barandun J., Burg G.*: Necrotizing granulomatosis of the breast. *Br J Dermatol.* 1997, 137 (5), 799–803.
19. *Nagashima T., Maguchi S., Terayama Y., Horimoto M., Nemoto M., Nunomura M. et al.*: P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: Case report and review of literature. *Neuropathology.* 2000, 20 (1), 23–30.

EWA RODAKOWSKA, ANETA OCHNIO, ANNA STRUNIAWSKA

## NIE ZAPOMINAJMY O ICH ISTNIENIU – ZĘBINIAKI. OPIS PRZYPADKÓW I PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

### NOT TO BE FORGOTTEN: DENTICLES. CASE REPORTS AND REVIEW OF THE LITERATURE

Zakład Stomatologii Zachowawczej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
ul. Skłodowskiej 24A, 15-678 Białystok  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Wanda Stokowska*

#### Streszczenie

Zębiniaki są miejscami zwapnień w miazdze zlokalizowanymi głównie w komorze zęba. Ich etiologia nie jest do końca poznana. Występują głównie w zębach trzonowych i dolnych siekaczach. Zębiniaki mogą mieć różną wielkość, od mikroskopijnych cząstek do większych, prawie obliterujących komorę miazgi, widocznych dopiero radiologicznie. W przypadku braku dolegliwości bólowych zaleca się obserwację.

Celem pracy było przedstawienie leczenia pacjenta z wykrytym zębiniakiem w komorze zęba 21, który prawdopodobnie mógł doprowadzić do obumarcia miazgi, i obserwacji zębiniaków wykrytych przypadkiem podczas diagnozowania próchnicy u dwóch pacjentów.

Najczęściej zębiniaki diagnozowane są przypadkowo podczas wykonywania zdjęć przeglądowych.

**H a s ł a:** zębiniaki – kamienie miazgowe – leczenie endodontyczne.

#### Wstęp

Zębiniaki nazywane są denticlami lub kamieniami miazgowymi, jeśli osiągają znaczne rozmiary [1]. To zwyrodnienia miazgi w postaci zwapnionych złogów soli mineralnych, które występują w zębach trzonowych i siekaczach dolnych, w zębach niewyrżniętych, a także zatrzymanych oraz mlecznych trzonowych. Mogą powstawać w wyniku przewlekłych zmian zapalnych, ale również w wyniku przebytých urazów oraz po leczeniu zachowawczym. Tworzą się

#### Summary

Denticles are foci of calcification in the dental pulp located mostly in pulp chambers. Their etiology is not fully understood. They occur mostly in molars and lower incisors. Denticles vary in size, ranging from microscopic particles to larger masses that almost obliterate the pulp chamber and are visible on radiographs. In the absence of pain, observation is recommended.

The aim of this study was to present a case of a denticle in tooth 21 which possibly lead to pulp necrosis and two cases when denticles were detected accidentally during management of dental caries.

Denticles are usually found on plain radiographs taken for other reasons.

**K e y w o r d s:** denticles – pulp stones – endodontic treatment.

#### Introduction

Denticles if they reach a considerable size are also called pulp stones [1]. This pulp degeneration is occurring in the form of calcified deposits of mineral salts. It occurs most frequently in molars and lower incisors, in unerupted teeth, as well as impacted teeth and deciduous molars. These changes may result from chronic inflammatory changes, but also as a result of previous injuries, and after conservative treatment. The most often they are formed in necrotic foci in the pulp. They can also appear in the teeth, which seem to be entirely sound. Denticles usually occur asymptomatic,

najczęściej w miejscach ognisk martwiczych. Pojawiają się również w zębach, które wydają się być całkowicie prawidłowe. Tworzenie zębiniaków najczęściej przebiega bezobjawowo i wtedy rozpoznaje się je zazwyczaj przypadkowo na podstawie zdjęć RTG. Wszystkie zębiniaki mają pierwotnie formę małych grudek, z czasem zwiększają swój rozmiar poprzez wzrost powierzchni [2, 3, 4]. Stwierdzono, że zębiniaki towarzyszą niektórym zespołom chorobowym, takim jak dysplazja zębiny, odontodysplazja czy dziedziczna osteodystrofia Albrighta [1, 5]. Można je spotkać w obrębie komory, jak i korzeni zęba, wokół włókien kolagenowych oraz naczyń krwionośnych. Twory te mają różne kształty i wielkość. Gdy są małych rozmiarów, nie powodują żadnych dolegliwości bólowych i miazga reaguje prawidłowo na bodźce termiczne oraz prąd elektryczny. Dopiero wraz ze wzrostem może pojawić się ból związany z uciskiem na zakończenia nerwów czuciowych i naczynia krwionośne. Początkowo wywołuje objawy bólu samoistnego przypominające zapalenie miazgi lub neuralgie nerwu trójdzielnego. Natomiast w przypadkach skrajnych zębiniaki mogą osiągnąć imponujące rozmiary, wypełniając całą przestrzeń komory zęba, tym samym spychając miazgę na jej obrzeże i w konsekwencji doprowadzając do jej obumarcia. Rozpoznanie, po wykluczeniu innych przyczyn bólu, ustala się na podstawie badania RTG, które uwidacznia w jamie zęba wyraźnie odgraniczone przejaśnienia. W przypadku wystąpienia objawów bólowych leczenie z wyboru polega na usunięciu miazgi i leczeniu kanałowym.

Według *Barańskiej-Gachowskiej* oraz *Arabskiej-Przedpełskiej* i *Pawlickiej* zębiniaki można podzielić ze względu na ich rozmiar, strukturę i umiejscowienie [2, 3]. Ze względu na rozmiar wyróżnia się: zębiniaki zbite – występują głównie w komorze zęba i widoczne są na zdjęciu RTG oraz rozproszone – spotykane są częściej w kanałach korzeni, nie są widoczne na zdjęciu RTG, natomiast ich obecność wykrywana jest w badaniu histopatologicznym. Ze względu na struktury można je podzielić na: prawdziwe – wysoko ukształtowane – wykazują budowę zębiny, a więc mają mniej lub bardziej regularnie przebiegające kanaliki zębinowe z włóknami Tomesa; na ich obwodzie stwierdza się warstwę odontoblastów; spotyka się je dość rzadko, a najczęściej w okolicy otworu wierzchołkowego; zębiniaki rzekome, czyli nisko ukształtowane – nie wykazują budowy zębiny, składając się zazwyczaj z koncentrycznie przebiegających linii wapnienia; w ich częściach centralnych znajdują się obumarłe lub zwapniałe komórki. Raz rozpoczęte wapnienie powoduje dalsze odkładanie się warstw soli wapniowych na obwodzie i tak dochodzi do zwiększania się ich wymiarów. Ze względu na umiejscowienie zębiniaków w stosunku do ścian zęba rozróżnia się: zębiniaki luźno leżące, tzn. nieprzylegające do ścian jamy zębowej i w całości otoczone przez miazgę; zębiniaki przyścienne, częściowo związane z zębinią; zębiniaki śródtkankowe lub śródzębinowe, całkowicie otoczone przez zębinię. Ich kształt i wielkość bywają różne. Mogą być kuliste, owalne, od całkiem małych do bardzo dużych,

and then they are usually diagnosed accidentally on the basis of random by taken X-ray images. All denticles are originally form of tiny pellets, with time they increase their size by increasing their surface [2, 3, 4]. It was found that denticles accompanied some disease syndroms, such as dentin dysplasia, odontodysplasia or Albright hereditary osteodystrophy [1, 5]. They can be found within the pulp chamber and the root canal of the tooth around the collagen fibers and blood vessels. These structures have different shapes and sizes. When they are small in size do not cause any pain and pulp responds correctly to thermal and electrical stimuli. Only with the increase in size it may occur pain associated with pressure on the sensory nerve endings and blood vessels. Initially, it causes symptoms of spontaneous pain resembling pulpitis or trigeminal neuralgia. However, in extreme cases denticles can reach impressive sizes filling the entire space of the pulp chamber of the tooth, thus pushing the pulp at its periphery, and consequently lead to its necrosis. The diagnosis, after exclusion of other causes of pain is determined by the X-ray studies, which reveals a clear-cut in tooth chamber. If you experience symptoms of pain treatment involves the extirpation of pulp and root canal treatment.

According to *Barańska-Gachowska* and the *Arabska-Przedpełska* and *Pawlicka* denticles can be divided due to their size, structure and location [2, 3]. Due to the size we can distinguish: compact denticles – found mainly in the chamber of the tooth and that can be seen on X-rays and scattered denticles – frequently found in root canals are not visible on X-rays, but their presence is detected in histopathological examination. Because of the structure they can be divided into: genuine – highly shaped – have a structure of dentin, and thus have more or less regular dentinal tubules extending from the Tomes fibers; on its perimeter, layer of odontoblasts is seen; they are encountered quite rarely, and usually around the apical foramina of tooth; alleged denticles or low formed do not show dentin structure, consisting usually of a concentric running lines of calcification; there are dead or calcified cells in their central part. Once started calcification results in further accumulation of layers of calcium salts on the perimeter, and so it comes to increase their dimensions. Due to the location of denticles in relation to the walls of the tooth we can distinguish: denticles loosely lying, that are not adjacent to dental chamber walls and completely surrounded by a pulp; denticles partly related to the dentine; denticles intratissular and intradentinal, completely surrounded by dentin. Their shape and size vary. They may be spherical, oval, from quite small to very large, filling the chamber or root canal. Their number and size increase with age of patient.

Denticles can cause problems during root canal treatment, because their presence may hamper the proper access to the bottom of the pulp chamber of the tooth, as well as canal orifices. There is also an increased risk of bending or breaking endodontic instruments.



wypełniających światło komory lub kanału zęba. Ich liczba i wymiary wzrastają z wiekiem.

Zębiniaki mogą sprawiać problemy podczas leczenia kanałowego, ponieważ ich obecność może utrudniać uzyskanie prawidłowego dostępu do dna komory zęba, jak również do ujść kanałów. Istnieje również zwiększone ryzyko wygięcia lub złamania narzędzi.

Celem pracy było przedstawienie leczenia pacjenta z wykrytym zębiniakiem w komorze zęba 21, który prawdopodobnie mógł doprowadzić do obumarcia miazgi, i obserwacji zębiniaków wykrytych przypadkiem podczas diagnozowania próchnicy u dwóch pacjentów.

### Opisy przypadków

Pacjent w wieku 20 lat zgłosił się z utrzymującym się od 3 dni bólem samoistnym w okolicy zęba 21, o charakterze ostrym, ciągłym, delikatnie pulsującym, z częstymi remisjami. W badaniu podmiotowym podał, że jest ogólnie zdrowy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: brak zmian patologicznych w obrębie powłok zewnętrznych, nieznaczne spłycenie i zaczerwienienie śluzówki przedsionka jamy ustnej, nieprawidłowy zgryz. Ząb 21 nie reagował na chlorek etylu, wykazywał bolesność na opukiwanie pionowe i poziome. Pacjenta skierowano na zdjęcie RTG, które uwidoczniło poszerzenie szpary ozębnej w okolicy wierzchołka korzenia oraz obecność zębiniaka na granicy komory i kanału zęba 21 (ryc. 1).

Pierwszym etapem leczenia była trepanacja komory, całkowite wyluszczenie miazgi z komory, z której usunięto twór o barwie zbliżonej do zębiny średnicy > 1 mm – zębiniak (ryc. 2). W tym przypadku był to typ zębiniaka wolnego, całkowicie otoczonego przez miazgę. Po usunięciu miazgi kanałowej kanał został opracowany metodą *step back* na długość roboczą 26 mm (pilnik MAF-40) potwierdzoną endometrem Locapex five (Ionyx). Kanał płukano 2% roztworem podchlorynu sodu, 40% roztworem kwasu

The aim of this study was to present cases: endodontic treatment of tooth 21 where a denticle was detected, which could possibly lead to the death of the pulp and a toothache and observations of denticles detected by chance in the diagnosis of dental caries in two other patients.

### Case descriptions

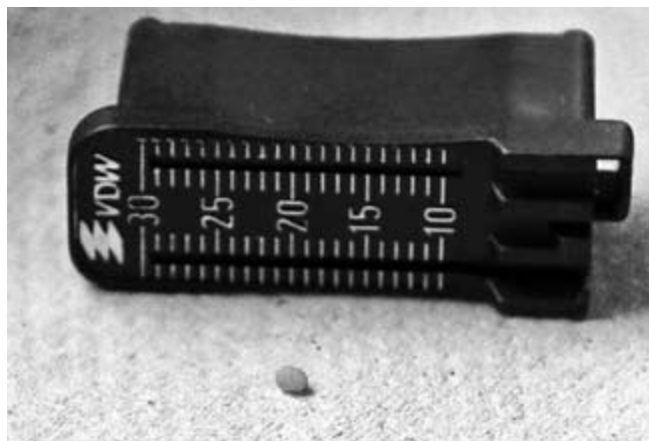
The patient at age 20 reported spontaneous toothache around tooth 21, continued for three days, with a sharp, continuous, gently pulsating pain, with frequent remissions. Patient reported in subjective examination to be in a generally healthy state. In the present study we stated: lack of pathological changes within the outer layers, a slight reddening of the mucosa and flattening of the vestibule of the mouth, malocclusion. The tooth 21 did not respond to ethyl chloride, showed soreness in vertical and horizontal percussion. Patient was referred to make X-ray, which revealed widening in periodontal space in the area of periodontal root apex and the presence of denticle on the border of the chamber and canal of the tooth 21 (fig. 1).

The first stage of treatment was trepanation of pulp chamber, complete extripation of the pulp from the chamber, from which a formation similar to dentin was removed in diameter over an 1 mm – denticle (fig. 2). In our case it was the type of free denticle, completely surrounded by pulp. After removing the pulp from a root canal, the canal was processed by step back method to a working length of 26 mm (file MAF-40) confirmed with endometer Locapex five (Ionyx). Root canal was irrigated with 2% sodium hypochlorite solution, 40% citric acid solution and finally with distilled water. First the canal was dried with paper points, than was temporarily filled with Biopulp (Chema-Elektromed) and Dexadent (Chema-Elektromed) in paste form mixed ex tempore with sterile saline and then cavity filled temporarily with glass-ionomer material. At the next visit after 7 days the patient did not report any pain, reaction to vertical and horizontal percussion was negative. After removing the temporary material, rinsing and drying with



Ryc. 1. RTG zęba 11 i obecność zębiniaka na granicy komory i kanału zęba 21

Fig. 1. Radiograph of tooth 21 showing a denticle between the pulp chamber and root canal



Ryc. 2. Usunięty zębiniak z zęba 21

Fig. 2. Extracted denticle from tooth 21

cytrynowego i na końcu wodą destylowaną. Po osuszeniu sączkami papierowymi do kanału założono jako materiał tymczasowy Biopulp (Chema-Elektromed) i Dexadent (Chema-Elektromed) w postaci pasty zarobionej *ex temporae* z jałową solą fizjologiczną, a następnie wypełniono czasowo materiałem szkłoionomerowym. Na kolejnej wizycie po 7 dniach pacjent nie zgłaszał żadnych dolegliwości bólowych, reakcja na opukiwanie pionowe i poziome była ujemna. Po usunięciu materiału czasowego, płukaniu i osuszeniu sączkami papierowymi oraz przepłukaniu alkoholem izopropylowym kanał został wypełniony systemem Gutta-Flow (Roeko Coltene/Whaledent), zaś komorę wypełniono materiałem czasowym i pacjentkę skierowano na zdjęcie RTG (ryc. 3). Na zdjęciu widoczne szczelne wypełnienie kanału z delikatnym przepchnięciem materiału poza otwór wierzchołkowy typu *puff*. Następnie założono do komory cement fosforanowy i wypełnienie stałe.



Ryc. 3. Kanał zęba 21 wypełniony systemem Gutta-Flow

Fig. 3. Root canal of tooth 21 filled with Gutta-Flow

Kolejny pacjent, kobieta w wieku 27 lat, zgłosiła się celem badania kontrolnego jamy ustnej. Pacjentka w wywiadzie podała, że nosiła szynę relaksacyjną. Stwierdzono u niej nieprawidłowy zgryz. Przeglądowe zdjęcie pantomograficzne ujawniło liczne zębiniaki w zębach trzonowych i przedtrzonowych, a także w niewyrżniętych zębach „mądrości”. Reakcja miazgi na chlorek etylu wyżej wymienionych zębów była prawidłowa, a pacjentka nie skarżyła się na dolegliwości bólowe (ryc. 4).

Kolejnym przykładem przypadkowego wykrycia zębiniaków było wykonanie zdjęcia skrzydłowo-zgryzowego u pacjenta w wieku 24 lat w celu zdiagnozowania próchnicy na powierzchniach styecznych zębów bocznych (ryc. 5). W obu przypadkach poinformowano pacjentów o obecności zębiniaków i ewentualnych konsekwencjach oraz zalecono obserwację.

## Omówienie

Przyczyn powstania zębiniaka u opisanego pacjenta mogło być kilka, a mianowicie wcześniejszy uraz zęba,

paper points and irrigated with isopropyl alcohol canal was filled with Gutta-Flow system (Roeko Colten/Whaledent), and cavity was filled temporary and patient was sent for X-ray (fig. 3). The picture shows tight canal filling with a gentle “push” beyond the apical foramen. Then the phosphate cement and permanent filling were restored.

Another patient, a woman aged 27 reported to the follow-up. She reported in an interview that she wore occlusal splint, and had malocclusion. Panoramic radiograph revealed many denticles in molars and premolars, as well as in unerupted wisdom teeth. The pulp reaction to ethyl chloride for these teeth was normal, the patient did not reported any pain (fig. 4).



Ryc. 4. Zdjęcie pantomograficzne ujawniło liczne zębiniaki w zębach trzonowych i przedtrzonowych, a także w niewyrżniętych zębach „mądrości” (strzałki)

Fig. 4. Panoramic radiograph showing numerous denticles in molar and premolar teeth and in unerupted wisdom teeth (arrows)



Ryc. 5. Przypadkowe wykrycie zębiniaków w komorach zębów 18, 17, 16 na zdjęciu skrzydłowo-zgryzowym wypełniających komory zębów u młodego pacjenta

Fig. 5. Accidental detection of denticles in pulp chambers of teeth 18, 17, 16 on the bitewing radiograph in a young patient

Another example of accidentally detected denticles was a bitewing radiogram in a patient aged 24 to diagnose caries on contact surfaces of posterior teeth (fig. 5). In both cases, the patients were informed about the presence of denticles and the possible consequences and observation was recommended.

o którym mężczyzna mógł nie pamiętać, wada zgryzu, obecność rozległego wypełnienia stałego na powierzchni bliższej. Niestety, nie wiadomo, czy w zębie 11 też przeleczo- nym endodontycznie (nieprawidłowo) znaleziono zębiniaka. Lokalizacja zębiniaka w zębie 11 jest nietypowa i w dostęp- nym piśmiennictwie nie odnaleziono podobnego przypadku. Przeglądowe zdjęcie pantomograficzne nie ujawniło obec- ności zębiniaków w pozostałych zębach tego pacjenta. Natomiast trudno jest określić przyczynę powstania zębi- niaków w tak wielu zębach u pacjentki, u której przypad- kowo wykryto zębiniaki, nawet w niewyrżniętych zębach.

Zdania na temat częstości występowania zębiniaków są podzielone, w piśmiennictwie autorzy podają wartości od 20% do 90% badanych zębów osób w wieku między 50. a 70. rokiem życia [4, 6]. Badania *Różyło* i *Różyło-Kalinowskiej* [1] wykazały, że częstotliwość występowania zębiniaków mieści się w granicach 20% i częściej stwier- dzana jest u mężczyzn niż u kobiet. Podobne wyniki prze- prowadzone przez *Al-Hadi* i *Darwazeh* [7] na grupie ok. 4,5 tysiąca zębów także ujawniły tylko ok. 22% wystę- powania zębiniaków. Natomiast odmienne wyniki uzy- skała *Syryńska i wsp.* [4]. Przeprowadzone przez badaczy obserwacje zdjęć pantomograficznych wskazały, że czę- stość występowania zębiniaków przekracza jednak 50% i ok. 70% z nich zlokalizowanych jest głównie w komo- rze zęba, a nie w kanale korzeniowym. Najwięcej zębi- niaków, bo ponad 90%, można znaleźć w zębach wielo- korzeniowych, głównie w pierwszych zębach trzonowych i zwykle pod wypełnieniami. Autorzy sugerują, że główną przyczyną powstawania zębiniaków są podrażnienia miążgi spowodowane obecnością próchnicy lub wypeł- nienia w przebiegu przewlekłego stanu zapalnego [6, 7].

## Wnioski

Obecność zębiniaka w jamie zęba 21 u młodego pacjenta to rzadko spotykany przypadek. Twór ten mógł być przy- czyną dolegliwości bólowych, które ustąpiły po jego usu- nięciu i leczeniu endodontycznym zęba. Najczęściej zębi- niaki diagnozowane są przypadkowo podczas wykonywania zdjęć przeglądowych.

## Discussion

Causes of the formation of denticle in described patient could be a few, namely the earlier trauma of the tooth, of which the patient could not remember, malocclusion, pre- sence of extensive permanent filling of the proximal surface. Unfortunately, we do not know whether the tooth 11 treated endodontically (incorrectly) also had similar denticle. Loca- tion of denticle in the tooth 11 is unusual and in the available literature we did not find a similar case. Panoramic radiograph did not confirm either denticles in other teeth in that patient. However it is difficult to determine the cause of formation of denticles in so many teeth in another patient who was acci- dentally discovered denticles, even in the unerupted teeth.

Opinions on the prevalence of denticles are diverse in the literature and range 20–90% of dental patients aged between 50 and 70 years of age [4, 6]. Research conducted by *Różyło* and *Różyło-Kalinowska* [1] showed that the inci- dence of presence of denticles is in between 20% and they more frequently are situated in men than in women. Similar results carried out by *Al-Hadi* and *Darwazeh* [7] on a group of about 4.5 thousand teeth also revealed only about 22% prevalence of denticles. However different results obtained *Syryńska et al.* [4]. Conducted by researchers observations of panoramic radiographs indicate that the incidence of denticles, however, exceed 50% and about 70% of them are located mainly in the chamber of the tooth, and not in the root canal. Most denticles, because over 90% can be found in the multi-root teeth, mainly in the first molars and usually under the permanent fillings. The authors sug- gest that the main cause of denticles formation can be pulp irritation due to the presence of dental caries or filling in chronic pulp inflammation [6, 7].

## Results

The presence of denticle in chamber of tooth 21 in the young patient is a rare case. This formation could be the cause of toothache, which resolved after its removal and endodontic treatment of the tooth. Mostly denticles are diag- nosed accidentally while screening radiograms.

## Piśmiennictwo / References

1. *Różyło K., Różyło-Kalinowska I.*: Częstość występowania uchwytynych radiologicznie zwapnień w komorach zębów stałych. *Prz Stom Wieku Rozw.* 2000, 3, 4, 31–32.
2. *Barańska-Gachowska M.*: Endodoncja wieku rozwojowego i dojrzałego. Wyd. Czelej, Lublin 2004.
3. *Arabska-Przedpelska B., Pawlicka H.*: Współczesna endodoncja w prak- tyce. Wyd. Bestom, Łódź 2011.
4. *Syryńska M., Durka-Zajac M., Janiszewska-Olszowska J.*: Prevalence and location of denticles on panoramic radiographs. *Ann Acad Med Stetin.* 2010, 56, 2, 55–57.
5. *Ozkalaycia N., Zenginb A.N., Turkc S.E., Pinar Sumerd A., Bulucue B., Kirtilogluf T.*: Multiple pulp stones: a case report. *Eur J Dent.* 2011, 5, 210–214.
6. *Wysokińska-Miszczuk J., Grajewska I.*: Zwyródnienia wapniowe w miążdze zębów u pacjentów z zapaleniem przyzębia dorosłych (AP) oraz młodzieńczym zapaleniem przyzębia (JP). *Mag Stom.* 1999, 12, 64–66.
7. *Al-Hadi A., Darwazeh A.*: Prevalance of pulp stones in Jordanian adults. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998, 86, 6, 730–732.

TOMASZ STANIEWSKI, PAWEŁ DĄBROWSKI<sup>1</sup>, ALEKSANDRA GAWLIKOWSKA-SROKA<sup>2</sup>

## PRÓCHNICA ZĘBÓW STAŁYCH U ŚREDNIOWIECZNYCH MIESZKAŃCÓW WROCŁAWIA

### CARIES OF PERMANENT DENTITION IN MEDIEVAL INHABITANTS OF WROCŁAW

Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
ul. Krakowska 26, 50-425 Wrocław  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Urszula Kaczmarek*

<sup>1</sup>Katedra Antropologii Uniwersytetu Wrocławskiego  
ul. Kuźnicza 35, 50-138 Wrocław  
Kierownik: prof. dr hab. *Bogusław Pawłowski*

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Kierownik: dr hab. n. med. *Zbigniew Ziętek*

#### Summary

*Introduction:* The study of dentition plays an important role in the reconstruction of the diet and in assessment of the overall health and living conditions of paleopopulations.

The aim of this study was to determine the condition of permanent dentition of medieval inhabitants of Wrocław basing on the prevalence and intensity of caries in permanent dentition.

*Material and methods:* The material consisted of 1156 permanent teeth from 118 skulls recovered from two medieval cemeteries in Wrocław: the parish cemetery at the St. Elisabeth Church (13<sup>th</sup>–14<sup>th</sup> century) and the cemetery in Ołbin (12<sup>th</sup>–13<sup>th</sup> century). Two age classes were formed taking into account anthropologic assessment and group size. The younger class consisted of material up to the age of 35 years; the remaining skulls were assigned to the older class. The prevalence and incidence of caries was determined.

*Results:* The prevalence and intensity of caries was 56.91% and 15.7%, respectively. Carious lesions predominated in males and in the older age class.

*Conclusions:* The prevalence and intensity of caries in permanent dentition did not differ from other medieval populations and increased with age. High prevalence of caries reflects a high proportion of carbohydrates in the diet of medieval inhabitants of Wrocław, their high socioeconomic status, and poor oral hygiene.

**K e y w o r d s:** dental caries – Middle Ages – paleodiet.

#### Streszczenie

*Wstęp:* Badania uzębienia odgrywają istotną rolę w rekonstrukcji diety, w ocenie ogólnego stanu zdrowia i warunków życia w paleopopulacjach.

Celem pracy była ocena stanu uzębienia stałego u średniowiecznych mieszkańców Wrocławia na podstawie częstości i intensywności występowania zmian próchnicowych zębów stałych.

*Materiał i metody:* Ocenie poddano łącznie 1156 zębów stałych ze 118 czaszek wyeksplorowanych z dwóch średniowiecznych nekropolii z terenu Wrocławia: z cmentarza parafialnego należącego do kościoła św. Elżbiety (XIII–XIV w.) oraz z cmentarza na Ołbinie (XII–XIII w.).

Ze względu na możliwości oceny antropologicznej i uzyskane liczebności, materiał badawczy podzielono na dwie klasy wieku w chwili śmierci: młodszą do ok. 35. r.ż. i starszą > 35. r.ż. Obliczono częstość i intensywność próchnicy.

*Wyniki:* Częstość występowania próchnicy w badanym materiale wyniosła 56,91%, a intensywność 15,7%. Zmiany próchnicowe częściej występowały u osobników płci męskiej i w starszej grupie wiekowej.

*Wnioski:* W badanym materiale częstość i intensywność próchnicy zębów stałych była zbliżona do innych populacji średniowiecznych i wzrastała wraz z wiekiem badanych. Wysoka frekwencja próchnicy świadczy o wysokim udziale węglowodanów w diecie średniowiecznych mieszkańców

Wrocławia, ich dobrym statusie ekonomicznym, lecz jednocześnie złej higienie jamy ustnej.

H a s ł a: próchnica zębów – średniowiecze – paleodieta.

## Wstęp

Częstość i intensywność występowania próchnicy zębów jest ważnym składnikiem oceny antropologicznej materiału wykopaliskowego. Na tej podstawie można stwierdzić stan zdrowia, higienę jamy ustnej, sposób odżywiania, a nawet status społeczny badanej populacji. W badaniach *DeWitte* i *Bekvalac* [1] sugerowany jest związek pomiędzy występowaniem patologii jamy ustnej a podwyższonym ryzykiem śmiertelności. Na przestrzeni wieków, począwszy od neolitu do czasów współczesnych, obserwuje się wzrost zapadalności na próchnicę [2].

Wzrost ten należy wiązać przede wszystkim ze wzrostem spożycia węglowodanów, zmianami w sposobach przetwarzania produktów spożywczych, ich konsystencją i sposobem przygotowywania posiłków, a także z powszechnym brakiem higieny jamy ustnej. Ocena stanu narządu żucia w populacjach pradziejowych wskazuje w wielu opracowaniach na wzrost zapadalności na próchnicę w bogatszych warstwach społeczeństwa, co ma niewątpliwie związek z dostępnością do kariogennych, wysoce zrafinowanych rodzajów pokarmu: słodczy, ciast oraz białego pieczywa [3, 4, 5]. Dieta ubogiej ludności – niski udział prostych cukrów w diecie oraz najprostsze produkty ze zbóż, podłomyki pieczone w popiele czy kasze – powodowały ścieranie zębów eliminujące miejsca retencyjne na powierzchni żującej [4, 5], a tym samym zapobiegające powstawaniu próchnicy.

Próchnica powstaje na skutek demineralizacji twardych tkanek wywołanej przez kwaśne produkty metabolizmu bakteryjnego. W początkowej fazie, na skutek obniżonego pH śliny w jamie ustnej pojawiają się przebarwienia powierzchni szkliwa. Dalszy przebieg próchnicy zależy więc ściśle od rodzaju, lepkości i konsystencji pokarmu, a także od buforujących właściwości śliny. Istotne znaczenie dla intensywności próchnicy ma stężenie niektórych pierwiastków określanych jako kariogenne [6].

Intensywność próchnicy zwykle wzrasta u kobiet w czasie ciąży i karmienia [5]. Mniejsza częstość i intensywność charakteryzuje populacje, w których rozwinięte były techniki oczyszczania jamy ustnej, m.in. w Chinach już 3000 lat temu stosowano cały szereg zabiegów dentystrycznych [7].

Zmiany próchnicowe zębów są trwałe i niezależne od czynników fizykochemicznych w warunkach zalegania w podłożu i depozycji w jamach grobowych, dlatego też dobrze zachowują się w materiałach zeszkieletonionych, stanowiąc, ze względu na możliwości interpretacyjne, cenne źródło informacji o warunkach zdrowia i życia dawnych populacji [8, 9].

Celem pracy była ocena stanu uzębienia u średniowiecznych mieszkańców Wrocławia poprzez określenie częstości i intensywności występowania próchnicy zębów oraz próba charakterystyki statusu społeczno-ekonomicznego i warunków bytowych średniowiecznych populacji z Wrocławia.

## Materiał i metody

Materiał badawczy stanowiły 123 czaszki osobników obojga płci pochodzących z dwóch średniowiecznych miejsc cmentarzysk we Wrocławiu. Cmentarz przy kościele św. Elżbiety we Wrocławiu datowany był na XIII–XIV w. Natomiast nekropolia odkryta na Ołbinie na XII–XIII w. Z danych historycznych wynika, że oba cmentarzyska funkcjonowały w zamożnych dzielnicach miasta, a odkryte pochówki prezentują bogatszą grupę mieszczan [5].

Badane czaszki znajdują się w zbiorach Zakładu Antropologii PAN we Wrocławiu.

Materiał badawczy podzielono na dwie grupy wiekowe: młodszą (do ok. 35. r.ż.) i starszą (> 35. r.ż.). Wiek i płeć badanych osobników oznaczono za pomocą klasycznych metod stosowanych w antropologii [10, 11, 12] – tabele 1 i 2.

Tabela 1. Liczebność materiału ze względu na płeć i wiek

Table 1. Study material classified by gender and age

Płeć Gender	Grupa młodsza Younger group	Grupa starsza Older group	Ogółem Total
Męska Male	40	31	71 (57,72%)
Żeńska Female	30	22	52 (42,28%)
Razem Total	70	53	123

Tabela 2. Ocena występowania częstości próchnicy w dwóch klasach wieku

Table 2. Prevalence of caries in two age classes

Płeć Gender	Grupa młodsza Younger group	Grupa starsza Older group	Ogółem Total
Męska Male	33,18%	25,35%	59,15%
Żeńska Female	30,77%	23,08%	53,84%
Razem Total	32,52%	24,39%	56,91%

Przeprowadzono ocenę wszystkich 1153 tkwiących w zębodołach zębów przy użyciu lusterka i zgłębnika stomatologicznego. Oceniono częstość występowania zmian próchnicowych w badanych populacjach oraz intensywność próchnicy (%C), czyli odsetek zębów objętych próchnicą (C) w stosunku do wszystkich zbadanych zębów (Z) w zależności od wieku i płci. Intensywność próchnicy określono na podstawie wskaźnika:  $\%C = C/Z \times 100$ .

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej za pomocą programu Statistica 8.0. Do porównania jakościowych cech zębowych (częstość, intensywność) wykorzystano test  $\chi^2$ . Normalność rozkładu określono przy użyciu testu Kolmogorowa–Smirnowa oraz testu Shapiro–Wilka. Zmienność wskaźnika intensywności próchnicy w zależności od płci i wieku oceniano przy użyciu wieloczynnikowej analizy wariancji (MANOVA). W przypadku porównania różnic pomiędzy wartościami średnimi stosowano test t-Studenta. Za istotne statystycznie uznano różnice na poziomie  $p \leq 0,05$ .

## Wyniki

W całym materiale badawczym częstość występowania próchnicy wyniosła 56,91%, czyli dotyczyła aż 70 osobników ze 123-osobowej populacji.

Nieco większą częstość występowania próchnicy zanotowano u mężczyzn niż u kobiet oraz w młodszej grupie wiekowej. Intensywność próchnicy wyniosła 15,7%. U kobiet próchnica występowała z istotnie większą intensywnością, zwłaszcza w starszym wieku. U mężczyzn częstość i intensywność próchnicy w zależności od wieku utrzymywała się na podobnym poziomie (tab. 3).

Tab e l a 3. Ocena intensywności próchnicy w zależności od płci i wieku badanych

Tab e l e 3. Intensity of caries depending on gender and age

Oznaczenie Symbol	Płeć – kategoria wieku Gender – age category				Ogółem Total
	męska – młodsza male – younger	męska – starsza male – older	żeńską – młodsza female – younger	żeńską – starsza female – older	
Z	445	322	236	150	1153
C	56	47	46	32	181
%C	12,58	14,60	19,49	21,33	15,70

Niezależnie od wieku i płci badanych najczęściej próchnicą objęte były zęby trzonowe, a w dalszej kolejności zęby przedtrzonowe, przednie – czyli sieczne i kły. Uzyskany rozkład częstości występował zarówno w zębach szczęki, jak i żuchwy, przy czym zmiany te dotyczyły istotnie mniejszej liczby zębów przednich w żuchwie niż w szczęce. Odsetek zębów dotkniętych próchnicą w szczęce wyniósł 15,8% a w żuchwie 10,68% (tab. 4 i 5).

## Dyskusja

Dokładna ocena częstości występowania próchnicy w materiałach kostnych stwarza pewne problemy wynikające z ich fragmentaryczności oraz częstej straty zębów *post mortem*. Określanie samej frekwencji próchnicy w odniesieniu do osobników (czaszek) nie daje w pełni miarodajnych

wyników. Stosowanie współczesnych, odpowiednio zmodyfikowanych wskaźników PUW/Z i PUW/P byłoby właściwsze. Dokładniejszą ocenę schorzenia w materiale wykopaliskowym stanowi określenie odsetka zębów dotkniętych próchnicą w odniesieniu do liczby wszystkich obecnych, czyli wyrzniętych i funkcjonalnych zębów. Dlatego też w pracy uwzględniono zarówno częstość próchnicy, jak i zaawansowanie zmian próchnicowych w odniesieniu do wszystkich badanych zębów.

W materiale kranjologicznym zmiany próchnicowe są stosunkowo łatwe do oceny. Przyjmuje się, że samo badanie wizualne nieuzbrojonym okiem z użyciem ostrego zglębniaka zapewnia wiarygodną diagnozę i zdaniem niektórych badaczy nie polepsza jej istotnie wykonywanie zdjęć radiologicznych [13, 14, 15, 16, 17]. Jednakże na podstawie wyników badań *Lucasa i wsp.* [18] wykazano, że zastosowanie metody radiologicznej zwiększa wykrywalność próchnicy. Z tego względu wykonano badanie pilotażowe z zastosowaniem metody radiowizjograficznej. Na wykonanych radiogramach nie zdiagnozowano jednak dodatkowych, niewykrytych badaniem wizualno-dotykowym zmian próchnicowych. Stąd w dalszym toku postępowania badawczego ocenę zmian próchnicowych opierano wyłącznie na diagnostyce makroskopowej z użyciem klasycznych technik dentystycznych. Przebarwione i haczące bruzdy uznawano za próchnicowe, gdy występował ubytek tkanki. Zgodnie ze stwierdzeniem *Moore'a i Corbetta* [19, 20, 21] dotyczącym możliwości odróżnienia zmian przedśmiertnych od powstałych pośmiertnie, do próchnicy zaliczono szorstkie przebarwienia szkliwa na gładkich powierzchniach zęba.

Okres średniowiecza charakteryzował się zmiennym występowaniem próchnicy. Materiały z wczesnego średniowiecza zwykle cechuje niewielkie nasilenie próchnicy. Wraz z rozwojem gospodarczym i zmianą diety na przestrzeni wieków następowało jednak stopniowe nasilenie występowania choroby. Tendencję tę dobrze ilustruje zestawienie danych odontologicznych uzyskanych na podstawie wyników badań dawnych mieszkańców Krakowa w oparciu o materiał kranjologiczny, pochodzący z cmentarzysk datowanych na okres XI–XVIII w. Wynika z niego niemal 2-krotny wzrost zapadalności: Zakrzówek XI–XIII w. – 34,1%, św. Wojciech XIII–XV w. – 45,9%, kościół Mariacki XV–XVIII w. – 55,5% [22].

Częstość próchnicy w badanym materiale wyniosła 56,9% i była nieco niższa choć porównywalna z wynikami uzyskanymi z cmentarzyska w Cedyni – 63,8% [23], z cmentarzyska wczesnośredniowiecznego w Garbarach – 63% [24], Chełmskiej Górze – 67% [25] oraz z cmentarza parafialnego przy kościele św. Jakuba we Wrocławiu – 62% [5]. Niższa niż w późnośredniowiecznej populacji z Łekna (84,2–100%) [26]. Intensywność występowania próchnicy w badanym materiale była podobna do średniowiecznego materiału fińskiego (13,1%) [27]. W porównaniu z materiałem z Cedyni (22,99%) [26] czy Łekna (23,44%) była istotnie niższa. W innych rejonach

Tabela 4. Częstość występowania próchnicy w poszczególnych kategoriach zębów ze względu na płeć

T a b e l e 4. Prevalence of caries in age categories depending on gender

Zęby / Teeth		Płeć / Gender						Ogółem / Total		
		męska / male			żeńska / female					
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Szczeka Maxilla	przednie / anterior	117	1	0,85	46	3	6,52	163	4	2,45
	przedtrzonowe / premolar	102	12	11,76	54	9	16,67	156	21	13,46
	tylne / posterior	138	36	26,09	81	24	29,63	219	60	27,40
Razem / Total		357	49	13,72	181	36	19,89	538	85	15,80
Żuchwa Mandible	przednie / anterior	139	1	0,72	67	–	–	206	1	0,48
	przedtrzonowe / premolar	120	9	7,50	58	2	3,45	178	11	6,18
	tylne / posterior	155	31	20,00	79	23	29,11	234	54	23,08
Razem / Total		414	41	9,90	204	25	12,25	618	66	10,68
Ogólnie Total	przednie / anterior	256	2	0,78	113	3	2,65	369	5	1,36
	przedtrzonowe / premolar	222	21	9,46	112	11	9,82	334	32	9,58
	tylne / posterior	293	67	22,87	160	47	29,38	453	114	25,16
Razem / Total		771	90	11,67	385	61	15,84	1156	151	13,06

N – liczba zębów zbadanych / number of teeth studied; n – liczba zębów z próchnicą / number of teeth with caries

Tabela 5. Częstość występowania próchnicy w dwóch klasach wieku

T a b e l e 5. Prevalence of caries in two age classes

Zęby / Teeth		Kategoria wieku / Age category						Ogółem / Total		
		młodsza / younger			starsza / older					
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Szczeka Maxilla	przednie / anterior	95	2	2,10	68	2	2,94	163	4	2,45
	przedtrzonowe / premolar	89	7	7,86	67	14	20,90	156	21	13,46
	tylne / posterior	139	34	24,46	80	26	32,50	219	60	27,40
Razem / Total		323	43	13,31	215	42	19,53	538	85	15,80
Żuchwa Mandible	przednie / anterior	120	1	0,83	86	–	–	206	1	0,48
	przedtrzonowe / premolar	103	6	5,82	75	5	6,67	178	11	6,18
	tylne / posterior	136	34	25,00	98	20	20,41	234	54	23,08
Razem / Total		359	41	11,42	259	25	9,65	618	66	10,68
Ogólnie Total	przednie / anterior	215	3	1,40	154	2	1,30	369	5	1,36
	przedtrzonowe / premolar	192	13	6,77	142	19	13,38	334	32	9,58
	tylne / posterior	275	68	24,73	178	46	25,84	453	114	25,16
Razem / Total		682	84	12,32	474	67	14,14	1156	151	13,06

N – liczba zębów zbadanych / number of teeth studied; n – liczba zębów z próchnicą / number of teeth with caries

Europy zarejestrowano jednak zdecydowanie niższe częstości występowania próchnicy. *Watt i wsp.* [15] stwierdzili obecność w łukach zębodołowych zaledwie 6,4% zębów dotkniętych próchnicą w całej zbadanej średniowiecznej populacji z Whithorn (południowo-zachodnia Szkocja) pochodzącej z lat 1240–1440. Wykazali ponadto podczas tego 200-letniego okresu istotny statystycznie liniowy trend wzrostu choroby próchnicowej. Podobnie *Tattersal* [28] zarejestrował niższy odsetek zębów z próchnicą w średniowiecznej (XII–XVI w.) populacji Anglii – 11,1. Natomiast *Chazel i wsp.* [29] na materiale kostnym z Francji obserwowali nieco większe nasilenie próchnicy (18,6%).

Informacje o niskiej częstości występowania próchnicy w wiekach średnich pochodzą także z kontynentu azjatyckiego. Niezwykle niską częstość występowania zmian próchnicowych opisano w koreańskiej populacji z XVI–XVIII w. (3,9%) [30]. Rozpatrując częstość próchnicy w średniowieczu, należy zwrócić uwagę na dwie charakterystyczne

w tym okresie tendencje. Stosunkowo duża podatność zębów na próchnicę występowała u osobników młodych. U osób starszych następowało zanikanie miejsc retencyjnych spowodowane starciem koron zębowych wraz z wiekiem. Towarzyszyła temu zmiana lokalizacji ubytków. U starszych osobników obserwowano większe starcie zębów i, co za tym idzie, mniejszą liczbę ubytków na powierzchni żującej w stosunku do ubytków próchnicowych na powierzchniach stycznych, a także ogólny wzrost próchnicy wraz z wiekiem osobniczym [15, 31]. Podobne obserwacje poczyniono na czaszkach z Cedyni, z Garbar (cmentarzysko późnośredniowieczne), Słaboszewa, Kołobrzegu oraz Chełmskiej Góry. Większą częstość u osobników młodszych zanotowano w Łeknie i Garbarach (cmentarzysko wczesnośredniowieczne) [23, 24, 25, 32].

Natomiast wśród mieszkańców średniowiecznego Krakowa, *Gleń* [22] zaobserwowała brak wyraźnego związku częstości próchnicy z wiekiem osobniczym.

Analizując związek próchnicy z płcią w badanym materiale, stwierdzono częstsze występowanie ubytków u mężczyzn w każdej badanych populacji. Jednak różnica ta okazała się nieistotna statystycznie. Podobne wyniki otrzymali *Esclassan i wsp.* [33, 34], oceniając populację z południowej Francji. Odnotowali oni jednak zdecydowanie niższą częstość występowania próchnicy, przy czym badana przez nich populacja wywodziła się ze środowiska wiejskiego, gdzie spożywano zdecydowanie mniej cukrów prostych niż w populacjach miejskich [6].

Zgodnie ze współczesną dystrybucją zmian próchnicowych, istotnie częściej zmianami były dotknięte zęby trzonowe. Jest to typowa lokalizacja zmian próchnicowych [14, 15, 35]. Odsetek zębów szczęki i zuchwy objętych próchnicą był zbliżony.

Obydwa wskaźniki epidemiologiczne próchnicy określone jako intensywność i częstość występowania są w dużej mierze zależne od rodzaju środowiska urbanistycznego, w którym żyła badana populacja. Niższe ich wartości charakteryzują populacje wiejskie związane z rolnictwem, zaś wyższe miasto i podmieście [17, 31, 36, 37]. Dlatego mogą być przydatne w ocenie statusu społeczno-ekonomicznego, przez co pośrednio stając się biologicznym wskaźnikiem stratyfikacji społecznej.

## Wnioski

W badanej populacji średniowiecznego Wrocławia obserwowano wysoką częstość występowania próchnicy, która wzrastała wraz z wiekiem badanych w chwili śmierci. Choroba próchnicowa obejmowała również często zęby szczęki i zuchwy. Najczęściej dotyczyła zębów trzonowych i swoim zasięgiem obejmowała szklisko koron zębowych. Wysoka częstość występowania ubytków próchnicowych wraz z podatnością określonych powierzchni koron zębowych może z jednej strony świadczyć o wysokim statusie społeczno-ekonomicznym badanych, a z drugiej wskazywać na niski poziom świadomości zagrożeń zdrowia jamy ustnej, a co za tym idzie, również niski poziom zachowań prozdrowotnych i pielęgnacyjnych. Ponadto, rozprzestrzenienie próchnicy wśród ludności średniowiecznego Wrocławia jest miarą, podobnie jak współcześnie, spożywania wysoko zrafinowanych i bogatych w cukry pokarmów.

## Piśmiennictwo

1. *DeWitte S.N., Bekvalac J.*: Oral health and frailty in the medieval English cemetery of St Mary Graces. *Am J Phys Anthropol.* 2010, 142, 341–354.
2. *Lopez B., Pardiñas A.F., Garcia-Vazquez E., Dopico E.*: Socio-cultural factors in dental diseases in the Medieval and early Modern Age of northern Spain. *Homo.* 2012, 63, 21–42.
3. *Hillson S.*: Dental disease. In: *Dental anthropology.* Cambridge University Press, Cambridge 1996, 254–287.

4. *Larsen C.S.*: Exposure to infectious pathogens. In: *Bioarcheology. Interpreting behavior from the human skeleton.* Cambridge University Press, Cambridge 1999, 64–108.
5. *Kwiatkowska B.*: Mieszkańcy średniowiecznego Wrocławia. Ocena warunków życia i stanu zdrowia w ujęciu antropologicznym. Wyd. Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław 2005.
6. *Klaus H.D., Tam M.E.*: Oral health and the postcontact adaptive transition: A contextual reconstruction of diet in Mórrope, Peru. *Am J Phys Anthropol.* 2010, 141, 594–609.
7. *Zhao W., Zhao Q.*: The overview of the prevention and treatment of dental disease in ancient China. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi.* 2009, 39, 90–92.
8. *Vodanović M., Brkić H., Slaus M., Demo Z.*: The frequency and distribution of caries in the mediaeval population of Bijelo Brdo in Croatia (10<sup>th</sup>–11<sup>th</sup> century). *Arch Oral Biol.* 2005, 50, 669–680.
9. *Velemínský P., Dobšíková M., Stránská P., Trefný P., Likovský J.*: The health status of the early medieval population of Greater Moravia in relations to social and economic structures. *Acta Univ Carol Med Monogr.* 2009, 156, 91–101.
10. *Acsadi G., Nemesker J.*: *History of human life span and mortality.* Budapest 1970.
11. *Buikstra J.E., Ubelaker D.H.*: Standards for data collection from Human Skeletal Remains. *Arkansas Archeol Sur Res.* 1994, Series 44.
12. *Piontek J.*: *Biologia populacji pradziejowych. Zarys metodyczny.* Wyd. UAM, Poznań 1999.
13. *Kerr N.W., Bruce M.F., Cross J.F.*: Caries experience in the permanent dentition of late mediaeval Scots (1300–1600 A.D.). *Arch Oral Biol.* 1988, 33, 143–148.
14. *Kerr N.W., Bruce M.F., Cross J.F.*: Caries experience in Mediaeval Scots. *Am J Phys Anthropol.* 1990, 83, 69–76.
15. *Watt M.E., Lunt D.A., Gilmour W.H.*: Caries prevalence in the permanent dentition of a mediaeval population from the south-west of Scotland. *Arch Oral Biol.* 1997, 42, 601–620.
16. *Whittaker D.K., Molleson T.*: Caries prevalence in the dentition of a late eighteenth century population. *Arch Oral Biol.* 1986, 41, 55–61.
17. *Mitić N., Mitić A., Crnoglavac V., Vlák D., Nikolić M.*: Tooth pathology analysis of osteological material from the Medieval locality of Saint Pantelajmon church in Nis. *Srp Arh Celok Lek.* 2008, 136, 354–360.
18. *Lucas S., Sevin A., Passarius O., Esclassan R., Crubezy E., Grimoud A.M.*: Study of dental caries and periapical lesions in a mediaeval population of the southwest France: differences in visual and radiographic inspections. *Homo.* 2010, 61, 359–372.
19. *Moore W.J., Corbett M.E.*: The distribution of dental caries in ancient British populations. I. Anglo-Saxon Period. *Caries Res.* 1971, 5, 151–168.
20. *Moore W.J., Corbett M.E.*: The distribution of dental caries in ancient British populations. II. Iron age, Romano-British and mediaeval periods. *Caries Res.* 1973, 7, 139–153.
21. *Moore W.J., Corbett M.E.*: Distribution of dental caries in Ancient British populations. III. The 17<sup>th</sup> century. *Caries Res.* 1975, 9, 163–175.
22. *Gleń E.*: Stan uzębienia mieszkańców Krakowa od XI do XVIII w. (próchnica zębów). *Prz Antrop.* 1975, 4, 331–340.
23. *Stopa J., Perzyna B.*: Próchnica zębów i jej powikłania u wczesnośredniowiecznych Słowian z Cedyni. *Prz Antrop.* 1978, 2, 441–446.
24. *Borysewicz-Lewicka M., Otocky P.*: Próchnica zębów u średniowiecznej ludności z cmentarzyska Garbary. *Prz Antrop.* 1978, 44, 427–431.
25. *Borysewicz-Lewicka M., Otocky P.*: Próchnica zębów u dawnej ludności ze Słaboszewa, Kołobrzegu i Chełmskiej Góry (XII–XVIII). *Prz Antrop.* 1975, 41, 311–330.
26. *Franaszek Z.*: Badanie stanu uzębienia i zawartości wybranych składników mineralnych w zębach wczesnośredniowiecznej populacji z Cedyni oraz późnośredniowiecznej z Łekna. [Maszynopis powielany] Akademia Medyczna w Poznaniu, Poznań 2005.
27. *Varella T.M., Paunio K., Wouters F.R., Tiekso J., Söder P.O.*: The relation between tooth eruption and alveolar crest height in a human skeletal sample. *Arch Oral Biol.* 1995, 40, 175–180.
28. *Tattersall I.*: Dental paleopathology of medieval Britain. *J Hist Med Allied Sci.* 1968, 23, 380–385.



29. *Chazel J.C., Valcarcel J., Tramini P., Pelissier B., Mafart B.*: Coronal and apical lesions, environmental factors: study in a modern and an archeological population. *Clin Oral Invest.* 2005, 9, 197–202.
30. *Han S.S., Baek K.W., Shin M.H., Kim J., Oh C.S., Lee S.J., Shin D.H.*: Dental caries prevalence of medieval Korean people. *Arch Oral Biol.* 2010, 55, 535–540.
31. *Garcin V., Velemínský P., Trefný P., Alduc-Le Bagousse A., Lefebvre A., Bruzek J.*: Dental health and lifestyle in four early mediaeval juvenile populations: comparisons between urban and rural individuals, and between coastal and inland settlements. *Homo.* 2010, 61, 421–439.
32. *Kozak J., Krenz M.*: Występowanie cribra orbitalia i hypoplazji szkliwa w średniowiecznej populacji z Kołobrzegu. In: *Człowiek w czasie i przestrzeni*. Ed. J. Gładkowska-Rzeczycka. Wyd. Gdańskie, Gdańsk 1993, 376–380.
33. *Esclassan R., Astie F., Sevin A., Donat R., Lucas S., Grimoud A.M.*: Study of the prevalence and distribution of dental caries in a medieval population in Southwest France. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2008, 109, 28–35.
34. *Esclassan R., Grimoud A.M., Ruas M.P., Donat R., Sevin A., Astie F. et al.*: Dental caries, tooth wear and diet in an adult medieval (12<sup>th</sup>–14<sup>th</sup> century) population from mediterranean France. *Arch Oral Biol.* 2009, 54, 287–297.
35. *Meinl A., Rottensteiner G.M., Huber C.D., Tangl S., Watzak G., Watzek G.*: Caries frequency and distribution in an early medieval Avar population from Austria. *Oral Dis.* 2010, 16, 108–116.
36. *Kurek M., Borowska-Strugińska B., Mazurkiewicz J., Nieczuja-Dwojacka J., Zdzińska E.*: Pattern of dental caries in the historical human population of Kujawy in the Polish lowland (north-central Poland). *Front Oral Biol.* 2009, 13, 173–177.
37. *Chazel J.C., Valcarcel J., Tramini P., Pelissier B., Mafart B.*: Coronal and apical lesions, environmental factors: study in a modern and an archeological population. *Clin Oral Investig.* 2005, 9, 197–202.

DAMIAN A. CZEPITA, MARIA ŻEJMO<sup>1</sup>

## ENVIRONMENTAL FACTORS AND MYOPIA

### CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE A KRÓTKOWZROCZNOŚĆ

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

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Stefania Giedrys-Kalemba*

#### Streszczenie

*Wstęp:* Celem pracy było dokonanie oceny wpływu czynników środowiskowych na częstość występowania krótkowzroczności.

*Material i metody:* Przedstawiono oraz omówiono współczesne piśmiennictwo na temat środowiskowego uwarunkowania krótkowzroczności.

*Wyniki:* W dotychczasowych pracach wykazano, że czynniki środowiskowe prowadzą do częstszego występowania krótkowzroczności. Przyjmuje się, że częstsze występowanie krótkowzroczności u osób mieszkających w mieście oraz u osób z wyższym poziomem wykształcenia jest następstwem intensywnej pracy wzrokowej do blizy, a zwłaszcza czytania, pisania oraz pracy wzrokowej przy komputerze. Zależność ta może być związana ze zmianami kształtu rogówki lub akomodacji.

*Wnioski:* Czynniki środowiskowe wpływają na częstość występowania krótkowzroczności. Prawdopodobnie jest to następstwem intensywnej pracy wzrokowej do blizy: czytanie, pisanie, praca wzrokowa przy komputerze.

**H a s ł a:** czynniki środowiskowe – krótkowzroczność.

#### Summary

*Purpose:* The aim of the work was to assess the impact of environmental factors on the prevalence of myopia.

*Material and methods:* The work presents and discusses contemporary literature on the environmental determinants of myopia.

*Results:* In the existing works it was demonstrated that environmental factors lead to higher prevalence of myopia. It is assumed that the higher incidence of myopia in people living in the city and in individuals with higher levels of education is a consequence of intensive visual near work, especially in reading, writing and visual work at the computer. This dependence may be associated with changes in the shape of the cornea or accommodation.

*Conclusions:* Environmental factors influence the prevalence of myopia. Most probably it is the consequence of intensive visual near work: reading, writing, visual work at the computer.

**K e y w o r d s:** environmental factors – myopia.

#### Introduction

Myopia was rare in the past [1]. Recently, a considerable increase in the frequency of myopia occurrence was observed. The mentioned refractive error is more frequent in East Asia and countries with a high level of technological development. This can be associated on one hand with genetic predispositions as on the other with the influence of the environment [2, 3].

Near visual work which is reading, writing and working on the computer play significant roles among the environmental factors. It is assumed that different environmental factors such as if we live in a city or a village play a less important role in the formation and progress of myopia. Thus, not much regard has been focused on them [2, 3, 4, 5].

Myopia has an important clinical significance as it can lead to low visual acuity or even blindness. That is why the high need for all clinical investigations concerning the development of the eye and the creation of refractive errors [2, 3].

Hence, the objective of this paper is to describe the influence of environmental factors on the development of myopia.

## Material and methods

The work presents and discusses contemporary literature on the environmental determinants of myopia.

### Myopia in the city and countryside

Despite the fact that environmental conditions greatly influence the creation and progress of myopia so far not many works were published that compare the prevalence of myopia in the city and in the countryside [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

In 1963–1983 in India the first studies regarding this matter have been conducted. The obtained results of those studies show that the occurrence of myopia is more frequent among the urban population and people with higher income and education [15].

In 1970 *Said et al.* [19] reported the prevalence and causes of blindness in rural and urban areas of Egypt. All together they had examined 10,984 people from and around the area of Alexandria. They were able to prove that myopia is less frequent in the countryside than in the city and that it is the third ranking cause of blindness among urban residents.

From 1983 to 2000 in Taiwan considerable epidemiological studies on the prevalence of myopia were carried out. In all 45,359 students have been examined and it was observed that myopia occurs more frequently in metropolitan than in provincial schools located in Taiwan. Such correlation was justified by much near-work activity carried out by students of the schools in the city [6, 11, 12].

In 1999–2001 obtained results of several studies conducted in urban and rural areas of China, Nepal and the Sultanate of Oman were published. It was discovered that myopia occurs more frequently in students from the city than from the countryside and is linked to intensive near-work as well as having a father with higher levels of education [8, 13, 20].

Within recent time a series of population-based surveys of refractive errors and visual impairment among schoolchildren (refractive error study in children – RESC) were carried out in several various countries, all using the same protocol. The outcome of the studies present that myopia has a lesser prevalence among rural schoolchildren than urban students [7, 9, 10, 14, 16, 17, 18, 22].

There was no great difference in myopia rates between urban and rural populations in studies undertaken in

Australia as *Wensor et al.* [21] have shown. However, the results were most likely so because the authors examined subjects in the ages of 40–98 years but not school age children. Although, a more frequent occurrence of myopia was observed among people with higher education, clerks, professionals, people born in southeast Asia, and people with high degrees of nuclear opacity.

In general the majority of authors come to comparable conclusions and state that myopia occurs less frequently in provincial than in metropolitan schools. It is believed that this is the reason of more intensive near-work among urban than rural schoolchildren [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22] (tab. 1).

Table 1. Prevalence of myopia among schoolchildren

Tabela 1. Częstość występowania krótkowzroczności wśród uczniów

Authors Autorzy	Country Kraj	Area Środowisko	Myopia (%) Krótkowzroczność (%)
<i>Maul et al.</i> 2000 [14]	Chile	urban miejskie	6.8
<i>Pokharel et al.</i> 2000 [18]	Nepal	rural wiejskie	1.2
<i>Zhao et al.</i> 2000 [22]	China Chiny	rural wiejskie	16.2
<i>Dandona et al.</i> 2002 [7]	India Indie	rural wiejskie	4.1
<i>Murthy et al.</i> 2002 [16]	India Indie	urban miejskie	7.4
<i>Naidoo et al.</i> 2003 [17]	South Africa RPA	suburban/urban podmiejskie/ miejskie	2.9
<i>He et al.</i> 2004 [10]	China Chiny	urban miejskie	35.1
<i>Goh et al.</i> 2005 [9]	Malaysia Malezja	urban miejskie	19.3
<i>Czepiła et al.</i> 2008 [5]	Poland Polska	urban miejskie	13.9
<i>Czepiła et al.</i> 2008 [5]	Poland Polska	rural wiejskie	7.5

### Myopia and education

It has long been known that reading and writing leads to a higher occurrence of myopia. Nevertheless, in 1907 *Fleischer* [1] launched research on the effects of educational level on myopia and observed that in Tuebingen, Germany 7.5% of students had myopia.

From Newfoundland *Richler and Bear* [23] after examining 971 people aged 5 years and above showed that the level of education and near visual work lead to a higher occurrence of myopia.

Slightly differing results were obtained by *Ashton* [24], after examining 723 families living in Hawaii. According to his results higher levels of education lead to a higher occurrence of myopia. Nonetheless, he did not observe the relationship between near work and myopia.

Table 2. Dependence between education and myopia

Tabela 2. Zależność pomiędzy wykształceniem a krótkowzrocznością

Authors Autorzy	Country Kraj	Dependency between education and myopia / Zależność pomiędzy wykształceniem a krótkowzrocznością
<i>Richler and Bear</i> 1980 [23]	Canada Kanada	+
<i>Ashton</i> 1985 [24]	U.S.A. USA	+
<i>Rosner and Belkin</i> 1987 [25]	Israel Izrael	+
<i>Teasdale and Goldschmidt</i> 1988 [26]	Denmark Dania	-
<i>Saw et al.</i> 2001 [27]	Singapore Singapur	+
<i>Konstantopoulos et al.</i> 2008 [28]	Greece Grecja	+

In 1987 the most widely-ranging research concerning the topic was conducted by *Rosner and Belkin* [25]. The authors studied 157,748 17–19-year-old Israeli male recruits. They demonstrated that an increase in the level of education leads to increased prevalence of myopia.

In 1988 *Teasdale and Goldschmidt* [26] carried out extensive research on the impact of educational level on the

occurrence of myopia. After examining 7,950 men 18 years old appearing before the draft board in eastern Denmark, they have found that myopia is more common in people with higher education. Nevertheless, the data was not statistically significant.

*Saw et al.* [27] among 429 18–23-year-old military conscripts from Singapore discovered that myopia is more common in people with higher education, which they explained by the increased near vision workload and the influence of genetic factors.

In 2008 *Konstantopoulos et al.* [28] published studies on the impact of educational level on the occurrence of myopia. For the study the researchers examined 200 17–31-year-old Greek conscripts and showed that those with higher education tend to have myopia (tab. 2).

### Myopia and reading, writing, computer, television

Currently, it is believed that people with higher educational level have a higher occurrence of myopia which is the result of intensive visual work, especially of reading, writing and visual work at the computer.

Correlation between reading and writing and the occurrence of myopia has been demonstrated in the works carried

Table 3. Dependence between reading, writing, working on a computer, watching television, and myopia

Tabela 3. Zależność pomiędzy czytaniem, pisanem, pracą na komputerze, oglądaniem telewizji a krótkowzrocznością

Authors Autorzy	Country Kraj	Dependence between reading, writing and myopia Zależność pomiędzy czytaniem, pisanem a krótkowzrocznością	Dependence between working on a computer and myopia Zależność pomiędzy pracą na komputerze a krótkowzrocznością	Dependence between watching television and myopia Zależność pomiędzy oglądaniem telewizji a krótkowzrocznością
<i>Nyman</i> 1988 [37]	Sweden Szwecja		-	
<i>Wong et al.</i> 1993 [29]	Hong Kong	+		
<i>Toppel and Neuber</i> 1994 [39]	Germany Niemcy		-	
<i>Rechichi and Scullica</i> 1996 [38]	Italy Włochy		-	
<i>Cole et al.</i> 1996 [35]	Australia		+	
<i>Mutti and Zadnik</i> 1996 [36]	U.S.A. USA			-
<i>Kinge et al.</i> 2000 [30]	Norway Norwegia	+		
<i>Saw et al.</i> 2001 [27]	China Chiny	+		
<i>Mutti et al.</i> 2002 [31]	U.S.A. USA	+		
<i>Loman et al.</i> 2002 [34]	U.S.A. USA	-		
<i>Saw et al.</i> 2006 [32]	Singapore Singapur	-		
<i>Jones et al.</i> 2007 [33]	U.S.A. USA	-		-
<i>Czepita et al.</i> 2010 [4]	Poland Polska	+	+	-

out in China [20], Hong Kong [29], Norway [30], Poland [4], and the U.S.A. [31]. Though it has not been proven in studies carried out in the U.S.A., and Singapore [32, 33, 34]. The reason for this might be caused by the fact that the research was conducted on different populations and by using different examination methods.

The impact of using a computer on the development of myopia is controversial. Some researchers assume that visual work on the computer leads to a higher prevalence of myopia [4, 35]. While on the contrary other believe that there is no such association and the published results are the consequence of research on adults in whom the eyeball is fully developed and does not come under the influence of visual work on a computer [36, 37, 38, 39].

Not having an influence on the prevalence and progression of myopia is assumed to be watching television [33, 36]. Although the incidence of myopia increases in children who watch TV from a close distance [3] (tab. 3).

### Pathogenesis of changes

In spite of intensive research the underlying mechanism which links the development of myopia is not ascertained. The most extensively proposed hypothesis for near work-induced human myopia is retinal image-mediated ocular growth. The natural lags of accommodation found during near visual tasks and the associated retinal blur during near work are regarded to operate as cues for myopia development.

Within recent time it was demonstrated that lid forces during reading can change the lower and higher order aberrations of the eye and that these alterations are significantly larger in progressing myopes than emmetropes. Comparable reasoning can be applied to computer work. While working on a computer, the user usually adopts only a slight downward gaze (but at much less of an angle than in reading) and the working distance to the monitor is 50–90 cm. As a result of the eyelid position during computer tasks, the cornea shows the least changes in topography and aberrations when compared with reading [4, 40, 41].

### Conclusions

Environmental factors influence the prevalence of myopia. Most probably it is the consequence of intensive visual near work: reading, writing, visual work by the computer.

### References

1. *Fleisher B.*: Ueber Vererbung von Kurzsichtigkeit. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1907, 45, 337–338.
2. *Czepita D.*: Refractive errors. *Lekarz.* 2007, 11, 46–49.
3. *Saw S.M., Katz J., Schein O.D., Chew S.J., Chan T.K.*: Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev.* 1996, 18, 175–187.

4. *Czepita D., Mojsa A., Ustianowska M., Czepita M., Lachowicz E.*: Reading, writing, working on a computer or watching television, and myopia. *Klin Oczna.* 2010, 112, 293–295.
5. *Czepita D., Mojsa A., Żejmo M.*: Prevalence of myopia and hyperopia among urban and rural schoolchildren in Poland. *Ann Acad Med Stetin.* 2008, 54 (1), 17–21.
6. *Chen C.J., Lin L.L.K., Hung P.T.*: Nation-wide survey of myopia in Taiwan: a preliminary report. In: *Proceedings of the Third International Conference on Myopia.* Rome 1986. Ed. J. Weintraub. Myopia International Research Foundation. New York 1987, 99–112.
7. *Dandona R., Dandona L., Srinivas M., Sahare P., Narsaiah S., Muñoz S.R. et al.*: Refractive error in children in a rural population in India. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002, 43, 615–622.
8. *Garner L.F., Owens H., Kinnear R.F., Frith M.J.*: Prevalence of myopia in Sherpa and Tibetan children in Nepal. *Optom Vis Sci.* 1999, 76, 282–285.
9. *Goh P.P., Abqariyah Y., Pokharel G.P., Ellwein L.B.*: Refractive error and visual impairment in school-age children in Gombak District, Malaysia. *Ophthalmology.* 2005, 112, 678–685.
10. *He M., Zeng J., Liu Y., Xu J., Pokharel G.P., Ellwein L.B.*: Refractive error and visual impairment in urban children in southern China. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004, 45, 793–799.
11. *Lin L.L.K., Chen C.J., Hung P.T., Ko L.S.*: Nation-wide survey of myopia among schoolchildren in Taiwan, 1986. *Acta Ophthalmol.* 1988, Suppl. 185, 29–33.
12. *Lin L.L.K., Shih Y.F., Hsiao C.K., Chen C.J.*: Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000. *Ann Acad Med Singapore.* 2004, 33, 27–33.
13. *Lithander J.*: Prevalence of myopia in school children in the Sultanate of Oman: A nation-wide study of 6,292 randomly selected children. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999, 77, 306–309.
14. *Maul E., Barroso S., Munoz S.R., Sperduto R.D., Ellwein L.B.*: Refractive error study in children: results from La Florida, Chile. *Am J Ophthalmol.* 2000, 129, 445–454.
15. *Mohan M., Pakrasi S., Zutshi R.*: Myopia in India. *Acta Ophthalmol.* 1988, Suppl. 185, 19–23.
16. *Murthy G.V.S., Gupta S.K., Ellwein L.B., Muñoz S.R., Pokharel G.P., Sanga L. et al.*: Refractive error in children in an urban population in New Delhi. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002, 43, 623–631.
17. *Naidoo K.S., Raghunandan A., Mashige K.P., Govender P., Holden B.A., Pokharel G.P. et al.*: Refractive error and visual impairment in African children in South Africa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003, 44, 3764–3770.
18. *Pokharel G.P., Negrel A.D., Munoz S.R., Ellwein L.B.*: Refractive error study in children: results from Mechi Zone, Nepal. *Am J Ophthalmol.* 2000, 129, 436–444.
19. *Said M.E., Goldstein H., Korra A., El-Kashlan K.*: Prevalence and causes of blindness in urban and rural areas of Egypt. *Public Health Rep.* 1970, 85, 587–599.
20. *Saw S.M., Hong R.Z., Zhang M.Z., Fu Z.F., Ye M., Tan D. et al.*: Near-work activity and myopia in rural and urban schoolchildren in China. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2001, 38, 149–155.
21. *Wensor M., McCarthy C.A., Taylor H.R.*: Prevalence and risk factors of myopia in Victoria, Australia. *Arch Ophthalmol.* 1999, 117, 658–663.
22. *Zhao J., Pan X., Sui R., Munoz S.R., Sperduto R.D., Ellwein L.B.*: Refractive error study in children: results from Shunyi District, China. *Am J Ophthalmol.* 2000, 129, 427–435.
23. *Richler A., Bear J.C.*: Refraction, nearwork and education. A population study in Newfoundland. *Acta Ophthalmol.* 1980, 58, 468–478.
24. *Ashton G.C.*: Nearwork, school achievement and myopia. *J Biosoc Sci.* 1985, 17, 223–233.
25. *Rosner M., Belkin M.*: Intelligence, education, and myopia in males. *Arch Ophthalmol.* 1987, 105, 1508–1511.
26. *Teasdale T.W., Goldschmidt E.*: Myopia and its relationship to education, intelligence and height. Preliminary results from an on-going study of Danish draftees. *Acta Ophthalmol.* 1988, Suppl. 185, 41–43.
27. *Saw S.M., Wu H.M., Seet B., Wong T.Y., Yap E., Chia K.S. et al.*: Academic achievement, close up work parameters, and myopia in Singapore military conscripts. *Br J Ophthalmol.* 2001, 85, 855–860.

28. *Konstantopoulos A., Yadegarfar G., Elgohary M.*: Near work, education, family history, and myopia in Greek conscripts. *Eye*. 2008, 22, 542–546.
29. *Wong L., Coggon D., Hwang C.H.*: Education, reading, and familial tendency as risk factors for myopia in Hong Kong fishermen. *J Epidemiol Community Health*. 1993, 47, 50–53.
30. *Kinge B., Midelfart A., Jacobsen G., Rystad J.*: The influence of near-work on development of myopia among university students. A three-year longitudinal study among engineering students in Norway. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000, 78, 26–29.
31. *Mutti D.O., Mitchell L.G., Moeschberger M.L., Jones L.A., Zadnik K.*: Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002, 43, 3633–3640.
32. *Saw S.M., Shankar A., Tan S.B., Taylor H., Tan D.T.H., Stone R.A. et al.*: A cohort study of incident myopia in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006, 47, 1839–1844.
33. *Jones L.A., Sinnott L.T., Mutti D.O., Mitchell G.L., Moeschberger M.L., Zadnik K.*: Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007, 48, 3524–3532.
34. *Loman J., Quinn G.E., Kamoun L., Ying G.S., Maguire M.G., Hudesman D. et al.*: Darkness and near work. Myopia and its progression in third-year law students. *Ophthalmology*. 2002, 109, 1032–1038.
35. *Cole B.L., Maddocks, J.D., Sharpe K.*: Effect of VDUs on the eyes: report of a 6-year epidemiological study. *Optom Vis Sci*. 1996, 73, 512–528.
36. *Mutti D.O., Zadnik K.*: Is computer use a risk factor for myopia? *J Am Optom Assoc*. 1996, 67, 521–530.
37. *Nyman K.G.*: Occupational near-work myopia. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988, 185, 167–171.
38. *Rechichi C., Scullica L.*: Trends regarding myopia in video terminal operators. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996, 74, 493–496.
39. *Toppel L., Neuber M.*: Evaluation of refractive correction in persons working at video display terminals. *Ophthalmologie*. 1994, 91, 103–106.
40. *Buehren T., Collins M.J., Carney L.G.*: Near work-induced wavefront aberrations in myopia. *Vision Res*. 2005, 45, 1297–1312.
41. *Collins M.J., Buehren T., Bece A., Voetz S.C.*: Corneal optics after reading, microscopy and computer work. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006, 84, 216–224.

## Komentarz

Krótkowzroczność jest istotnym problemem medycznym oraz socjoekonomicznym, który w wielu krajach dotyczy 25% mieszkańców. Dlatego stanowi przedmiot zainteresowania nie tylko okulistów, ale też epidemiologów, genetyków którzy dążą do ustalenia przyczyn powstawania tej wady wzroku. Praca stanowi dobre opracowanie i podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących wpływu warunków środowiskowych na częstość występowania krótkowzroczności.

prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

DARIUSZ KOTŁĘGA, PRZEMYSŁAW NOWACKI, DARIUSZ LEWIŃSKI<sup>1</sup>,  
RYSZARD CHMUROWICZ<sup>1</sup>, SYLWESTER CIEĆWIEŻ<sup>2</sup>

**OUTSOURCING – TEORIA I ZASTOSOWANIE  
W SZPITALU KLINICZNYM W SZCZECINIE NA PRZYKŁADZIE  
USŁUG TRANSPORTU I UTYLIZACJI ODPADÓW MEDYCZNYCH**

**OUTSOURCING: THEORY AND PRACTICE AT A CLINICAL HOSPITAL  
IN SZCZECIN EXEMPLIFIED BY MEDICAL WASTE TRANSPORT  
AND TREATMENT SERVICE**

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Przemysław Nowacki*

<sup>1</sup> Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
al. Powstańców Wlkp. 72,70-111 Szczecin  
Dyrektor: lek. med. *Ryszard Chmurowicz*

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii i Uroginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
ul. Siedlecka 2, 72-010 Police  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Andrzej Starczewski*

**Summary**

Outsourcing proves to be a useful tool in the difficult process of improving the financial result of hospitals. Outsourcing means separation of some functions and services in one entity and their transfer to another. The aim of this study was to analyze the use of outsourcing at the Second Independent Public University Hospital of the Pomeranian Medical University (SPSK 2 PUM) in Szczecin. We studied the transport and treatment of medical waste. Outsourcing of waste treatment services led to financial savings. The cost of treatment of one kilogram of waste by an external company was PLN 2.53. The same service provided by the hospital would cost approximately PLN 7 per kilogram. Appropriate attention should be paid to the quality of services. It seems useful to have appropriate tools for quality control and monitoring. SPSK 2 PUM can serve as a good example of effective use of outsourcing.

**K e y w o r d s:** outsourcing – public health – management.

**Streszczenie**

Outsourcing okazuje się być użytecznym narzędziem w trudnym procesie poprawy wyniku finansowego szpitali. Outsourcing to wydzielenie niektórych funkcji i usług z jednego podmiotu i przekazanie ich innemu podmiotowi.

Celem pracy była analiza wykorzystania outsourcingu w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (SPSK 2 PUM). Analiza dotyczyła usług transportu i utylizacji odpadów medycznych. Objęcie outsourcingiem usług utylizacji przyczyniło się do oszczędności. Koszt utylizacji kilograma odpadów przez firmę zewnętrzną wyniósł 2,53 PLN. Taka sama usługa wykonywana przez szpital kosztowałaby ok. 7 PLN za kilogram. Należy zwrócić właściwą uwagę na jakość świadczonych usług. Korzystanie z odpowiednich narzędzi kontroli i monitorowania jakości wydaje się być przydatne. Dobrym przykładem skutecznego wykorzystania outsourcingu może być SPSK 2 PUM.

**H a s ł a:** wydzielenie – zdrowie publiczne – zarządzanie.

## Wstęp

Kierowanie przedsiębiorstwem, jakim jest szpital, wymaga sprawnego i efektywnego zarządzania. Z powodu niewydajnego zarządzania i niedofinansowania ze strony publicznego płatnika publiczne szpitale znajdują się w sytuacji, która wymusza usprawnienie zarządzania i obniżenie kosztów prowadzenia działalności. Na ograniczenia zasobów finansowych ma wpływ również starzenie się społeczeństwa, rozwój nowych technologii medycznych oraz wzrost oczekiwań pacjentów w stosunku do dostępu i jakości świadczonych usług. Outsourcing może być przydatnym narzędziem w rękach dyrektorów podczas restrukturyzacji szpitali.

### Definicja outsourcingu

Outsourcing (*outside resource using* – wykorzystywanie zasobów zewnętrznych) nazywany jest „wydzieleniem” lub „wyodrębnieniem”. Przedsięwzięcie to polega na wydzieleniu ze struktury organizacyjnej przedsiębiorstwa macierzystego realizowanych przez nie funkcji i przekazaniu ich innym podmiotom gospodarczym. Partnerami outsourcingowymi mogą być podmioty gospodarcze już istniejące lub tworzone specjalnie do realizacji wydzielanych funkcji – powiązane kapitałowo lub niezależne.

Forma organizacyjno-prawna partnerów może być różna: osoby fizyczne posiadające zdolność prawną, jednoosobowe przedsiębiorstwa prywatne, spółki jawne, spółki handlowe, przedsiębiorstwa państwowe, spółdzielnie, fundacje, zakłady budżetowe i inne. Stwarza to duże możliwości kształtowania struktur działalności gospodarczej.

Wydzielenie działalności gospodarczej w ramach outsourcingu wymaga spełnienia kilku podstawowych warunków skutkujących poprawą skuteczności działania przedsiębiorstwa w aspektach: strategicznym, rynkowym, ekonomicznym, organizacyjnym i motywacyjnym, a firma macierzysta musi mieć możliwość zapewnienia skutecznej kontroli działalności po jej wydzieleniu [1].

Odmianą outsourcingu jest outsourcing procesów biznesowych (*business process outsourcing* – BPO). Polega on na tym, że zleceniodawca nie jest zainteresowany tylko osiągnięciem celu, ale także stawia przed zleceniobiorcą dodatkowe zobowiązania. Podmiot przyjmujący zlecenie dokonuje analizy dotychczasowej metody dochodzenia do ostatecznego wyniku lub produktu i wprowadza do niej odpowiednie zmiany [2].

### Rodzaje outsourcingu

Wydzielenie działalności niesie za sobą zmiany w formie podporządkowania i oddziaływania. W zależności od tego wyróżnić można dwa podstawowe rodzaje outsourcingu:

1. Outsourcing kontraktowy – polega na zamianie podporządkowania i oddziaływania organizacyjnego na podporządkowanie i oddziaływanie kontraktowe. Zaletą jest dowolność wyboru wykonawcy i uproszczenie struktur organizacyjnych. Wadą jest natomiast ograniczenie kontroli

realizacji zadań powierzonych niezależnemu podmiotowi oraz konieczność restrukturyzacji personalnej, a co za tym idzie – zwolnień pracowniczych [3].

2. Outsourcing kapitałowy – polega na zamianie podporządkowania i oddziaływania organizacyjnego na podporządkowanie kapitałowe i oddziaływanie właścicielskie, zazwyczaj wobec wyodrębnionej i powiązanej z przedsiębiorstwem macierzystym „spółki-córki”. Pozwala to na zachowanie kontroli nad przebiegiem realizowanych funkcji działalności oraz na uniknięcie redukcji zatrudnienia i niedopasowania kulturowego. Wadą tego rodzaju outsourcingu jest brak możliwości wyboru oferenta.

Podział outsourcingu na kontraktowy i kapitałowy ma zasadnicze znaczenie z punktu widzenia celów i skutków wydzielenia. Związany jest z odmiennym trybem przygotowania i wdrażania, a ich zróżnicowanie daje możliwość lepszego dostosowania prowadzonej działalności do wymogów jej skuteczności i efektywności [4].

### Outsourcing kontraktowy

Outsourcing kontraktowy polega na wydzieleniu pewnej sfery działalności z własnych struktur organizacyjnych i przekazaniu jej niezależnemu podmiotowi.

Cechy charakterystyczne:

- niska jakość i efektywność realizacji funkcji w strukturze zakładu,
- niska jakość zasobów związanych z realizacją funkcji,
- mała skala działalności,
- niewielka możliwość pozyskiwania zleceń z rynku zewnętrznego,
- istnienie stabilnego oraz konkurencyjnego rynku usług w zakresie zleconej działalności,
- przyzwolenie społeczne dla redukcji zatrudnienia i likwidacji majątku [3].

Podstawą wydzielenia kontraktowego powinna być analiza osiągnięcia celów strategicznych w różnych formach struktur działalności gospodarczej. We wprowadzaniu outsourcingu pomocna jest stabilna oferta rynkowa usług konkurencyjnych jakościowo i cenowo w stosunku do prowadzonej działalności oraz możliwość skutecznego oddziaływania przez przedsiębiorstwo macierzyste na niezależnych partnerów rynkowych.

Oferujący świadczenie pewnych usług podmiot zewnętrzny powinien posiadać dostęp do nowoczesnego *know-how* i być gotowym do współdziałania z przedsiębiorstwem macierzystym.

W trakcie podejmowania decyzji o akceptacji wydzielenia należy pamiętać o sprawach pracowniczych ze względu na konieczność redukcji zatrudnienia. W miarę możliwości powinno się pamiętać o rozwiązaniach mniej dotkliwych dla pracowników, np. przeszkoleniu i przeniesieniu pracowników na inne stanowisko, zagwarantowaniu pracownikom zatrudnienia w przedsiębiorstwie przejmującym działalność lub przyznaniu satysfakcjonujących odpraw.

Poza inicjatywą i ostateczną decyzją o wydzieleniu, które są w gestii zarządu firmy, pozostałe etapy wdrażania



przeprowadza powołany specjalnie w tym celu zespół projektowo-wdrożeniowy. Kluczowe etapy wdrażania:

1. Określenie celów organizacyjnych.
2. Analiza kosztów i korzyści outsourcingu.
3. Analiza szans i ryzyka outsourcingu.
4. Tworzenie harmonogramu przedsięwzięcia.
5. Typowanie potencjalnych usługodawców.
6. Opracowanie zapytań ofertowych i wybór usługodawców.
7. Negocjowanie warunków umowy outsourcingowej.
8. Informowanie o outsourcingu personelu służb pracowniczych i pozostałych pracowników przedsiębiorstwa.
9. Opracowanie harmonogramu rozpoczęcia współpracy.
10. Zarządzanie relacjami między pracownikami usługodawcy i usługobiorcy.
11. Kontrola efektywności pracy usługodawcy i przestrzeżenia przez niego przepisów [5].

Analiza i planowanie możliwości wdrożenia outsourcingu kontraktowego przede wszystkim polega na badaniu rynku określonych usług, celowości, kosztów i spodziewanych efektów [1].

### Outsourcing kapitałowy

Outsourcing kapitałowy polega na wydzieleniu i przekazaniu określonego zakresu działalności do realizacji podmiotowi powiązanemu z podmiotem macierzystym, zazwyczaj wyodrębnionej z przedsiębiorstwa „spółce-córce”.

Wydzielenie kapitałowe charakteryzuje:

- stosunkowo wysoka jakość realizacji funkcji w strukturze,
- unikatowość i jakość zasobów związanych z realizacją funkcji,
- możliwość pozyskiwania zleceń z rynku zewnętrznego,
- presja rynku zewnętrznego na wzrost jakości świadczonych usług,
- stała i pełna kontrola działalności,
- ograniczenie skutków społecznych przez wydzielenie,
- dążenie do uzyskania kapitału zaangażowanego w wydzieloną działalność [3].

Przedsiębiorstwo macierzyste powinno posiadać możliwość korzystnego ukształtowania struktur udziałów własnościowych oraz zapewnienia skutecznego nadzoru właścicielskiego poprzez instrumenty kapitałowe, majątkowe, kontraktowe lub personalne.

Ze strony „spółki-córki” przejmującej wydzieloną działalność istotna jest zdolność do samodzielnego osiągnięcia rentowności oraz korzystnej i trwałej pozycji na rynku w swoim obszarze działania. Powinna ona mieć także możliwość pozyskania nowych zewnętrznych źródeł przychodów, a w rozliczeniach z przedsiębiorstwem macierzystym możliwość określenia obiektywnych cen.

Proces wydzielenia przebiega w podobnych etapach jak w outsourcingu kontraktowym przy udziale każdorazowo powoływanej komisji ds. wydzielenia, przy czym procedura podjęcia decyzji jest bardziej złożona. Inicjatorami wydzielenia mogą być: zarząd, kierownicy jednostek, pracownicy oraz eksperci zewnętrzni zajmujący się restrukturyzacją.

Powodzenie zastosowania outsourcingu kapitałowego uzależnione jest w dużym stopniu od zewnętrznych czynników strategicznych (wielkość, rozwój i stabilność rynku zewnętrznego, konkurencja, bariery wejścia na rynek, rentowność sektorowa wydzielanej działalności, innowacyjność działalności, sytuacja na rynku pracy, możliwość pozyskania partnerów zewnętrznych, regulacje zewnętrzne działalności).

Na skuteczność i efektywność wydzielenia mają wpływ także czynniki związane bezpośrednio z przedsiębiorstwem lub wydzielaną działalnością, czyli czynniki wewnętrzne (znaczenie wydzielanej działalności dla działalności kluczowej, konieczność kontroli, rentowność wewnętrzna wydzielanej działalności, przygotowanie kadr kierowniczych, stosunek pracowników do wydzielenia, intensywność powiązań operacyjnych, poziom i struktura kosztów, *know-how*, nakłady związane z wydzieleniem).

W celu pokrycia kapitału akcyjnego lub udziałów w spółce do tworzonej „spółki-córki” transferowane są z przedsiębiorstwa macierzystego wkłady pieniężne lub niepieniężne, do których zaliczają się nieruchomości i ruchomości, przedsiębiorstwo lub zorganizowana część przedsiębiorstwa, prawo użytkowania wieczystego gruntu, ograniczone prawo rzeczowe w postaci użytkowania, przysługujące najemcy prawo najmu lokalu użytkowego, prawa majątkowe (autorskie, patentowe, do znaku towarowego, licencja, wynalazki, *know-how*), weksle własne, a także wierzycielności bezsporne i podlegające windykacji.

Dalsze losy wydzielonej już spółki mogą być różne, począwszy od utrzymania pełnej i trwałej kontroli, poprzez pozyskanie dla spółki inwestora strategicznego, a na odsprzedaży udziałów lub akcji skończywszy, przy czym nabywcą może być kierownictwo, pracownicy lub inwestor branżowy. Wady i zalety outsourcingu kontraktowego oraz kapitałowego przedstawiono w tabeli 1.

### Zastosowanie outsourcingu

Outsourcing jest przedsięwzięciem restrukturyzacyjnym podejmowanym w celu naprawy sytuacji finansowej przedsiębiorstwa, dostosowania do zmiany warunków i wymagań otoczenia lub zapewnienia warunków przyszłego rozwoju. Zastosowanie outsourcingu powinno być podporządkowane celom strategicznym rozwoju przedsiębiorstwa, gdyż niesie za sobą zarówno skutki pozytywne, jak i negatywne.

W związku z tym, że konsekwencją wydzielenia jest reorganizacja przedsiębiorstwa macierzystego, decyzja o wydzieleniu działalności musi być poprzedzona wszechstronnymi i wnikliwymi analizami obejmującymi aspekty: organizacyjne, kadrowe, techniczne, terytorialne, majątkowe, finansowe, księgowo-kosztowe, prawne i własnościowe.

Outsourcing należy do najczęściej stosowanych metod organizatorskich, a przewiduje się wzrost jego znaczenia w przyszłości. Pozwala on bowiem skupić się na optymalnym wykorzystaniu czasu i zasobów dla realizacji tylko kluczowej działalności, czyli na tym, co najważniejsze dla firmy. Przedmiotem wydzielenia stanowiących istotę outsourcingu są

Tabela 1. Wady i zalety outsourcingu kontraktowego i kapitałowego [6]

Table 1. Pros and cons of contractual and capital outsourcing [6]

Outsourcing kontraktowy Contractual outsourcing	Outsourcing kapitałowy Capital outsourcing
zalety / pros	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– pełna swoboda doboru wykonawcy, efekty konkurencji / freedom of choice of contractor, effects of competition</li> <li>– ograniczenie zaangażowania i odpowiedzialności za realizację funkcji / limited engagement and responsibility for realization of functions</li> <li>– uproszczenie struktury / simplified structure</li> <li>– redukcja problemów zarządzania / less problems with management</li> <li>– efekty specjalizacji / effects of specialization</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– unikanie zwolnień pracowników / avoidance of employee layoffs</li> <li>– utrzymanie majątku w zorganizowanej formie / maintenance of assets in an organized form</li> <li>– szersze możliwości kontroli / greater possibility of control</li> <li>– możliwość odzyskania zainwestowanego kapitału poprzez sprzedaż udziałów „spółki-córki” / recovery of invested equity through sale of shares in the daughter company</li> <li>– możliwość planowania strategicznego działania / possibility of strategic planning</li> <li>– większa swoboda kształtowania cen / greater freedom in pricing</li> <li>– brak niedopasowania kulturowego / lack of cultural inconsistencies</li> </ul>
wady / cons	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– konieczność zwolnień pracowników / employee layoffs</li> <li>– ewentualne straty z tytułu sprzedaży lub likwidacji majątku losses due to sale or liquidation of assets</li> <li>– ograniczenie możliwości kontroli / reduced control</li> <li>– ograniczenie możliwości planowania strategicznego działania limitations in strategic planning of operations</li> <li>– możliwe niedopasowanie kulturowe / possible cultural inconsistencies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ograniczenie możliwości radykalnej zmiany sposobu działania limited possibilities for radical change in operations</li> <li>– odpowiedzialność właścicielska za wyniki / ownership responsibility for results</li> <li>– ograniczona swoboda doboru wykonawcy / limited choice of contractors</li> <li>– ograniczenie konkurencji / limited competition</li> <li>– dodatkowe nakłady związane z wydzieleniem / additional outlays for separation</li> </ul>

różne funkcje działalności gospodarczej przedsiębiorstwa, w których wyróżnia się 3 grupy:

1. Funkcje kierownicze.
2. Funkcje podstawowe (operacyjne).
3. Funkcje pomocnicze.

Outsourcing można zastosować zarówno do funkcji kierowniczych, jak i podstawowych, a zakres wydzielonej działalności może być szeroki (funkcje wyższego rzędu, np. rachunkowość) lub wąski (funkcje niższego rzędu, np. funkcja cząstkowa księgowości płacowej). Funkcje niższego rzędu są mniej autonomiczne, dlatego też są mniej podatne na wydzielenie. W zależności od złożoności wydzielanych funkcji wyróżnia się outsourcing pojedynczych funkcji, outsourcing funkcji powiązanych w formie procesów, outsourcing obszarów funkcjonalnych.

Cele ogólne outsourcingu są następujące:

1. Cele strategiczne:
  - koncentracja na problemach strategicznych,
  - zwiększenie swobody strategicznej działalności,
  - zwiększenie elastyczności i efektywności działalności,
  - dostęp do *know-how*.
2. Cele rynkowe:
  - poprawa pozycji konkurencyjnej,
  - zwiększenie skali działalności,
  - dywersyfikacja lub koncentracja działalności.
3. Cele ekonomiczne:
  - zwiększenie przychodów,
  - redukcja kosztów,

- poprawa wyników ekonomicznych,
  - ograniczenie ryzyka ekonomicznego.
4. Cele organizacyjne:
    - „odchudzenie” struktury organizacyjnej,
    - uproszczenie struktur i procedur organizacyjnych.
  5. Cele motywacyjne:
    - obiektywizacja wyników ekonomicznych,
    - upowszechnienie myślenia i działania ekonomicznego,
    - rozwój przedsiębiorczości,
    - silniejsza motywacja.

Najczęstsze przyczyny stosowania outsourcingu przez organizacje:

- obniżka i kontrola kosztów,
- poprawa jakości usług,
- podział ryzyka,
- zwolnienie własnych zasobów do innych celów,
- uzyskanie zasobów, którymi organizacja nie dysponuje,
- zdobycie dostępu do wiedzy trudnej do zdobycia,
- korzystanie ze zdolności do inwestowania w innych firm,
- wykorzystywanie oszczędności z tytułu efektów skali,
- uporanie się z funkcją trudną do wykonywania lub niemożliwą do kontrolowania,
- uzyskanie możliwości całkowitego skupienia się na podstawowej działalności firmy [3, 7].

Instytut Outsourcingu wymienia 10 czynników decydujących o sukcesie projektu:

1. Zrozumienie celów firmy.
2. Strategiczna wizja i plan.
3. Wybór właściwego kontrahenta.
4. Stałe zarządzanie relacjami.
5. Właściwie skonstruowany kontrakt.
6. Otwarta komunikacja i informowanie zaangażowanych w proces osób i grup.
7. Poparcie i zaangażowanie ze strony kierownictwa wyższego szczebla.
8. Troska o problemy personelu.
9. Krótkoterminowa wypłacalność.
10. Dostęp do zewnętrznych źródeł specjalistycznej wiedzy [7].

### Zastosowanie outsourcingu w opiece zdrowotnej

W związku ze zmianami w przepisach dotyczących zakładów opieki zdrowotnej na przełomie 1998 i 1999 r., rozpoczęty został proces przekształceń publicznych zakładów opieki zdrowotnej w samodzielne publiczne zakłady opieki zdrowotnej.

Do końca 1998 r. funkcjonował budżetowy system finansowania ochrony zdrowia, który zastąpiony został w 1999 r. przez system ubezpieczeniowo-budżetowy ze źródłem finansowania świadczeń zdrowotnych w postaci składek ubezpieczonych [8]. Objęte procesem przekształceń zakłady musiały dostosować się do innej sytuacji gospodarczej i przejść na własny rozrachunek przy ograniczonych środkach finansowych pochodzących od płatnika publicznego. Wymagało to podjęcia działań restrukturyzacyjnych zmierzających do poszukiwania różnych możliwości ograniczania kosztów funkcjonowania, pozyskiwania środków na inwestycje i rozwój oraz poprawy jakości świadczonych usług.

Celem zastosowania outsourcingu w opiece zdrowotnej jest stworzenie warunków racjonalizacji wydatkowania środków finansowych ponoszonych na utrzymywanie bazy i kadry stacjonarnej opieki zdrowotnej oraz bardziej efektywne wykorzystanie szpitali przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedniego poziomu fachowych świadczeń i lepszym zaspokajaniu potrzeb zdrowotnych ludności. Jednym z możliwych rozwiązań prowadzących do poprawy sytuacji finansowej jest obniżenie kosztów poprzez wykorzystanie zewnętrznych zasobów. Dla zakładu opieki zdrowotnej zaletą takiego rozwiązania jest zamiana kosztów stałych na koszty zmienne, co sprawia, że istnieje większa szansa na oddziaływanie na koszty [4]. Początkowo proces wydzielenia miał zastosowanie w funkcjach pomocniczych, jednak obecnie obserwuje się coraz częściej wkraczanie outsourcingu na teren usług medycznych. Wprowadzenie outsourcingu w opiece zdrowotnej skutkuje usprawnieniem pracy, systemu organizacji i zarządzania poszczególnymi jednostkami.

Niektóre przesłanki przemawiające za zastosowaniem outsourcingu w zakładach opieki zdrowotnej wynikają ze specyfiki prowadzonej działalności i uwarunkowań prawnych, np.:

- problemy związane z „Kodeksem pracy” i innymi przepisami (ustawa o ZOZ, rozporządzenia Ministra Zdrowia),
- zarządzanie zróżnicowanymi rodzajami działalności i problemy z organizacją pracy różnorodnej grupy pracowników,
- problemy z brakiem możliwości zatrudniania pracowników z niezbędnymi kwalifikacjami wynikające z ograniczeń regulaminu wynagradzania w zakładach publicznych [8].

Najczęściej stosowanymi w szpitalach usługami będącymi przedmiotem wydzielenia są: zbiorowe żywienie, utrzymanie czystości, obsługa pralni, utylizacja odpadów, ochrona osób i mienia, usługi sterylizacyjne, usługi informatyczne, diagnostyka (laboratoryjna, obrazowa, patologia), usługi rehabilitacyjne (fizjoterapia, fizykoterapia, kinezyterapia, hydroterapia, krioterapia, masaż leczniczy), serwis aparatury medycznej, obsługa finansowa (usługi rachunkowe i księgowość, wykonywanie rozliczeń z płatnikiem świadczeń), obsługa prawna, obsługa ekonomiczna (doradztwo i analizy ekonomiczno-finansowe), szkolenia, transport, usługi budowlane i remontowe, usługi konserwatorskie [3].

### Charakterystyka SPSK 2

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wyodrębnił się w 1956 r. ze struktury ówczesnego Państwowego Szpitala Klinicznego Nr 1 przy ul. Unii Lubelskiej, przyjmując nazwę Państwowego Szpitala Klinicznego Nr 2 w Szczecinie. Nazwę zmienił w styczniu 1999 r. w związku z wprowadzoną reformą służby zdrowia, uzyskując tym samym osobowość prawną (wpis do rejestru publicznych zakładów opieki zdrowotnej).

Szpital wpisany jest do rejestru zakładów opieki zdrowotnej prowadzonego przez Ministra Zdrowia. W 1999 r. nazwa szpitala została zmieniona na Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. W wyniku zmiany nazwy uczelni, od 2010 r. szpital uzyskał nową nazwę: Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Przedmiotem działania szpitala jest udzielanie świadczeń zdrowotnych stacjonarnych, ambulatoryjnych i profilaktycznych oraz promocja zdrowia w powiązaniu z realizacją zadań dydaktycznych i badawczych [9]. Na przestrzeni kilkudziesięciu lat powstawały nowe oddziały szpitalne bądź istniejące zmieniały swą nazwę. W 2001 r. szpital rozpoczął sukcesywną realizację Programu Restrukturyzacji, a w 2004 r. uzyskał certyfikat systemu zarządzania jakością zgodnego z wymaganiami normy ISO 9001:2000. Obecnie szpital posiada certyfikat ISO 9001:2008, który jest ważny do grudnia 2013 r.

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 jest szpitalem wieloprofilowym o zabudowie pawilonowej zlokalizowanym w kompleksie odrębnych budynków zbudowanych

w latach 1876–1936 o łącznej powierzchni pomieszczeń 26 920 m<sup>2</sup>. Obecnie szpital posiada 14 klinik, Oddział Anestezjologii, Reanimacji i Intensywnej Terapii z Pododdziałem Ostreżych Zatruczeń oraz Zintegrowany Blok Operacyjny z łączną liczbą 582 łóżek i 33 poradnie [10, 11].

Celem pracy była analiza i ocena efektywności zastosowania outsourcingu w zakresie usług transportu i utylizacji odpadów medycznych w SPSK 2 PUM.

W przeprowadzonym badaniu dokonano przeglądu wszystkich usług świadczonych w ramach outsourcingu do 2007 r. Dokładnej analizie poddano usługi transportu i utylizacji odpadów medycznych. Wykorzystane dane uzyskane zostały z udostępnionej dokumentacji i rozmów z administracją szpitala.

## Wyniki

### Charakterystyka outsourcingu w SPSK 2

Na dzień 31.12.2006 r. przedmiotem umowy w ramach outsourcingu objęte były następujące usługi:

- 1) żywienie pacjentów hospitalizowanych,
- 2) przewozy sanitarne,
- 3) usługi konserwacyjne i utrzymanie w stałej sprawności sieci gazów medycznych,
- 4) wywóz i utylizacja odpadów nietoksycznych,
- 5) usługi pralnicze,
- 6) ochrona osób i mienia,
- 7) kompleksowe utrzymanie czystości,
- 8) konserwacja i remonty instalacji wentylacji i klimatyzacji,
- 9) usługi konserwacyjne i remontowe oraz usuwanie awarii w branżach: elektrycznych, hydraulicznych, ślusarskich,
- 10) drobne usługi budowlano-konserwacyjne,
- 11) eksploatacja, konserwacja i remont kotłowni,
- 12) obsługa i konserwacja dźwigów,
- 13) stały nadzór nad aparaturą medyczną znajdującą się w Ośrodku Dializ,
- 14) naprawa i konserwacja Litotryptera LT02 w Klinice Urologii,
- 15) stały nadzór nad aparaturą medyczną znajdującą się na terenie SPSK 2,
- 16) ostrzeżenie i naprawa narzędzi chirurgicznych dla jednostek SPSK 2,
- 17) obsługa informatyczna (częściowo),
- 18) usługi lekarskie i pielęgniarskie („kontrakty”).

### Transport i utylizacja odpadów medycznych

Odpady medyczne stanowią część odpadów niebezpiecznych wytwarzanych w trakcie prowadzonej działalności na terenie szpitala. W okresie prowadzonej analizy szpital posiadał zatwierdzony przez Prezydenta Miasta Szczecina program gospodarki odpadami niebezpiecznymi, wśród których znajdują się odpady medyczne poddane analizie, przez które rozumie się:

- 1) części ciała i organy oraz pojemniki na krew i konserwanty służące do jej przechowywania (z wyłączeniem 180103) – oznaczenie kodem 180102, dopuszczalna ilość 0,5 Mg/rok,
- 2) inne odpady, które zawierają żywe drobnoustroje chorobotwórcze lub ich toksyny oraz inne formy zdolne do przeniesienia materiału genetycznego, o których wiadomo lub co do których istnieją wiarygodne podstawy do sądenia, że wywołują choroby u ludzi i zwierząt – oznaczenie kodem 180103, dopuszczalna ilość 120 Mg/rok,
- 3) leki cytotoksyczne i cytostatyczne – oznaczenie kodem 180108, dopuszczalna ilość 0,01 Mg/rok.

Do innych odpadów niebezpiecznych wytwarzanych na terenie SPSK 2 należały m.in.: odpady zawierające rtęć, wodne roztwory wywoływaczy i aktywatorów, roztwory utrwalaczy, przeterminowane odczynniki fotograficzne, oleje silnikowe, przekładniowe i smarowe, inne rozpuszczalniki i mieszaniny rozpuszczalników, chemikalia laboratoryjne i analityczne, baterie i akumulatory ołowiowe i niklowo-kadmowe, urządzenia elektroniczne.

W zakresie zbierania i magazynowania odpadów medycznych obowiązują szczególne zasady, np.:

- wytwarzane odpady mogą być magazynowane wyłącznie w magazynie odpadów medycznych oraz magazynie gospodarczym,
- odpady powinny być magazynowane selektywnie,
- magazynowanie odpadów medycznych z grupy 18 możliwe jest wyłącznie w pojemnikach jednorazowego użytku, wykonanych z materiału ulegającego rozkładowi termicznemu w procesie unieszkodliwiania; pojemniki powinny posiadać pokrywę jednorazowego użytku uniemożliwiającą powtórne otwarcie,
- zakazuje się sortowania i odzysku odpadów medycznych,
- czas przechowywania pojemników zawierających odpady medyczne nie powinien przekraczać 48 godz. w pomieszczeniach o temperaturze 10–20°C, a przy dłuższym czasie przechowywania obowiązuje ochładzanie pomieszczenia magazynowego do temperatury nieprzekraczającej 10°C.

Jako wytwórca i posiadacz odpadów SPSK 2 zobowiązany jest do prowadzenia ich ewidencji, składania zestawień ich dotyczących marszałkowi województwa zachodniopomorskiego oraz przekazywania odpadów niebezpiecznych tylko tym firmom, które posiadają wymagane przepisami zezwolenia na prowadzenie działalności w zakresie unieszkodliwiania odpadów [12].

Do końca 2005 r. odpady medyczne były unieszkodliwiane metodą D-10 na drodze termicznego przekształcania odpadów w instalacji typu MAXI-25 (spalarka okrętowa) w spalarni znajdującej się na terenie SPSK 2. Ze względu na niespełnienie m.in. wymagań wynikających ze standardów emisyjnych z instalacji spalania odpadów, w oparciu o opinię Prezydenta Szczecina, a także stanowisko Wojewódzkiego Inspektora Ochrony Środowiska w Szczecinie

na podstawie przeprowadzonej kontroli, w marcu 2005 r. Wojewoda Zachodniopomorski wydał zgodę na korzystanie z instalacji spalania odpadów do końca 2005 r. w związku z wykazaniem przez szpital, że tego czasu zakończy jej eksploatację [13]. Wymagania, których nie spełniała spalarnia, dotyczyły głównie ciągłego monitoringu gazów wylotowych, systemu oczyszczania spalin, a także odzysku ciepła. Dodatkowo 13 października 2005 r. zaczęła obowiązywać znowelizowana ustawa o odpadach (DzU nr 175, poz. 1458), która wprowadziła istotną zmianę dotyczącą postępowania z odpadami medycznymi, a mianowicie zakazała unieszkodliwiania zakaźnych odpadów medycznych w sposób inny niż spalanie w specjalistycznych spalarniach [14] – SPSK 2 stanął więc przed koniecznością remontu dotychczasowej spalarni, co wiązałoby się ze znaczną przebudową obecnego lub budową nowego obiektu i zakupem nowej instalacji. Drugim rozwiązaniem było wydzielenie usług utylizacji w ramach outsourcingu, a w związku z tym również transportu odpadów medycznych. Z początkiem 2006 r. wywóz i utylizację odpadów medycznych przejęła firma, która świadczyła usługi do 31.03.2006 r. oraz po przetargu do końca 2006 r. Kolejny przetarg wygrała ponownie ta sama firma, a umowa obowiązywała od 1.01.2007 r. i została zawarta na okres 3 lat.

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów funkcjonowania spalarni w 2005 r., czyli w ostatnim roku jej użytkowania, oraz po wydzieleniu przez podmiot zewnętrzny w 2006 r. (tab. 2, 3).

Koszty ponoszone przez SPSK 2 na utylizację 1 kg odpadów medycznych we własnej spalarni wynosiły w 2005 r. 1,59 PLN, natomiast w 2006 r. zewnętrzna firma wykonała utylizację 1 kg odpadów za cenę 2,53 PLN. Proste porównanie wymienionych kwot nie oddaje jednak sytuacji, w jakiej znalazł się szpital w związku z koniecznością zakończenia eksploatacji spalarki. Gdyby szpital nie zdecydował się na zlecenie tego typu usług podmiotowi zewnętrznemu, wiązałoby się to z zakupem nowej spalarni spełniającej wszystkie wymagania techniczne.

Koszt budowy spalarni szacowany był przez inny szpital w Szczecinie na kwotę ok. 4 mln PLN. 4 mln PLN rozłożone na 15-letni okres amortyzacji, z uwzględnieniem kosztów serwisu w wysokości 5% wartości inwestycji rocznie, przy rocznej ilości odpadów medycznych 117,223 Mg, dają przybliżony koszt utylizacji 1 kg odpadów rzędu 3,98 PLN. Do tej kwoty należy jeszcze doliczyć roczny koszt zużycia prądu (ok. 50 tys. PLN) oraz koszty kredytu (ok. 200 tys. PLN rocznie), co podniosłoby koszt utylizacji 1 kg odpadów medycznych do ok. 7 PLN.

## Dyskusja

Analizowane usługi będące przedmiotem wydzielenia w SPSK 2 zaliczają się do różnych rodzajów outsourcingu w zależności od celów wydzielenia (outsourcing naprawczy, dostosowawczy, rozwojowy). W zależności od rodzaju

Tabela 2. Koszt utylizacji odpadów medycznych w spalarni szpitalnej w 2005 r.

Table 2. Cost of treatment of medical waste by the hospital incinerator in 2005

Elementy związane z wydatkami / Source of expenses	Koszt / Cost (PLN)
2 pracowników zatrudnionych na etacie / 2 employees	71 247,76
Energia elektryczna, ciepło, woda / Power, heating, water	2 000,00
Naprawy, konserwacja, części, amortyzacja / Repairs, maintenance, spare parts, amortization	10 884,50
Olej opałowy – 14 072 litrów / Heating oil – 14,072 litres	25 764,21
Całkowity koszt wywozu i utylizacji odpadów medycznych w 2005 r. Total costs of transport and treatment of medical waste in 2005	109 573,17
Całkowity koszt wywozu i utylizacji odpadów medycznych w 2005 r. w przeliczeniu na 1 kg (69,202 Mg odpadów) Total costs of transport and treatment of medical waste in 2005 per kilogram (69.202 Mg of waste)	1,59

Tabela 3. Koszt wywozu i utylizacji odpadów medycznych przez firmę zewnętrzną w 2006 r.

Table 3. Cost of transport and treatment of medical waste by an external firm in 2006

Elementy związane z wydatkami / Source of expenses	Koszt / Cost (PLN)
Cena wywozu i utylizacji 1 kg odpadów medycznych przez firmę w miesiącach styczeń – marzec 2006 r. Cost of transport and treatment of one kilogram of medical waste by the firm in January – March 2006	2,23
Cena wywozu i utylizacji 1 kg odpadów medycznych przez firmę w miesiącach kwiecień – grudzień 2006 r. Cost of transport and treatment of one kilogram of medical waste by the firm in April – December 2006	2,33
Całkowity koszt wywozu i utylizacji odpadów medycznych w 2006 r. Total costs of transport and treatment of medical waste in 2006	29 701,35
Całkowity koszt wywozu i utylizacji odpadów medycznych w 2006 r. w przeliczeniu na 1 kg (117,223 Mg odpadów) / Total costs of transport and treatment of medical waste in 2006 per kilogram (117.223 Mg of waste)	2,53

wydzielanych funkcji (outsourcing funkcji pomocniczych, kierowniczych, podstawowych) w SPSK 2 wydzieleniu podane zostały usługi pomocnicze i podstawowe działalności szpitala. Wydzielenie usług nastąpiło w zakresie całkowitym (np. usługi ochrony i utylizacji odpadów) lub częściowym (np. utrzymanie czystości). Trwałość (outsourcing strategiczny lub taktyczny) wydzielenia usług utylizacji odpadów medycznych jest elementem outsourcingu strategicznego, gdyż decyzja o ewentualnej budowie nowej spalarni byłaby trwałą i znaczącą w strategii szpitala. Natomiast usługi utrzymania czystości i usługi ochrony stanowią outsourcing taktyczny, ponieważ nie muszą być trwałe i nie wpływają w istotny sposób na cele strategiczne szpitala. Analizując wydzielenie usług pod kątem formy podporządkowania po wydzieleniu można stwierdzić, że wszystkie usługi wydzielone zostały na zasadzie outsourcingu kontraktowego. Przedstawione wyniki wskazują na znaczne oszczędności wynikające z przeprowadzonego wydzielenia usług utylizacji i transportu odpadów medycznych.

Przeprowadzając analizę efektywności, należy zwrócić również uwagę na jakość świadczonych usług. Oceniając jakość wybranych usług, oparto się na opiniach zebranych od pracowników administracji szpitala. Rozmówcy wysoko oceniali jakość usług świadczonych przez podmioty zewnętrzne. Wszelkie problemy były na bieżąco rozwiązywane bezpośrednio z pracownikami lub przedstawicielami firmy.

Wysoko oceniana jakość analizowanych usług nie jest jednak zgodna z danymi ze szpitala klinicznego we Wrocławiu, gdzie w przypadku usług sprzątanego zanotowano spadek jakości o ponad 50%, a w przypadku prania – o ponad 40%. Autor pracy nie podaje jednak metod pomiaru jakości świadczonych usług, co trudno jednoznacznie odnieść do SPSK 2 PUM [4].

Jedną z charakterystycznych cech outsourcingu kontraktowego jest mniejsza kontrola jakości wykonywanych w ramach wydzielenia usług [3]. Należy pamiętać o tym przy opisie przedmiotu zamówienia i wymaganiach dla wykonawcy, aby zapobiec pogorszeniu jakości usług. Wydaje się zasadne, by dokonywać dokładnych pomiarów i monitorowania jakości wykonywanych usług. Jest to istotne, dlatego że niektóre wydzielane usługi mają bezpośredni wpływ na bezpieczeństwo pacjentów. Za całość procesu leczenia odpowiedzialność ponosi szpital i dla pacjenta nie jest ważne, kto wykonuje czynności pomocnicze, co może mieć znaczenie w sytuacji ewentualnych roszczeń. W przypadku świadczeń, w których pacjent wchodzi w stosunek cywilnoprawny z zakładem opieki zdrowotnej i jest świadomy tego, że to zakład a nie firma outsourcingowa jest stroną zobowiązania, odpowiedzialność za ewentualne szkody wynikłe w wyniku działalności firmy outsourcingowej ponosi także zakład opieki zdrowotnej [15].

## Wnioski

Na podstawie dokonanej analizy można stwierdzić, że SPSK 2 PUM jest szpitalem szeroko stosującym outsourcing względem wielu usług, głównie z zakresu funkcji pomocniczych i podstawowych. Analizowane usługi utylizacji odpadów medycznych świadczone były na podstawie umów zawieranych ze znaczną korzyścią finansową dla szpitala.

Zgromadzone i opracowane dane pozwalają stwierdzić, że w badanym zakresie SPSK 2 PUM może być dobrym przykładem dla innych szpitali planujących zastosowanie lub usprawnienie outsourcingu jako użytecznej i coraz bardziej popularnej metody restrukturyzacji lub rozwoju przedsiębiorstwa.

## Piśmiennictwo

1. *Trocki M.*: Outsourcing. Metoda restrukturyzacji działalności gospodarczej. Polskie Wydawnictwo Ekonomiczne, Warszawa 2001.
2. *Kautsch M., Ponikło W., Styło W.*: Rozważania o outsourcingu. *Zdrowie i Zarządzanie*. 2002, 1.
3. Wybrane zagadnienia zdrowia publicznego. Vol. 1. Nowoczesne narzędzia zarządzania w zakładach opieki zdrowotnej. Budżetowanie – controlling – outsourcing. Eds: J. Drobnik, P. Kollbek. Dolnośląskie Centrum Zdrowia Publicznego we Wrocławiu, Wrocław 2006.
4. *Cierzniak J.*: Zastosowanie outsourcingu na przykładzie Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego 40-lecia we Wrocławiu. Katedra Ekonomiki i Organizacji Przedsiębiorstwa AE we Wrocławiu, Wrocław 2004.
5. *Cook M.F.*: Outsourcing funkcji personalnej. Oficyna Ekonomiczna, Kraków 2003.
6. *Trocki M.*: Nowoczesne zarządzanie w opiece zdrowotnej. Zarządzanie w zakładach opieki zdrowotnej. Instytut Przedsiębiorczości i Samorządności, Warszawa 2003.
7. *Gay Ch.L., Essinger J.*: Outsourcing strategiczny, koncepcja, modele i wdrażanie. Oficyna Ekonomiczna, Kraków 2002.
8. *Kautsch M., Ponikło W., Styło W.*: Rozważania o outsourcingu. *Zdrowie i Zarządzanie*. 2002, 1.
9. Regulamin organizacyjny Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 2 w Szczecinie, Biuletyn Informacji Publicznej, 10.2005 r.
10. SPSK 2. Opis Szpitala [http://www.spsk2.pam.szczecin.pl/opis\\_szpitala.htm](http://www.spsk2.pam.szczecin.pl/opis_szpitala.htm) (03.12.2011).
11. Biuletyn Informacji Publicznej – stan na 04.10.2005r.
12. Decyzja Prezydenta Miasta Szczecin w sprawie zatwierdzenia programu gospodarki odpadami niebezpiecznymi i zezwolenia na prowadzenie działalności w zakresie zbierania odpadów przez SPSK 2 w Szczecinie z dnia 30.12.2005 r.
13. Decyzja Wojewody Zachodniopomorskiego w sprawie pozwolenia na wytwarzanie odpadów i zezwolenia na prowadzenie działalności w zakresie unieszkodliwiania odpadów przez SPSK 2 w Szczecinie z dnia 21.03.2005 r.
14. Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o zmianie ustawy o odpadach oraz o zmianie niektórych innych ustaw (DzU 2005 nr 175 poz. 1458).
15. *Bański R., Poździejch S.*: Outsourcing w zakładach opieki zdrowotnej – kwestie odpowiedzialności cywilnoprawnej współpracujących podmiotów. *Zdrowie i Zarządzanie*. 2002, 1.

WIESŁAW LORKIEWICZ, IWONA TEUL<sup>1</sup>, IRENEUSZ MARCHELAK<sup>2</sup>, LUBOMIRA TYSZLER<sup>3</sup>

## MORDERSTWO SPRZED 900 LAT? ANALIZA ROZLEGŁYCH URAZÓW CZASZKI ZAOBSERWOWANYCH NA SZKIELECIE HISTORYCZNYM ODKRYTYM W CENTRALNEJ POLSCE

### A MURDER CASE FROM 900 YEARS AGO? ANALYSIS OF EXTENSIVE CRANIAL TRAUMA OBSERVED IN A HISTORICAL SKELETON RECOVERED IN CENTRAL POLAND

Katedra Antropologii Uniwersytetu Łódzkiego  
ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź  
Kierownik: dr hab., prof. UŁ *Elżbieta Żądzińska*

<sup>1</sup>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*

<sup>2</sup>Muzeum Archeologiczne i Etnograficzne w Łodzi  
Pl. Wolności 14, 91-415 Łódź  
Dyrektor: prof. dr hab. *Ryszard Grygiel*

<sup>3</sup>Instytut Archeologii Uniwersytetu Łódzkiego  
ul. Uniwersytecka 3, 90-137 Łódź  
Dyrektor: prof. dr hab. *Lucyna Domańska*

#### Summary

This work presents the results of study of a human skeleton from the early Middle Ages recovered in Pęcławice (province of Łódź), presenting signs of extensive cranial trauma suffered *perimortem*. The skeleton belonged to a 20–30 year-old male of sturdy build, with prominent bone processes, marked right-side asymmetry of the bones and joints of the upper extremities, and tallness (stature well above average for early medieval times). Except for the skull, the skeleton lacks any pathologic or traumatic lesions. The right side of the skull bears signs of three extensive injuries involving the frontal and parietal bones and the temporomandibular joint. Two of them penetrated deeply into the cranial cavity. The nature and location of the lesions suggests that the axe was used and that the victim was not confronted face-to-face. None of the lesions show any signs of healing. Fragmentation of the facial bones, which were mostly incomplete except for the well-preserved mandible, suggests additional blows to the face. These massive injuries must have been fatal due to damage to the brain and main

blood vessels of the neck and thus they were recognized as the cause of death of the individual.

**Key words:** cranial trauma – Middle Ages – paleopathology – anthropological analysis.

#### Streszczenie

W pracy przedstawiono wyniki badań wczesnośredniowiecznego szkieletu ludzkiego, odkrytego na stanowisku w Pęcławicach (woj. łódzkie), noszącego ślady rozległych urazów czaszki zadanych okołomierotnie. Szkielet pochodzi od młodego mężczyzny w wieku ok. 20–30 lat i charakteryzuje się znaczną masywnością i silnym urzeźbieniem kości, wyraźną prawostronną asymetrią wymiarów kości i ukształtowania elementów stawowych kończyny górnej, a także wysokorosłością (zażyciowa wysokość ciała osobnika znacznie przekraczała średnią dla wczesnego średniowiecza). Na szkielecie postkranialnym nie zaobserwowano żadnych zmian chorobowych bądź urazów. Prawa część

czaszki osobnika nosi natomiast ślady trzech rozległych urazów zlokalizowanych w obrębie kości czołowej, ciemieniowej oraz okolicy stawu skroniowo-żuchwowego, z których dwa penetrowały głęboko do jamy czaszki. Cechy i lokalizacja urazów wskazują, że użytym narzędziem był najprawdopodobniej topór, a ciosy nie zostały zadane w konfrontacji „twarzą w twarz”. Żaden z zaobserwowanych urazów nie wykazuje jakichkolwiek śladów gojenia. Silnie rozfragmentowany szkielet części twarzowej czaszki (i w większości niekompletny poza dobrze zachowaną żuchwą) sugeruje dodatkowe urazy zadane w okolicę twarzy. Tak rozległe urazy musiały mieć śmiertelny charakter w wyniku uszkodzenia mózgu i dużych naczyń krwionośnych w obrębie szyi, dlatego należy je uznać za przyczynę zgonu osobnika.

H a s ł a: urazy czaszki – średniowiecze – paleopatologia – analiza antropologiczna.

## Wstęp

Odnajdowane licznie podczas prac wykopaliskowych ludzkie szczątki kostne wymagają podjęcia przez archeologa współpracy z przedstawicielami wielu dyscyplin nauk ścisłych. Najczęściej stawiane pytania dotyczą płci i wieku w chwili śmierci osobnika (stosowane w tym celu metody są dokładnie omówione w każdym podręczniku z zakresu antropologii, osteologii bądź bioarcheologii człowieka) [1, 2], czasem wyglądu zażyciowego [3], a w niektórych sytuacjach także ewentualnej przyczyny zgonu. Z tym ostatnim zagadnieniem, wkraczającym w zakres antropologii sądowej bądź medycyny sądowej, wiążą się urazy szkieletu, które w przypadku szkieletów pochodzących z wykopalisk zawsze budziły duże zainteresowanie z powodu stwarzanych przez nie możliwości interpretacyjnych. Wśród nich szczególnie efektywne są te będące śladem ran zadanych różnorodną bronią (bądź innymi przedmiotami) w konsekwencji agresji międzyosobniczej. Popularność badań urazów na archeologicznych materiałach szkieletowych wynika także z dość łatwej diagnozy ich obecności, choć dotyczy to przede wszystkim uszkodzeń powstałych zażyciowo, które wykazują ślady gojenia. Rozpoznanie i interpretacja uszkodzeń kości zaistniałych *peri mortem* (czyli w momencie śmierci, ale też przed nią – na tyle krótko, aby nie rozpoczęły się procesy naprawcze, a także w pewnym okresie po śmierci osobnika, w którym kość zachowuje właściwości biomechaniczne tkanki żywej), przy często złym stanie zachowania szkieletu i zmianach diagenetycznych, a zwłaszcza odróżnienie ich od uszkodzeń pośmiertnych są niejednokrotnie trudne i niejednoznaczne lub wręcz niemożliwe [4]. Wymagają one rygorystycznego stosowania warsztatu wypracowanego przez medycynę sądową, oczywiście uwzględniającego również specyfikę badań paleopatologicznych materiału archeologicznego, w celu wykluczenia elementów subiektywnej oceny. Zarówno takie podejście, jak i rozwój wiedzy na temat mechaniki

urazów kości kształtowały się stopniowo, dlatego w starszej literaturze łatwo można znaleźć przykłady błędnych określeń paleopatologicznych (np. przytoczone przez Schultinga i Wysockiego [5] opisy „rozłupanych” czaszek neolitycznych z Wysp Brytyjskich z drugiej połowy XIX w.).

Konsekwencją trudności badawczych urazów powstałych *peri mortem* jest to, że większość danych osteologicznych koncentruje się wokół uszkodzeń zażyciowych [6, 7], a niektórzy postulują wręcz ograniczenie się do nich w przypadku badań materiałów szkieletowych [8, 9]. Wyjątkiem są tu oczywiście masowe groby będące pozostałością po masakrach bądź bitwach, które niejednokrotnie można wiązać z konkretnymi wydarzeniami historycznymi [10, 11, 12], dostarczające bogatej bazy źródłowej, umożliwiającej dokonanie także charakterystyki ilościowej urazów. Jednak nawet pojedyncze znaleziska tego rodzaju są warte szczegółowej analizy paleopatologicznej, która w pewnych sytuacjach (odkrycia przypadkowe bądź o niejednoznacznym kontekście archeologicznym) może mieć decydujące znaczenie w ich interpretacji.

## Wyniki badań

### Stan zachowania szkieletu, określenie płci i wieku w chwili śmierci osobnika

Szkielet ludzki będący przedmiotem niniejszego opracowania został odkryty podczas badań archeologicznych prowadzonych w latach 2002–2003 przez Fundację Badań Archeologicznych Imienia Profesora Konrada Jażdżewskiego przy współpracy z Muzeum Archeologicznym i Etnograficznym w Łodzi na trasie inwestycji autostrady A1 w okolicach Piątku w powiecie łęczyckim (woj. łódzkie). Na stanowisku oznaczonym jako Pęclawice 5 odsłonięto wówczas liczne ślady osadnictwa średniowiecznego datowanego na IX–XVI w. n.e. Omawiany szkielet zalegał w wykopie (jamie grobowej) o wymiarach 0,75–0,9 × 2,4 m i głębokości 0,7–0,8 m poniżej warstwy kulturowej, w pobliżu obiektów zinterpretowanych archeologicznie jako relikty łaźni. Zwłoki osobnika zostały złożone w jamie grobowej w pozycji wyprostowanej, na prawym boku, z prawą kończyną górną ułożoną przedramieniem na tułowiu, lewą silnie zgiętą w stawie łokciowym, z ręką znajdującą się w okolicy głowy (ryc. 1). Data  $C^{14}$  uzyskana z próby pobranej z jednej z kości długich umiejscawia znalezisko z 95,4% prawdopodobieństwem między 1020 a 1160 r. n.e. Nietypową lokalizacją szkieletu na terenie nie mającym charakteru sepulkralnego, w części osady pełniącej specyficzne funkcje utylitarne sugerowała już w momencie odkrycia wyjątkowy charakter pochówku.

Szkielet zachowany jest prawie kompletnie, w części postkranialnej brakuje jedynie lewej rzepki, kości nadgarstka, części kości śródreżca, stępu oraz paliczków rąk i stóp, natomiast w przypadku czaszki brakuje prawie całej części twarzowej (poza żuchwą). Wyraźnie wykształcone cechy dymorfizmu płciowego kośćca [1, 13] wskazują



Ryc. 1. Pochówek *in situ*

Fig. 1. The burial site

jednoznacznie, że pochodzi on od mężczyzny. Słabe starcie powierzchni żującej koron zębowych, całkowity brak obliteracji szwów czaszkowych, morfologia powierzchni spójniowej kości łonowych oraz stan skostnienia elementów nasadowych kości szkieletu postkranialnego pozwalają określić wiek osobnika w chwili śmierci na 20–30 lat [14].

### Opis morfologiczny szkieletu

Z czaszki zachowana jest prawie kompletna część mózgowa (brak fragmentów prawej kości skroniowej oraz okolicy *pterion* strony prawej) wraz z żuchwą. Brakująca część twarzowa była zapewne silnie rozfragmentowana w wyniku rozległych urazów głowy, będących najprawdopodobniej przyczyną śmierci osobnika. Długość czaszki pośrednia, wartość wskaźnika szerokościowo-długościowego wynosi 75,5 (*mesokranius*). Czaszkę cechuje silne urzeźbienie – wydatna gładzina i łuki brwiowe, duży wyrostek sutkowaty kości skroniowej, wyraźnie wykształcona guzowatość i kresy karkowe na łusce kości potylicznej. Bardzo charakterystycznie ukształtowane są zachowane kości nosowe, ustawione prawie poziomo. Zapewne wydatny, garbaty, o zagłębionej i wąskiej nasadzie nos był zdecydowanie wyróżniającym elementem morfologii twarzy osobnika za życia. Żuchwa średnio masywna, o silnym urzeźbieniu, wyraźnie asymetryczna: trzon i gałąź wyższe po stronie prawej, także większa prawa głowa. W żuchwie zachowane są wszystkie zęby stałe z wyjątkiem niewyrzniętych trzech trzonowych (obustronnie) i również niewyrzniętego w wyniku zatrzymania prawego drugiego przedtrzonowego, na którego miejscu znajduje się zachowany mleczny drugi ząb trzonowy. Powierzchnie żujące zębów starte są dość słabo, jedynie w przypadku siekaczy oraz pierwszych zębów trzonowych odsłonięta i naruszona zębina na brzegach siecznych i guzkach. Na prawie wszystkich zębach znajdują się umiarkowane złogi kamienia nazębnego.

Ze szczęki zachowane są dwa luźne zęby stałe – lewy drugi siekacz i kieł, również z kamieniem nazębnym. Zęby stałe są zdecydowanie drobne jak na osobnika płci męskiej. Szkielet postkranialny charakteryzują ogólnie duża masywność oraz silnie rozbudowane przyczepy mięśni. W szkielecie kończyny górnej zwracają uwagę bardzo masywne obojczyki z wydatnymi przyczepami mięśni poruszających

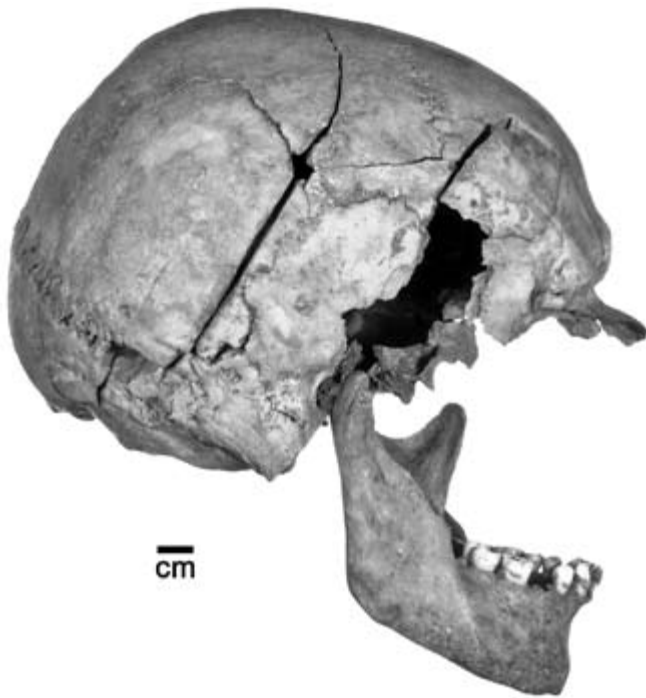
ramieniem – naramiennego i piersiowego większego. Bardzo silnie, zwłaszcza na kości prawej, zaznaczone są miejsca przyczepu więzadła żebrowo-obojczykowego. Ponadto wyraźna jest asymetria wielkości powierzchni stawu mostkowo-obojczykowego – zarówno koniec mostkowy obojczyka, jak i wcięcie obojczykowe rękkości mostka są większe i bardziej rozbudowane po stronie prawej. Również kość ramienną strony prawej charakteryzują większe wymiary szerokościowe i obwody oraz silniejsze przyczepy mięśni obręczy barkowej. W przypadku kości przedramienia oprócz ich ogólnej znacznej masywności zwracają uwagę silnie rozbudowane przyczepy mięśni warunkujących nawracanie przedramienia – zwłaszcza mięśnia nawrotnego czworobocznego. Cechy te mogą sugerować wykonywanie silnie obciążających kończyny górne czynności (pracy), dodatkowo wymagających wyraźnej lateralizacji – w większym stopniu angażujących kończynę prawą. Poza opisaną wydatną rzeźbą kości nie zaobserwowano właściwie żadnych zmian chorobowych bądź anomalii rozwojowych kośćca. Jedynymi wyjątkami są zrosnięty z trzonem mostka wyrostek mieczykowaty, asymetria (wygięcie prawostronne) trzonu mostka oraz umiarkowanie zaznaczone skostnienia przyczepów więzadeł żółtych na łukach kręgów piersiowych. W oparciu o wykonane pomiary długości kości udowej można ocenić zażyciową wysokość ciała osobnika na ok. 173 cm (metoda Pearsona), 177 cm (metoda Trotter i Gleser) [1, 15] lub nawet 179 cm (średnia z czterech równań dla kości udowej opracowanych przez Feldesmana i wsp. oraz Sjøvolda [16]). Są to wartości wyraźnie przekraczające średnią tej cechy dla mężczyzn we wczesnym średniowieczu.

### Urazy czaszki

Po prawej stronie zachowanej części mózgowej czaszki zlokalizowane są ślady trzech ran zadanych narzędziem ostrokrawędzistym. Cechy charakterystyczne urazów pozwalają przypuszczać, że użytym narzędziem (bronią) mógł być topór o szerokości ostrza ok. 7–8 cm. Dokładne położenie uszkodzeń przedstawiono na rycinach 2 i 3.

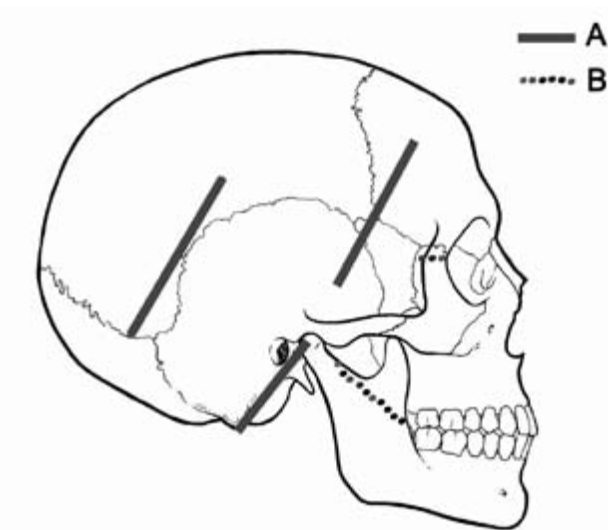
Szczelina pierwszego (przypisana numeracja ma charakter porządkowy i nie wskazuje na kolejność zadawania ran) najpełniej zachowanego urazu przebiega wzdłuż tylnej części brzegu łuskowego prawej kości ciemieniowej aż do punktu *asterion* (ryc. 4). Jego długość wynosi 74 mm, największa szerokość 3 mm. Od górnego końca szczeliny odchodzą promieniście cztery złamania, z których jedno kończy się dochodząc do drugiego urazu zlokalizowanego na kości czołowej, co jednoznacznie wskazuje, że został zadany od niego później. Tego typu wtórne złamania są znacznie słabsze przy dolnym końcu urazu, o czym zadecydowała zarówno duża grubość kości w tej części czaszki, jak i obecność szwów, które pochłonęły część energii uderzenia.

Wspomniany drugi uraz rozciąga się od prawej strony łuski kości czołowej do podstawy wyrostka jarzmowego kości skroniowej (ryc. 5) i ma długość ok. 70 mm, a największą szerokość 4 mm. Nachylona względem powierzchni



Ryc. 2. Czaszka w ujęciu bocznym *norma lateralis* z widocznymi urazami mózgowca i zachowanej części twarzoczaszki

Fig. 2. Lateral view (*norma lateralis*) of the skull showing lesions of the neurocranium and remnants of the viscerocranium



Ryc. 3. Schemat czaszki z zaznaczoną lokalizacją i przebiegiem urazów: A – rany zadane narzędziem ostrokrawędzistym, B – złamania kości

Fig. 3. Diagram of the skull showing location and orientation of the lesions: A – sharp tool lesions; B – bone fractures

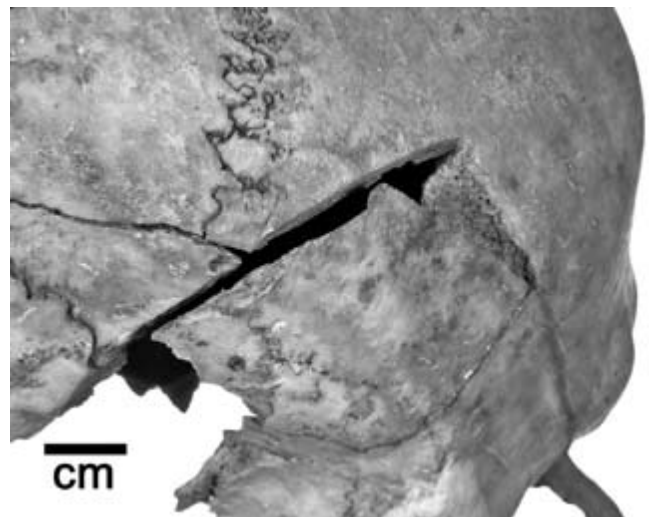
sklepienia płaszczyna cięcia skutkowało odłamanie fragmentu łuski kości czołowej. Oba urazy całkowicie przebijają ścianę czaszki, penetrując co najmniej kilkanaście milimetrów w głąb jamy mózgowca.

Trzeci uraz, umiejscowiony na granicy głowy i szyi, spowodował odcięcie wyrostka sutkowatego prawej kości skroniowej (nie sięgając jednak kręgów szyjnych, o czym świadczy brak jakichkolwiek ich uszkodzeń), a także częściowe rozcięcie głowy żuchwy (ryc. 6 i 7).



Ryc. 4. Zbliżenie rany zlokalizowanej na prawej kości ciemieniowej. Widoczne charakterystyczne pęnięcia odchodzące promieniście od jednego z jej końców

Fig. 4. A close-up view of the right parietal bone showing fractures radiating from one end of the lesion

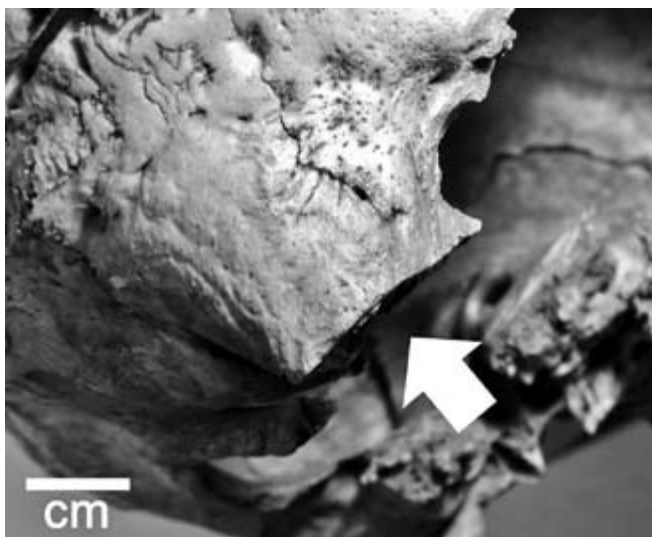


Ryc. 5. Zbliżenie rany na łusce kości czołowej i okolicy *pterion*. Widoczna płaszczyna przecięcia i odłamane fragmenty kości

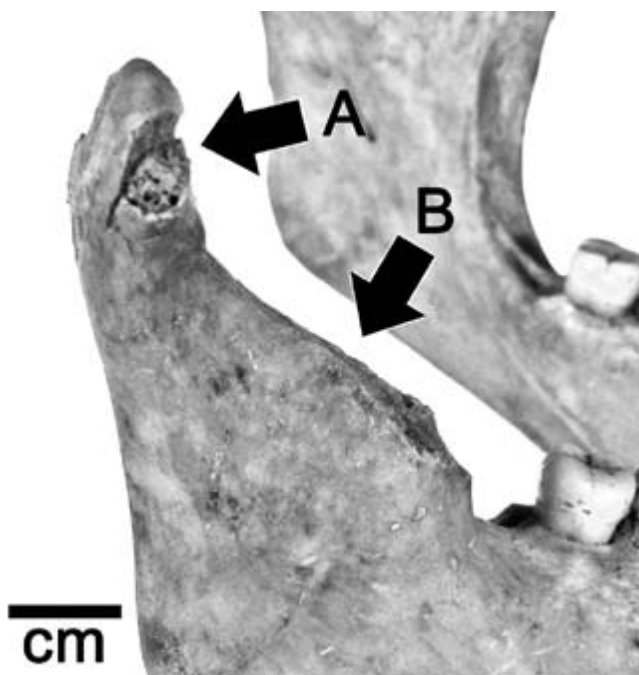
Fig. 5. A close-up view of the frontal bone and the *pterion* area showing the cut plane and fragmented bone

We wszystkich przypadkach powierzchnia rozciętej kości jest równa, gładka, tak samo zabarwiona jak okolice ran, z drobnymi równoległymi rysami spowodowanymi nierównościami krawędzi użytego narzędzia (broni). Brzegi urazów są ostre, lekko „wiórowato” odkształcone (odgięte) tam, gdzie ostrze zagłębiło się w czaszce ukośnie. Od strony wewnętrznej występują typowe odłamania blaszki wewnętrznej odsłaniające śródkości (ryc. 8). Wymienione cechy jednoznacznie wskazują na uszkodzenia świeżej kości (*peri mortem*).

W wyniku zadanych ran znaczna część mózgowca po stronie prawej oraz większość podstawy czaszki uległy rozfragmentowaniu. Ponadto złamania prawej gałęzi żuchwy oraz kości wokół prawego oczodołu, a więc poza



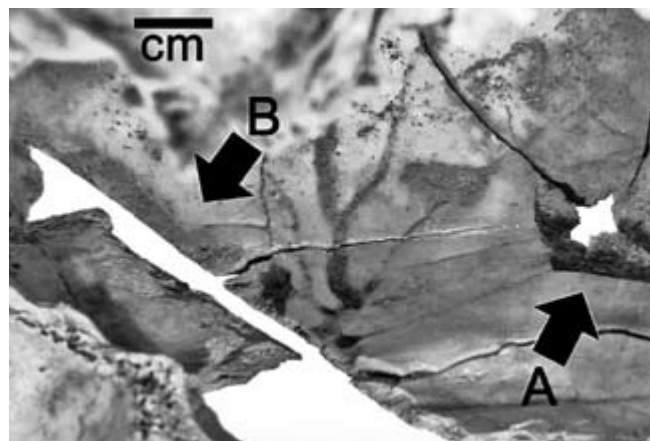
Ryc. 6. Odcięty wyrostek sutkowaty prawej kości skroniowej  
Fig. 6. Severed mastoid process of the right temporal bone



Ryc. 7. Częściowo rozcięta prawa głowa żuchwy (A) i odłamany wyrostek dziobiasty (B)

Fig. 7. Partially severed right mandibular head (A) and fractured coronoid process (B)

zasięgiem trzech opisanych urazów, dowodzą występowania dodatkowych obrażeń zlokalizowanych w obrębie niezachowanej części twarzowej, które spowodowały jej rozfragmentowanie. Żaden z opisanych urazów nie wykazuje jakichkolwiek śladów procesów naprawczych (gojenia). Jest to oczywiste, biorąc pod uwagę ich rozległość oraz fakt, że dwa z nich musiały doprowadzić do poważnych obrażeń mózgu, trzeci natomiast mógł zagrażać uszkodzeniem głównych naczyń krwionośnych szyi. Można więc przyjąć, że były one bezpośrednią przyczyną śmierci osobnika. Charakterystyczne ślady pozostawione przez użyte narzędzie na brzegach rozciętych kości (zwłaszcza przebieg rys



Ryc. 8. Zbliżenie urazów od strony jamy mózgowaszkowej (A – uraz na kości ciemieniowej, B – uraz na kości czołowej i okolicy pterion). Widoczne odłamania blaszki wewnętrznej kości oraz promieniście rozchodzące się pęknięcia od końca szczeliny do urazu zlokalizowanego na kości ciemieniowej

Fig. 8. A close-up view from the cranial cavity (A – lesion of the parietal bone; lesion of the frontal bone and pterion) showing fractures of the inner table of the skull and fractures radiating from the end of the fissure to the lesion located in the parietal bone

wynikających z nierówności ostrza, pozwalających w przybliżeniu określić tor zamachu bronią, a tym samym pozycję napastnika względem ofiary) wskazują, że do zadania opisanych ran nie doszło w trakcie normalnej konfrontacji „twarzą w twarz”. Wydaje się, że napastnik zadawał ciosy znajdując się od strony głowy ofiary, ustawionej wówczas poziomo bądź pochylonej. Bardzo prawdopodobnym przebiegiem zdarzenia mogło być zadawanie ciosów ofierze leżącej, co pozwala wytłumaczyć prawie jednakowy kierunek poszczególnych urazów i ich lokalizację po tej samej stronie głowy. Trudno bowiem wyobrazić sobie, aby możliwe było zadanie trzech (co najmniej, biorąc pod uwagę wspomniane uszkodzenia części twarzowej) ciosów stojącemu człowiekowi bez zasadniczej zmiany położenia jego głowy względem napastnika, skoro już pierwszy z nich musiał pozbawić go przytomności, a być może także życia. Ponadto warto także zwrócić uwagę na fakt, że poza wielokrotnymi urazami głowy brak jest śladów ran zadanych w pozostałą część ciała (przynajmniej takich, które spowodowałyby uszkodzenia kości, na przykład powstałych w wyniku próby zasłonięcia głowy przed ciosem. Ocena ta jest wiarygodna, bowiem jak już wcześniej zaznaczono, szkielet charakteryzuje się bardzo dobrym stanem zachowania. Brak uszkodzeń kości pozostawionych przez zwierzęta (np. śladów zębów na zachowanych kościach dystalnych części kończyn) oraz zachowany układ anatomiczny wszystkich okolic szkieletu w jamie grobowej wskazują, że zwłoki zostały w niedługim czasie po śmierci osobnika pochowane.

## Podsumowanie

Badania paleopatologiczne i medyczo-sądowe dostarczają obiektywnych dowodów zadanych urazów, często pozwalają na przybliżenie rodzaju użytego narzędzia,

zwykle również wskazują czy miały one charakter przypadkowy, czy też powstały w wyniku intencjonalnego działania (agresji międzyludzkiej). Czasem mogą one zresztą stanowić główne źródło informacji na temat zjawisk społecznych z przeszłości, które są trudno uchwytnie w inny sposób. Dobrym przykładem może być zmieniający się w świetle gromadzonych obecnie danych osteologicznych dotąd pokojowy raczej obraz społeczeństw neolitycznych [5] bądź odkryty w Crow Creek w Południowej Dakocie dowód zbiorowej eksterminacji całej populacji, pochodzący z okresu poprzedzającego kontakt z Europejczykami, co podważa przyjmowany do tej pory pogląd o ograniczeniu w tej części świata masowych konfliktów o charakterze wojen do społeczności na wyższym niż plemienny stopniu rozwoju [17]. Niektórzy podkreślają także względnie większą odporność danych osteologicznych na trudności interpretacyjne w porównaniu z innymi typami źródeł, ze względu na możliwość ich odniesienia do współczesnej praktyki badań medyczno-sądowych [18].

Opisany szkielet nosi ślady urazów powstałych *peri mortem*, będących najprawdopodobniej przyczyną śmierci osoby, do której należał (ostrożność tego stwierdzenia wynika jedynie z niemożności wskazania, czy osobnik przed ich otrzymaniem nie został uśmiercony w inny sposób, nie pozostawiający śladów na kościach, a nie z wątpliwości odnośnie do śmiertelnego charakteru samych urazów). W sferze przypuszczeń musi pozostać charakter zdarzenia, którego są one śladem. Jak już zaznaczono, nie wydaje się, aby powstały w wyniku konfrontacji „twarzą w twarz”. Dodatkową przesłanką popierającą taką opinię, poza opisanymi powyżej cechami uszkodzeń, jest ich lokalizacja po prawej stronie czaszki. Ponadto, ograniczenie urazów wyłącznie do głowy ofiary, ich wielokrotność (wręcz „zbędna” z punktu widzenia zamierzonego efektu – pozbawienia życia: część z nich zadano osobie w stanie agonalnym lub już martwej), sugerują wysoką determinację lub poziom agresji napastnika. Należy zaznaczyć, że analiza paleopatologiczna była w dużym stopniu ułatwiona dostarczeniem szkieletu nie oczyszczonego z resztek podłoża, w którym zalegał. Dotyczy to zwłaszcza czaszki: już sama obserwacja lokalizacji stopniowo odsłanianych fragmentów kości wykluczała pośmiertny, przypadkowy charakter ich uszkodzeń.

## Piśmiennictwo

1. *Ubelaker D.H.*: Human skeletal remains. Excavation, analysis, interpretation. Taraxacum, Washington 1989.
2. *White T.D., Folkens P.A.*: The human bone manual. Academic Press, New York 2005.
3. *Kempińska-Podhorecka A., Knap O., Parafiniuk M.*: Metody kryminalistyczne w archeologii – współpraca Zakładu Medycyny Sądowej Pomorskiej Akademii Medycznej z Muzeum Archeologicznym w Gdańsku. *Ann Acad Med Stetin.* 2007, 53, Suppl. 2, 113–121.
4. *Raul J.S., Ludes B., Willinger R.*: Differential diagnosis of skeletal injuries. In: *Skeletal trauma. Identification of injuries resulting from human rights abuse and armed conflict.* Eds: E.H. Kimmerle, J.P. Baraybar. CRC Press, New York 2008, 21–93.
5. *Schulting R., Wysocki M.*: ‘In this Chambered Tumulus were Found Cleft Skulls ...’: an assessment of the evidence for cranial trauma in the British Neolithic. *Proc Prehist Soc.* 2005, 71, 107–138.
6. *Berryman H.E., Haun S.J.*: Applying forensic techniques to interpret cranial fracture patterns in an archaeological specimen. *Int J Osteoarch.* 1996, 6, 2–9.
7. *Jurmain R.*: Stories from the skeleton. Behavioral reconstruction in human osteology. Gordon and Breach Publishers, Amsterdam 1999.
8. *Alvrus A.*: Fracture patterns among the Nubians of Semna South, Sudanese Nubia. *Int J Osteoarch.* 1999, 9, 417–429.
9. *Smith M.O.*: Beyond palisades: the nature and frequency of late prehistoric deliberate violent trauma in the Chickamauga Reservoir of East Tennessee. *Am J Phys Anthropol.* 2003, 121, 303–318.
10. *Ingelmark B.E.*: The skeletons. In: *Kungliga Vitterhets historie och antikvitets akademien.* Ed. B. Thordeman. Stockholm 1939, 149–209.
11. *Willey P.*: Prehistoric warfare on the Great Plains: skeletal analysis of the Crow Creek massacre victims. Garland Publishing, New York 1990.
12. *Cuhna E., Silva A.M.*: War lesions from the famous Portuguese medieval Battle of Aljubarrota. *Int J Osteoarch.* 1997, 7, 595–599.
13. Workshop of European Anthropologists. Recommendations for age and sex diagnoses of skeletons. *J. Hum. Evol.*, 1980, 9, 517–549.
14. *Szilvássy J.*: Alterdiagnose am Skelett. In: *Anthropologie. Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen.* Ed. R. Knußmann. Gustav Fischer, Stuttgart-New York 1988, 421–444.
15. *Rösing F.W.*: Körperhöhenrekonstruktion aus Skelettmaßen. In: *Anthropologie. Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen.* Ed. R. Knußmann. Gustav Fischer, Stuttgart-New York 1988, 586–600.
16. *Vančata V.*: Reconstruction of body height, body mass and body shape in fossil and historical human populations. In: *Nowe techniki i technologie badań materiałów kostnych.* Eds: J. Charzewski, J. Piontek. AWF Warszawa, Warszawa 2000, 11–34.
17. *Cook D.C., Powell M.L.*: The evolution of American paleopathology. In: *Bioarchaeology. The contextual analysis of human remains.* Eds: J.E. Buikstra, L.A. Beck. Elsevier Inc., San Diego 2006, 281–322.
18. *Owens L.S.*: Craniofacial Trauma in the Prehispanic Canary Islands. *Int J Osteoarch.* 2007, 17, 465–478.

ELŻBIETA CIESIOŁKIEWICZ, WŁODZIMIERZ MAJEWSKI

**DALSZE LOSY I JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW PO ODBYTYM LECZENIU  
NA ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ NA PRZYKŁADZIE  
ODDZIAŁU INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ SPSK NR 2 W SZCZECINIE**

**FOLLOW UP AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER TREATMENT  
AT THE INTENSIVE CARE UNIT. REPORT FROM THE INTENSIVE  
CARE UNIT OF THE SECOND CLINICAL HOSPITAL IN SZCZECIN**

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Ratunkowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
ul. Żołnierska 48, 70-210 Szczecin  
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM Włodzimierz Majewski

**Summary**

*Introduction:* Treatment of patients at the Intensive Care Unit (ICU) always requires maximal efforts of the staff and use of extended resources to save lives and restore health. Therefore, the assessment of therapeutic efficacy at the ICU is of great value.

The aim of this study was to assess follow up and the quality of life of patients after treatment at the Intensive Care Unit. We chose the Department of Intensive Care and Anesthesiology with the Acute Intoxication Unit of the Second Clinical Hospital, Pomeranian Medical University in Szczecin.

*Material and methods:* Patients who stayed at the ICU for at least 14 days in 2002–2007 were qualified and cardiac surgery patients were excluded.

*Results:* Out of 1347 patients treated during this period at the Department of Intensive Care and Anesthesiology with the Acute Intoxication Unit of the Second Clinical Hospital, Pomeranian Medical University in Szczecin, 809 (60.1%) were discharged. The mean annual hospital mortality rate was 104. Eighty patients fulfilled the inclusion criteria. In this group, 32 (40%) survived until year 2010 when our study was undertaken; 26 of them (32.5%) were enrolled. The main part of the study was based on the standardized questionnaire QLQ-C30 (3.0 Polish version). Supplementary questions addressed personal data, occupation, employment status, degree of disability, and posthospital rehabilitation. An attempt was made to assess the quality of medical and

nursing care at the ICU. The results were analyzed statistically with Pearson's  $r$  and Kruskal–Wallis tests for correlations and significance. Out of 26 patients (18 males and 8 females), mean age 56.4 years, mean ICU stay of 29.7 days ( $SD \pm 22.3$  days), hospitalized for acute cardiopulmonary failure ( $n = 10$ ; 38.5%), cardiac arrest ( $n = 9$ ; 34.5%), multiple trauma ( $n = 5$ ; 19%), and intoxication ( $n = 2$ ; 8%), only 46% survived two years or more after discharge from ICU; QLQ-C30 demonstrated that their health status and quality of life was good, albeit worse than of healthy persons.

*Conclusions:* There were no correlations between self-assessed health status and quality of life on one side and age, ICU duration, and time from ICU stay on the other. The diagnosis had no significant effect on self-assessment of health status and quality of life.

**Key words:** Intensive Care Unit – follow up – quality of life.

**Streszczenie**

*Wstęp:* Leczenie pacjentów na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) wymaga zawsze maksymalnego wysiłku ze strony zespołu leczącego, zaangażowania większych środków w ratowanie życia i zdrowia, stąd ocena efektywności takiego leczenia jest ze wszech miar pożądana.

Celem pracy była ocena wyników odległych i jakości życia pacjentów po leczeniu na OIOM. Wybrano Oddział

Intensywnej Terapii i Anestezjologii z Pododdziałem Ostrych Zatruc SPSK nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM).

*Material i metody:* Do badania zakwalifikowano pacjentów, którzy w latach 2002–2007 przebywali na tym oddziale co najmniej 14 dni. Pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych wykluczono.

*Wyniki:* Z 1347 pacjentów leczonych w tym czasie na Oddziale Intensywnej Terapii i Anestezjologii z Pododdziałem Ostrych Zatruc SPSK nr 2 PUM wypisano 809 (60,1%). Średnia liczba zgonów rocznie wynosiła 104. Kryteria włączenia do badania, które przeprowadzono w 2010 r., spełniało 80 pacjentów. Z tej liczby przeżyło 32 (40%). Badanie, którego główną częścią było wypełnienie kwestionariusza standaryzowanego QLQ-C30 (3,0 wersja polska), było możliwe do przeprowadzenia u 26 (32,5%). Pytania dodatkowe obejmujące dane personalne, zawód, aktywność zawodową, poziom niepełnosprawności oraz rehabilitację pooperacyjną uzupełniono o próbę oceny jakości opieki leczniczej ze strony personelu lekarskiego i pielęgniarskiego w czasie pobytu na OIOM. Wyniki opracowano statystycznie testem rang Pearsona i Kruskala–Walisa, sprawdzając korelacje i istotność danych. Wśród 26 pacjentów (18 mężczyzn i 8 kobiet) o średniej wieku 56,4 lat przy średnim czasie pobytu na OIOM 29,7 (SD ± 22,3) dni, hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej było 10 (38,5%), po nagłym zatrzymaniu krążenia – 9 (34,5%), urazie wielonarządowym – 5 (19%), ostrym zatruciu – 2 (8%), natomiast tylko 46% przeżyło 2 lata lub więcej po wypisie z OIOM. W samoocenie (QLQ-C30) stan zdrowia i jakość życia były dobre, jakkolwiek gorsze niż u osób zdrowych.

*Wnioski:* Nie było korelacji samooceny stanu zdrowia i jakości życia z wiekiem pacjentów, czasem pobytu na OIOM i okresem czasu pomiędzy pobytami a czasem badania. Nie było istotnych różnic pomiędzy samooceną stanu zdrowia i jakości życia w zależności od rozpoznania.

H a s ł a: Oddział Intensywnej Opieki Medycznej – wyniki odległe – jakość życia.

## Wstęp

Intensywna terapia jest częścią działy medycyny zajmującą się leczeniem pacjentów w stanie zagrożenia życia, z potencjalnie odwracalnymi schorzeniami, którzy mogą zyskać na dokładniejszej obserwacji i leczeniu inwazyjnym, niemożliwym do przeprowadzenia w sposób bezpieczny na oddziałach zwykłych lub oddziałach wzmożonego nadzoru [1].

Zasadniczym zadaniem intensywnej terapii jest eliminacja niepomysłnego rokowania u pacjenta, u którego stan zagrożenia życia rozwinął się w sposób nagły lub co najmniej potrzebne jest uzyskanie czasu niezbędnego do ustalenia nie zawsze jasnego rozpoznania i optymalnego

postępowania leczniczego [2, 3]. Chorzy tacy mają często zaburzoną lub wręcz zniesioną świadomość na skutek schorzenia, urazu lub działań lekarsko-pielęgniarskich. Postępowanie z chorymi na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) powinno być podporządkowane zasadom zdrowego rozsądku i dobrej opieki medycznej. Osiągnięcie celu terapeutycznego powinno być prowadzone według zasady: „Wszystko, co powinno być przeprowadzone” – nie zaś, „(...)co może być zrobione”. Chory powinien mieć prawo do uzyskania najwłaściwszej, aktualnie dostępnej terapii lekarsko-pielęgniarskiej, celem ratowania jego życia [2].

Intensywna terapia oznacza leczenie głęboko ingerujące w bardzo zaburzoną homeostazę chorego. Polega na częściowym lub całkowitym zastąpieniu niektórych funkcji mechanizmów autoregulacyjnych za pomocą leków, aparatury [4], a także różnego rodzaju terapii, m.in.: prowadzenie wentylacji mechanicznej, stosowanie natychmiastowych metod ratowania życia, zastosowanie dializy pozaustrojowej oraz intensywnej farmakoterapii w sposób ciągły, do czasu stabilizacji i rekonwalescencji, gdy będzie możliwe bezpieczne przekazanie pacjenta na oddział zabiegowy lub zachowawczy celem kontynuacji podjętego leczenia [5].

Na OIOM powinny trafiać osoby z potencjalnie odwracalnymi ostrymi schorzeniami [6], takimi jak: ostra niewydolność oddechowa, ostra niewydolność krążenia, mnogie obrażenia ciała, urazy czaszkowo-mózgowe, posocznica i ciężkie zakażenia, choroby ośrodkowego układu nerwowego przebiegające z zaburzeniami świadomości, ciężkie zatrucia, a także chorzy po zabiegach operacyjnych, u których nastąpiła ostra niewydolność oddechowa lub krążenia, albo może wystąpić ryzyko rozwoju obu tych niewydolności. Pacjenci ci mają najczęściej niewielkie szanse przeżycia poza oddziałem [1].

Celem pracy była ocena jakości życia i dalszych losów pacjentów leczonych na Oddziale Intensywnej Terapii z Pododdziałem Ostrych Zatruc w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 2 (SPSK nr 2) Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM).

## Material i metody

Aby uzyskać informacje o dalszych losach i jakości życia chorych na OIOM, należało wybrać grupę reprezentatywną takich pacjentów i odrzucić tych, którzy po krótkim pobycie wracali do oddziału macierzystego, np. pobyt po wykonanej operacji guza jelita grubego u osoby obciążonej kardiologicznie. Zdecydowano się na kryterium czasu pobytu minimum 14 dni, przyjmując arbitralnie, że obejmuje ono pacjentów w najcięższym stanie. Wykluczono też chorych po zabiegach kardiochirurgicznych, ponieważ leczeni byli w innej części OIOM, należącej do Oddziału Kardiochirurgii.

Kryteria włączenia spełniało 80 osób hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii SPSK nr 2 PUM w latach 2002–2007. Do czasu przeprowadzenia badań

(2010 r.) przeżyło 32 (40%) pacjentów, 1 osoba była leczona 2-krotnie (w 2006 i 2007 r.), natomiast z 6 osobami nie przeprowadzono badań, ponieważ 3 są w stanie wegetatywnym i pozostają pod opieką własnych rodzin, 2 odmówiły udziału, a z 1 nie można było nawiązać żadnego kontaktu. Z pozostałymi 26 (32,6%) pacjentami nawiązano kontakt telefoniczny i zaproszono na badania. Z 12 osobami spotkano się osobiście, z 7 przeprowadzono badanie telefonicznie ze względu na ich odległe miejsce zamieszkania, a do pozostałych 7 zostały wysłane ankiety z listem zapraszającym do badania i kopertą zwrotną. Otrzymano 7 ankiet zwrotnych.

Do badań, za zgodą ordynatora Oddziału Intensywnej Terapii SPSK nr 2 PUM, wykorzystano dokumentację medyczną oddziału: książkę przyjęć, historie chorób, karty procesu pielęgnacyjnego i karty oceny ryzyka powstania odleżyn. Jako narzędzie oceny jakości zastosowano wersję polską standaryzowanego kwestionariusza QLQ-C30 (3,0). Na użycie tej wersji kwestionariusza uzyskano zgodę i opracowano wyniki zgodnie z zasadami Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC) [7]. Wyniki porównano z wynikami osób zdrowych populacji niemieckiej [8]. Do ankiety dołączono 10 pytań własnego autorstwa, które dotyczyły danych osobowych oraz zatrudnienia, aktywności zawodowej po pobycie na OIOM, a także czasu niepełnosprawności po opuszczeniu oddziału czy rodzaju przeprowadzonej rehabilitacji. Pacjenci oceniali również swój stan zdrowia i jakość życia w skali 7-stopniowej, gdzie 1 oznaczało bardzo zły/-a, a 7 – doskonały/-a. Poproszono również o ocenę opieki pielęgniarskiej i lekarskiej na OIOM oraz użyto takiej samej skali. Oceniano fachowość, życzliwość i umiejętność współpracy z pacjentem.

## Wyniki

Spośród 1347 osób leczonych na Oddziale Intensywnej Terapii SPSK nr 2 w latach 2002–2007 wypisanych zostało 809 (60,1%) pacjentów, natomiast średnio co roku wystąpiły 104 zgony, co przedstawiono w tabeli 1.

W badaniu ankietowym uczestniczyło 26 osób, z czego większość stanowili mężczyźni (69,23%). Najliczniejszą grupą byli pacjenci leczeni w 2007 r. – 46%; w 2006 r. do badania zakwalifikowano 3 pacjentów, w 2005 i 2002 r. – 4 osoby, w 2003 r. – 2, a w 2004 r. tylko 1 kobietę. Co 3 respondent był kobietą (8 osób, tj. 30,77%) – tabela 2.

Od pobytu na oddziale minęło 2–7 lat u poszczególnych pacjentów ze średnim okresem przeżycia 3,7 lat (SD ± 1,9 lat). Z badanej grupy 26 chorych po zakończeniu leczenia na OIOM 2 lata przeżyło 46%, 7 i 4 lata – 15%, 3 lata – 12% i 5 lat – 12% badanych, co przedstawiono na rycinie 1.

Średni czas pobytu na oddziale w badanej grupie wyniósł 29,7 (SD ± 22,3) dni, natomiast najdłuższy okres leczenia – 117 dni. Dłuższego leczenia wymagali mężczyźni. Kobiety nie wymagały leczenia dłużej niż 28 dni. Trzech

Tabela 1. Liczba pacjentów leczonych w latach 2002–2007 na Oddziale Intensywnej Terapii z Pododdziałem Ostrych Zatruc w SPSK nr 2 PUM w Szczecinie

Table 1. Number of patients treated at the Department of Intensive Care with the Acute Intoxication Unit of the Second Clinical Hospital in Szczecin in 2002–2007

Rok / Year	Liczba przyjęć Number of admissions	Liczba zgonów Mortality rate
2002	358	123 (34,35%)
2003	328	117 (35,67%)
2004	207	97 (46,85%)
2005	245	115 (46,93%)
2006	243	86 (35,39%)
2007	209	86 (41,14%)
Średnia / Mean	265	104 (40,1%)

Tabela 2. Liczba i płeć pacjentów grupy badanej leczonych w poszczególnych latach

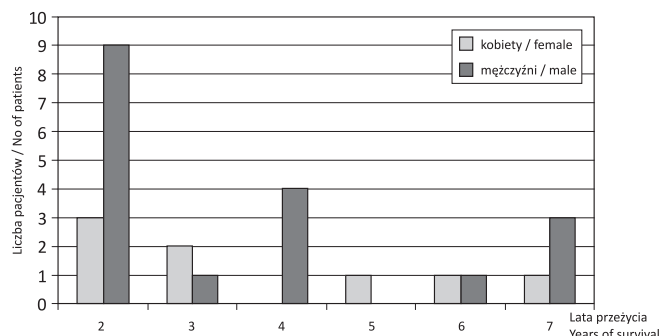
Table 2. Number and gender of patients per year of ICU stay

Rok Year	Kobieta Female	Mężczyzna Male	Ogółem Total
2002	1	3	4 (15,38%)
2003	1	1	2 (7,69%)
2004	1	0	1 (3,84%)
2005	0	4	4 (15,38%)
2006	2	1	3 (11,53%)
2007	3	9	12 (46,15%)
Razem Total	8 (30,77%)	18 (69,23%)	26 (100%)

Tabela 3. Czas hospitalizacji badanej grupy pacjentów na OIOM

Table 3. ICU duration in the study group

Czas pobytu (liczba dni) Duration (days)	Kobieta Female	Mężczyzna Male	Ogółem Total
14–21	4	5	9 (34,61%)
22–28	4	7	11 (42,3%)
29–35	0	1	1 (3,48%)
36–42	0	2	2 (7,69%)
43–49	0	0	0
> 50	0	3	3 (11,53%)
Suma / Total	8	18	26 (100%)



Ryc. 1. Okres przeżycia badanych w latach po zakończeniu leczenia na OIOM

Fig. 1. Time of survival (years) of patients after ICU stay

Tabela 4. Wiek pacjentów grupy badanej  
Table 4. Age of patients in the study group

Wiek (w latach) Age (years)	Kobieta Female	Mężczyzna Male	Ogółem Total
20–30	0	2	2 (7,69%)
31–40	2	2	4 (15,38%)
41–50	1	0	1 (3,84%)
51–60	2	3	5 (19,23%)
61–70	1	6	7 (26,92%)
> 71	2	5	7 (26,92%)

Tabela 5. Przyczyna przyjęcia do OIOM (rozpoznanie chorobowe) u pacjentów grupy badanej

Table 5. Cause of admission to ICU (diagnosis) in the study group

Rozpoznanie / Diagnosis	Kobieta Female	Mężczyzna Male	Ogółem Total
Ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa Acute cardiopulmonary failure	1	9	10 (38,46%)
Nagłe zatrzymanie krążenia / Cardiac arrest	5	4	9 (34,66%)
Politrauma Multiple trauma	1	4	5 (19,23%)
Zatrucia / Intoxication	1	1	2 (7,65%)
Razem / Total	8	18	26 (100%)

Tabela 6. Wykształcenie pacjentów badanej grupy

Table 6. Education level in the study group

Wykształcenie Education	Kobieta Female	Mężczyzna Male	Ogółem Total
Podstawowe Primary	2	2	4 (15,38%)
Zawodowe Vocational	3	9	12 (46,15%)
Średnie Secondary	1	4	5 (19,23%)
Wyższe University	2	3	5 (19,23%)

Tabela 7. Obecna aktywność zawodowa w badanej grupie

Table 7. Present employment status in the study group

Aktywność zawodowa Employment status	Liczebność Number	Procent z ogółu Percentage
Pracuję w swoim zawodzie Employed in previous profession	2	7,69
Pracuję, ale zmieniłem zawód Employed but changed profession	1	3,84
Pracuję, ale jestem na rencie Employed with disability pension	7	26,92
Nie pracuję (renta lub emerytura) Not employed (disability or retirement pension)	16	61,53

mężczyzn było leczonych dłużej niż 50 dni. W tabeli 3 zawarto dane dotyczące czasu hospitalizacji ankietowanej grupy.

Ponad 60% pacjentów wymagało leczenia na OIOM dłużej niż 22 dni. Ponad 1/3 (35%) chorych była poddana intensywnej terapii leczniczej na oddziale krócej niż 21 dni. Niecałe 12% osób przebywało na oddziale dłużej niż 50 dni.

Wiek badanych wahał się w granicach 28–78 lat. Średnia wieku wyniosła 56,4 lat. Ponad 1/3 pacjentów była > 40. r.ż. Co trzecia osoba badana była płci żeńskiej. Nie było ani jednej kobiety w przedziale wiekowym 20–30 lat i mężczyzn w przedziale wiekowym 41–50 lat (tab. 4). Najliczniejszą grupę wiekową stanowili pacjenci > 41. r.ż. (77%); w dwóch grupach wiekowych liczba pacjentów była równa (61–70 lat i > 71 lat) i wynosiła po 27%. Osoby w przedziale wiekowym 41–50 stanowiły tylko 3,84% ogólnej liczby pacjentów.

W tabeli 5 zawarto informacje dotyczące przyczyny przyjęcia ankietowanych pacjentów na OIOM. Najliczniejszą grupę w chwili przyjęcia na oddział stanowili pacjenci przyjęci z powodu ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Zdecydowana większość 20 (77%) badanej grupy była mieszkańcami miasta (6 kobiet i 14 mężczyzn), a tylko 6 (23%) – 2 kobiety i 4 mężczyzn – deklaroowało, że mieszka na wsi.

W tabeli 6 przedstawiono wykształcenie ankietowanej grupy. Cztery osoby podały, że posiadają wykształcenie podstawowe (2 kobiety, 2 mężczyzn), prawie połowa – wykształcenie zawodowe (3 kobiety i 9 mężczyzn), a ponad 1/5 (po 5 osób) – średnie i wyższe.

Przed pobytem na oddziale jako pracownicy umysłowi pracowała połowa badanych – 13 (50%), w tym 5 osób posiadających wykształcenie zawodowe, 3 osoby – średnie i 5 osób – wyższe. Jako pracownicy fizyczni było zatrudnionych 12 osób. Jedna osoba ze względu na swoją niepełnosprawność od dziecka nie była zatrudniona w ogóle.

W tabeli 7 przedstawiono strukturę obecnej aktywności zawodowej badanej grupy – w swoim zawodzie pracują 2 osoby (7,69%), 1 musiała zmienić zawód, więcej niż 1/4 badanych pracuje czynnie zawodowo, ale pozostaje na rencie (7 osób, tj. 26,92%), natomiast ponad połowa leczonych na OIOM nie pracuje zawodowo, jest na rencie lub emeryturze (16 osób, tj. 61,53%).

W tabeli 8 przedstawiono rozkład udzielonych odpowiedzi na pytanie: Jak długo był/-a pan/-i niesprawny/-a po pobycie na OIOM?

Większość pacjentów deklaruje, że po zakończeniu leczenia na OIOM była średnio niepełnosprawna 2–3 miesiące (16 osób, czyli 61,53% ogółu badanych). Więcej niż 1/4 wymagała rehabilitacji do miesiąca. Tylko 1 osoba potrzebowała rehabilitacji nie dłużej niż 2 tygodnie.

W tabeli 9 przedstawiono rozkład udzielonych odpowiedzi na pytanie: Czy po pobycie na OIOM stan pana/-i wymagał opieki rehabilitacyjnej? Jeśli tak, to na czym ona polegała? Wszyscy chorzy udzielili pozytywnej odpowiedzi



Tabela 8. Okres niepełnosprawności osób badanych po zakończeniu leczenia na OIOM

Table 8. Time of disability of patients after discharge from ICU

Okres niepełnosprawności Disability time	Liczebność Number	Procent z ogółu Percentage
Kilka miesięcy / Several months	18	69,23
Do 1 miesiąca / Up to 1 month	7	26,92
Do 2 tygodni / Up to 2 weeks	1	3,85
Do tygodnia / Up to 1 week	0	0

Tabela 9. Rehabilitacja pacjentów po pobycie na OIOM

Table 9. Rehabilitation of patients after ICU stay

Rodzaj rehabilitacji Rehabilitation type	Liczebność Number	Procent z ogółu Percentage
Pobyt w szpitalu/na oddziale rehabilitacyjnym Rehabilitation in hospital/ rehabilitation ward	8	30,77
Rehabilitacja w warunkach ambulatoryjnych Outpatient rehabilitation	1	3,85
Ćwiczyłem/-am w warunkach domowych z rehabilitantem Rehabilitation at home with therapist	7	26,92
Ćwiczyłem/-am w warunkach domowych samodzielnie Self-rehabilitation at home	10	38,46

w sprawie potrzeby rehabilitacji, ale miała ona różny przebieg wśród pacjentów badanej grupy. U ponad 38% osób rehabilitacja była samodzielna w warunkach domowych, u ponad 30% przebiegała w szpitalu/na oddziale rehabilitacyjnym, a u niecałych 27% ćwiczenia odbywały się w warunkach domowych z rehabilitantem.

### Test jakości życia QLQ-C30

Z racji takiego samego formatu przedstawiono uzyskane odpowiedzi na pytania 5–32 zarówno w skalach funkcjonowania, jak i objawów (tab. 10 i 11). W skali funkcjonowania osoby badane najczęściej wskazywały na to, że:

1. Bardzo często mają kłopoty z wykonywaniem męczących czynności, np. z dźwiganiem.

2. Krótki spacer jest męczący czasami lub wcale, długie spacerowanie czasami męczą. Czasami muszą siedzieć w fotelu lub leżeć w łóżku w ciągu dnia, są ograniczeni w wykonywaniu swojej pracy lub innej codziennej działalności. Czasami występują trudności w czytaniu gazety, oglądaniu telewizji, czasami występuje uczucie spięcia, czasami zmartwienia, rozdrażnienia, przygnębienia, trudności w zapamiętywaniu, czasami stan zdrowia zakłócał życie rodzinne.

3. Nigdy nie potrzebują pomocy przy jedzeniu, ubieraniu, myciu lub korzystaniu z toalety. Nigdy nie są ograniczo-

ne w realizowaniu hobby lub innych przyjemności i nigdy stan zdrowia nie przeszkadzał w życiu towarzyskim.

Wyniki przeliczone w skali linearnej są znacznie gorsze od wyników osób zdrowych.

W tabeli 11 zaprezentowano odpowiedzi w skali objawów. Ankietowani najczęściej udzielali następujących odpowiedzi:

1. Czasami odczuwają duszność, mają bóle, potrzebują odpoczynku, mają problemy ze snem, odczuwają osłabienie, są zmęczeni. Czasami stan zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe.

2. Nigdy nie odczuwali braku apetytu ani nudności, nie wymiotowali, nie mieli zaparć, biegunki, a ból nie przeszkadzał im w codziennych zajęciach.

Podobnie jak w tabeli 11, uzyskane wyniki przeliczone w skali linearnej są znacznie gorsze od wyników osób zdrowych.

W tabeli 12 przedstawiono struktury opisowe dla oceny stanu zdrowia oraz samooceny jakości życia przez osoby badane. Osoby badane oceniały stan własnego zdrowia w skali pomiędzy 1 (bardzo zły) a 7 (doskonały) pkt. Użytkowano średnio 4,8. Najczęściej była to ocena 5. W takiej samej skali oceniano jakość własnego życia i uzyskano średnio 4,5 pkt; najczęściej była to ocena 5. Uśredniony wynik samooceny stanu zdrowia i jakości życia w skali linearnej jest tylko nieco niższy od wyniku uzyskanego w populacji osób zdrowych.

Następnie przedstawiono statystyki opisowe dla oceny personelu OIOM. Osoby badane podobnie wysoko, ponad ocenę 6, oceniły fachowość, życzliwość oraz umiejętność współpracy z pacjentem zarówno lekarzy, jak i pielęgniarek oddziału (tab. 13).

### Analiza związków

Przeprowadzono analizę korelacji rang Spearmana pomiędzy oceną stanu zdrowia i oceną jakości życia przez osoby badane a udzielonymi odpowiedziami na pytania 5–32. Analiza ta wykazała szereg istotnych statystycznie związków pomiędzy oceną stanu zdrowia przez osoby badane a udzielonymi odpowiedziami na pytania. Można stwierdzić, że im osoby wyżej oceniały własny stan zdrowia, tym rzadziej miały kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, rzadziej męczył długi spacer, rzadziej męczył krótki spacer poza domem, rzadziej musiały siedzieć w fotelu lub leżeć w łóżku w ciągu dnia, rzadziej były ograniczeni w wykonywaniu swojej pracy lub innej codziennej działalności, rzadziej były ograniczeni w realizowaniu hobby lub innych przyjemności, rzadziej odczuwały duszność, rzadziej potrzebowały odpoczynku, rzadziej miały trudności ze snem, rzadziej odczuwały osłabienie, rzadziej nie miały apetytu, rzadziej odczuwały nudności, rzadziej miały biegunkę, rzadziej były zmęczone, rzadziej ból przeszkadzał w codziennych zajęciach, rzadziej czuły się spięte, rzadziej czuły się przygnębione, rzadziej miały trudności w zapamiętywaniu,

Tabela 10. Kwestionariusz QLQ-C30 z odpowiedziami w skali funkcjonowania w porównaniu z wartościami osób zdrowych [8]

Table 10. QLQ-C30 questionnaire with answers to questions of the functional scale. Comparison with healthy persons [8]

Nr pytania Question number	Skala funkcjonowania – procent odpowiedzi Functional scale % of answers				Przekształcenie linearne Linear transformation		
	nigdy never	czasami seldom	dość często often	bardzo często very often	wynik średni raw score	QoL	QoL osób zdrowych QoL of healthy persons
F.1 Dźwiganie / Strenous activity	3,85%	23,08%	34,62%	<b>38,46%</b>	3,08	31	F1 – 5 = 90,1 ± 16,7 F1 – 5 = 52,6*
F.2 Długi spacer / Long walk	3,85%	<b>42,31%</b>	30,77%	23,08%	2,73	42	
F.3 Krótki spacer / Short walk	<b>30,77%</b>	<b>30,77%</b>	23,08%	15,38%	2,23	59	
F.4 Leży w dzień / In bed at daytime	11,54%	<b>42,31%</b>	26,92%	19,23%	2,54	49	
F.5 Asysta w czynnościach domowych Needed help at home	<b>69,23%</b>	19,23%	0,00%	11,54%	1,54	82	
R.6 Ograniczenie w pracy / Limited work	30,77%	<b>46,15%</b>	11,54%	11,54%	2,04	65	R1 – 2 = 88 ± 22,9 R1 – 2 = 68*
R.7 Ograniczenie w hobby / Limited hobbies	<b>46,15%</b>	30,77%	11,54%	11,54%	1,88	71	
E.21 Spięty / Tense	38,46%	<b>42,31%</b>	15,38%	3,85%	1,85	72	E21 – 24 = 78,7 ± 21 E21 – 24 = 67,75*
E.22 Martwił się / Worried	11,54%	<b>65,39%</b>	19,23%	3,85%	2,19	60	
E.23 Rozdrażniony / Irritable	26,92%	<b>53,85%</b>	15,38%	3,85%	1,96	68	
E.24 Przygnębiony / Depressed	30,77%	<b>57,69%</b>	3,85%	7,69%	1,88	71	
C.20 Trudność w czytaniu, oglądaniu telewizji Difficulty in reading or watching TV	38,46%	<b>46,15%</b>	7,69%	7,69%	1,85	72	C20 + C25 = 91,2 ± 17 C20 + C25 = 68,5*
C.25 Trudność w zapamiętywaniu Difficulty in remembering things	26,92%	<b>50,00%</b>	15,38%	7,69%	2,04	65	
S.26 Zakłócenia życia rodzinnego Family life disturbances	30,77%	<b>50,00%</b>	11,54%	7,69%	1,96	68	S26 + S27 = 91 ± 19,4 S26 + S27 = 69,5*
S.27 Przeszkoda w życiu towarzyskim Problem in social life	<b>42,31%</b>	34,62%	15,38%	7,69%	1,88	71	

F – funkcje fizyczne / physical functioning; R – pełnienie roli / role functioning; E – funkcje emocjonalne / emotional functioning; C – funkcje poznawcze / cognitive functioning; S – funkcje społeczne / social functioning;

\* wynik średni uzyskany w obecnym badaniu / mean value in the present study

rzadziej stan zdrowia zakłócał życie rodzinne oraz rzadziej stan zdrowia przeszkadzał w życiu towarzyskim.

Analiza korelacji rang Spearmana wykazała szereg istotnych statystycznie związków pomiędzy oceną jakości życia przez osoby badane a udzielonymi odpowiedziami na pytania. Można również stwierdzić, że im osoby wyżej oceniały swoją jakość życia, tym rzadziej długi spacer ich męczył, rzadziej krótki spacer poza domem ich męczył, rzadziej musiały siedzieć w fotelu lub leżeć w łóżku w ciągu dnia, rzadziej były ograniczane w wykonywaniu swojej pracy lub innej codziennej działalności, rzadziej były ograniczane w realizowaniu hobby lub innych przyjemności, rzadziej potrzebowały odpoczynku, rzadziej miały trudności ze snem, rzadziej odczuwały osłabienie, rzadziej nie miały apetytu, rzadziej odczuwały nudności,

rzadziej wymiotowały, rzadziej miały biegunkę, rzadziej były zmęczone, rzadziej ból przeszkadzał w codziennych zajęciach, rzadziej czuły się przygnębione, rzadziej miały trudności w zapamiętywaniu, rzadziej stan zdrowia zakłócał życie rodzinne, rzadziej stan zdrowia przeszkadzał w życiu towarzyskim oraz rzadziej stan zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe.

Następnie przeprowadzono analizę korelacji rang Pearsona pomiędzy oceną stanu zdrowia i oceną jakości życia przez osoby badane a wiekiem pacjentów, długością okresu pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii oraz okresem, który minął od pobytu. W tabeli 14 przedstawiono współczynniki korelacji z przeprowadzonych analiz.

Analiza korelacji rang Pearsona nie wykazała istotnych statystycznie związków pomiędzy oceną stanu zdrowia

Tabela 11. Kwestionariusz QLQ-C30 z odpowiedziami w skali objawów w porównanie z wartościami osób zdrowych [8]

Table 11. QLQ-C30 questionnaire with answers to questions of the symptom scale. Comparison with healthy persons [8]

Nr pytania Question number	Skala objawów – procent odpowiedzi Symptom scale % of answers				Przekształcenie linearne Linear transformation		
	nigdy never	czasami seldom	dość często often	bardzo często very often	wynik średni raw score	QoL	QoL osób zdrowych QoL of healthy persons
Z.10 Odpoczynek / Need rest	3,85%	<b>46,15%</b>	30,77%	19,23%	2,65	55	S10 + 12 + 18 = 17,1 ± 22 S10 + 12 + 18 = 50*
Z.12 Osłabienie / Felt weak	15,38%	<b>53,85%</b>	15,38%	15,38%	2,31	44	
Z.18 Zmęczony / Fatigue	7,69%	<b>53,85%</b>	15,38%	23,08%	2,54	51	
NW.14 Nudności / Nausea	<b>69,23%</b>	23,08%	0,00%	7,69%	1,46	15	S14 + 15 = 2,8 ± 9,9 S14 + 15 = 14*
NW.15 Wymioty / Vomiting	<b>73,08%</b>	19,23%	3,85%	3,85%	1,38	13	
B.9 Bóle / Pain	23,08%	<b>46,15%</b>	15,38%	15,38%	2,23	41	S9 + 19 = 15,4 ± 24,4 S9 + 19 = 39*
B.19 Ból przeszkadzał Pain interfering	<b>38,46%</b>	26,92%	19,23%	15,38%	2,12	37	
Poszczególne objawy / Single symptoms							
Pyt. 8 / Quest. 8 Duszności / Dyspnea	30,77%	<b>42,31%</b>	7,69%	19,23%	2,15	38	8,1 ± 20,3
Pyt. 11 / Quest. 11 Bezsennność / Insomnia	34,62%	<b>38,46%</b>	11,54%	15,38%	2,08	36	16,4 ± 27,2
Pyt. 13 / Quest. 13 Brak apetytu / Appetite loss	<b>53,85%</b>	30,77%	7,69%	7,69%	1,69	23	5,4 ± 16
Pyt. 16 / Quest. 16 Zaparcia / Constipation	<b>53,85%</b>	26,92%	7,69%	11,54%	1,77	26	3,6 ± 13,7
Pyt. 17 / Quest. 17 Biegunka / Diarrhea	<b>57,69%</b>	26,92%	7,69%	7,69%	1,65	22	2,8 ± 11,7
Pyt. 28 / Quest. 28 Kłopoty finansowe Financial difficulties	34,62%	<b>38,46%</b>	7,69%	19,23%	2,12	37	6,0 ± 18,2

Z – zmęczenie / fatigue; NW – nudności, wymioty / nausea, vomiting; B – bóle / pains;

\*wynik średni uzyskany w obecnym badaniu / mean value in the present study

Tabela 12. Kwestionariusz QLQ-C30 z samooceną stanu zdrowia oraz jakości życia przez osoby badane w porównaniu z populacją osób zdrowych [8]

Table 12. QLQ-C30 questionnaire with self-assessment of health status and quality of life in the study group compared with healthy persons [8]

Samocena Self-assessment	Średnia Mean	Mediana Median	± SD	Minimum	Maksimum Maximum	Wynik średni Raw score	QoL	QoL osób zdrowych QoL of healthy persons
Stanu zdrowia Health status	4,79	5	1,5	1*	7**	4,79	63,2	
Jakości życia Quality of life	4,54	5	1,67	1	7	4,54	59	
QoL ogólnie QoL total						4,67	61	70,8 ± 22,1

\* wynik najgorszy / worst score; \*\* wynik najlepszy / best score

i oceną jakości życia przez osoby badane a wiekiem pacjentów, długością pobytu na oddziale oraz okresem, który minął od pobytu.

Następnie sprawdzono czy osoby o różnym rozpoznaniu różniły się między sobą pod względem oceny własnego stanu zdrowia oraz jakości życia. W tym celu wykonano

analizy testem Kruskala–Wallisa. W tabeli 15 przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonych analiz.

Stwierdzono, że nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy osobami, które miały odmienne rozpoznanie pod względem oceny własnego stanu zdrowia oraz oceny jakości życia.

Tabela 13. Ocena personelu OIOM SPSK nr 2 przez osoby badane  
 Tabela 13. Assessment of ICU Second Clinical Hospital staff by the patients

Ocena / Assessment	Średnia / Mean	Mediana / Median	± SD	Minimum	Maksimum / Maximum
Fachowość Professionalism	6,27	7	1,34	1*	7**
Życzliwość Kindness	6,27	7	1,37	1	7
Umiejętność współpracy z pacjentem Cooperation with the patient	6,27	7	1,4	1	7
Fachowość Professionalism	6,19	7	1,41	1	7
Życzliwość Kindness	6,15	7	1,38	1	7
Umiejętność współpracy z pacjentem Cooperation with the patient	6,31	7	1,32	1	7

\* wynik najgorszy / worst score; \*\* wynik najlepszy / best score

Tabela 14. Współczynniki korelacji rang Pearsona pomiędzy oceną stanu zdrowia i oceną jakości życia przez osoby badane a wiekiem pacjentów, długością pobytu na oddziale oraz okresem, który minął od leczenia

Table 14. Pearson's r correlation coefficients for self-assessment of health status and quality of life vs. age, hospital duration, and time from treatment

Zmienne Variables	Współczynnik korelacji rang Pearsona Pearson's r correlation coefficient	
	ocena stanu zdrowia self-assessment of health status	ocena jakości życia self-assessment of quality of life
Wiek / Age	0,24*	0,28
Długość pobytu na oddziale Hospital duration	0,3	0,34
Okres, który minął od pobytu / Time from end of treatment	-0,22	-0,2

\*  $p < 0,05$

Tabela 15. Statystyki opisowe dla oceny stanu zdrowia i jakości życia w podziale na rozpoznanie u osób badanych

Table 15. Descriptive statistics for assessment of health status and quality of life versus diagnosis in the patients

Ocena / Assessment	Rozpoznanie / Diagnosis	Liczebność Number of patients	Średnia ocena Mean value (skala 1–7 scale)	SD ±
Ocena stanu zdrowia Assessment of health status	ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa acute cardiopulmonary failure	5	4,75	1,26
	ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa po operacji acute cardiopulmonary failure after surgery	5	5,25	0,96
	nagle zatrzymanie krążenia / cardiac arrest	9	4,56	1,94
	politrauma / multiple trauma	5	5,2	1,48
	zatrucie lekami / drug intoxication	2	4	1,41
Ocena jakości życia Assessment of quality of life	ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa acute cardiopulmonary failure	5	4,75	1,26
	ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa po operacji acute cardiopulmonary failure after surgery	5	5,25	0,96
	nagle zatrzymanie krążenia / cardiac arrest	9	4,33	1,8
	politrauma / multiple trauma	5	4,8	1,92
	zatrucie lekami / drug intoxication	2	3	2,83

Analizy testem Kruskala–Wallisa dostarczyły następujących wyników: ocena stanu zdrowia:  $\chi^2(4) = 1,57$ ;  $p = 0,815$ ; ocena jakości życia:  $\chi^2(4) = 1,98$ ;  $p = 0,739$   
 Results of Kruskal–Wallis test: assessment of health status:  $\chi^2(4) = 1.57$ ;  $p = 0.815$ ; assessment of quality of life:  $\chi^2(4) = 1.98$ ;  $p = 0.739$

## Omówienie wyników i dyskusja

Oddział Intensywnej Terapii to miejsce, w którym można udzielić pomocy chorym w różnego rodzaju stanach krytycznych. Obecnie wśród badaczy znacznie wzrosło zainteresowanie oceną wyników odległych, takich jak przeżywalność i jakość życia chorych, a nie wystarcza tylko sama ich śmiertelność [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Śmiertelność wśród pacjentów leczonych na OIOM waha się w granicach 16,5–32,5% [15, 16, 17]. W badaniu własnym odsetek zgonów na oddziale jest nieco wyższy i wynosi 34,4–46,9.

W Polsce, poza badaniami oceniającymi jakość życia chorych po leczeniu na OIOM, jakie zapoczątkowali w latach 90. ubiegłego stulecia *Wołowicka i wsp.*, inne badania nie znalazły kontynuacji wśród pozostałych krajowych autorów [14, 17, 18, 19, 20]. Badania obejmują grupy pacjentów m.in. po urazach wielonarządowych, po reanimacji i resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz po obrażeniach ośrodkowego

układu nerwowego leczonych na oddziałach intensywnej terapii. Głównym narzędziem badawczym użytym do badań przez *Wołowicką i wsp.* była skala QLQ-C30, SIP, a w późniejszych badaniach wykorzystano także kwestionariusz WHOQOL. Również w badaniu własnym posłużono się standaryzowanym kwestionariuszem QLQ-C30. W rodzimym piśmiennictwie nie znaleziono badań mogących służyć porównaniu wyników z populacją osób zdrowych, stąd posłużono się wynikami badań populacji niemieckiej jako zbliżonej do populacji polskiej.

Badania międzynarodowe charakteryzują się bardzo dużym zróżnicowaniem merytorycznym i metodologicznym. Najwięcej prac badawczych o jakości życia pacjentów po pobycie na oddziałach intensywnej opieki ukazało się w ostatnim dziesięcioleciu XX w. Do oceny jakości życia i wyników długoterminowych po leczeniu chorych na OIOM wykorzystywane są najczęściej skale SF-36 lub EQ-5D, a czasami obie jednocześnie [9, 10, 13, 16, 21, 22, 23, 24, 25]. Opracowano nawet specjalny kwestionariusz dla pacjentów w stanie krytycznym, jednakże w opinii autorów u pacjentów po pobycie na OIOM nie nadaje się do pełnej oceny jakości życia jako wyniku odległego, gdyż nie obejmuje on wszystkich jej składowych [26]. Przeżycie chorego po zakończeniu leczenia na oddziale jest ważnym czynnikiem decydującym o wyniku długoterminowym. Jest wiele prac, w których oceniano jakość życia pacjentów w 3, 4, 6, 12 i 18 miesięcy po leczeniu na OIOM [9, 10, 19, 21, 22, 24, 27, 28, 29], a tylko w nielicznych badaniach okres ten był dłuższy niż 2 lata [13, 14, 15, 16, 17].

W badaniu własnym oceniano przeżycie przez chorych leczonych na OIOM 2–7 lat. Z badanej grupy 2 lata przeżyło 46% pacjentów, a 7 lat – 15%. Podobne wyniki uzyskali *Wołowicka i wsp.*, a co do innych lat wyniki znacznie się różnią [14, 17]. Natomiast *Cabral i wsp.* w swoich badaniach wykazują przeżywalność po 2 latach w granicach 36% [15], a *Ulvik i wsp.* podają przeżywalność chorych po 7 latach w granicach 66% [13]. Czas, jaki upłynął od momentu zakończenia leczenia w pracy własnej nie miał wpływu na ocenę jakości życia i stanu zdrowia badanych osób. Obserwuje się również, że na OIOM poddaje się leczeniu coraz więcej chorych w wieku podeszłym. Średnia wieku pacjentów poddanych leczeniu na tych oddziałach waha się w granicach 65–80 lat [9, 13, 15, 22, 24, 30].

Średni wiek pacjentów w pracy własnej wynosił 56,4 lat (28–79 lat). Najliczniejsza grupa badanych osób znajdowała się w przedziale wiekowym 61–79 lat (53%) i dominowali mężczyźni. Podobną grupę wiekową, a także przedział wiekowy badali *Wołowicka i wsp.* [14] oraz *Wehler i wsp.* [29]. Obecne badanie nie potwierdziło tego, że wiek badanej grupy osób ma wpływ na ocenę ich jakości życia i ocenę własnego zdrowia. Jednakże w innych badaniach prowadzonych przez *Granja i wsp.* oraz *Orwelius i wsp.* stwierdzono, że wiek ma wpływ na ogólną ocenę jakości życia [22, 24], co potwierdzają wyniki *Abelha i wsp.*, w których wiek jest determinantą wpływającą na ocenę jakości życia zarówno u kobiet, jak i u młodych mężczyzn [9]. Natomiast

w badaniach *Wołowickiej i wsp.* potwierdzono, że wiek ma tylko wpływ na ocenę własnego zdrowia [31]. Być może badania wielośrodkowe na większych grupach pacjentów dałyby jednoznaczną odpowiedź na to pytanie.

Uważa się, że czas pobytu na OIOM ma wpływ na ogólną ocenę jakości życia, co można potwierdzić w licznych badaniach zagranicznych [9, 10, 22, 27]. Średni czas pobytu jest bardzo zróżnicowany – 4 dni [22],  $8 \pm 3$  dni [13], 13 dni [27],  $20 \pm 10$  dni [31]. Wyjaśnieniem tego może być fakt, że badania te były prowadzone na oddziałach intensywnej opieki o różnych profilach, a pacjenci są przyjmowani w trybie planowym po zabiegach operacyjnych lub w trybie nagłym. Celem uniknięcia tych odchyłeń w pracy własnej wprowadzono cezurę czasową minimum 14 dób pobytu na OIOM, stąd średnia liczba dni pobytu to 29,7, a najdłuższy pobyt trwał 117 dni. W przedstawionym materiale badawczym nie wykazano istotnych różnic pomiędzy czasem leczenia pacjentów na OIOM a oceną stanu zdrowia i jakości życia, co potwierdzają również badania wykonane przez *Orwelius i wsp.* [24].

Wyniki subiektywnej oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia są skoncentrowane przede wszystkim na chorym. Ma to szczególne znaczenie dla pacjentów OIOM. Po przebyciu poważnych stanów chorobowych pacjenci ci nie są w stanie wykonać samodzielnie wielu najprostszyc czynności życia codziennego bez fizycznego zmęczenia i wyczerpania. Wskazuje na to większość odpowiedzi na pytania kwestionariusza, gdzie wartość punktacji pacjentów po leczeniu na OIOM jest znacznie niższa od punktacji osób zdrowych.

W pracy własnej przedstawiono także ocenę ogólnej jakości życia pacjentów 2–7 lat po zakończeniu leczenia na OIOM. Pacjenci po przeżyciu stanu krytycznego ogólną jakość życia w skali 1–7 oceniali dość dobrze i utrzymywała się ta ocena na poziomie średnim 4,67 (61 w skali linearnej w porównaniu z 70,8 dla populacji osób zdrowych). Różnica ta jest mniejsza niż w poszczególnych pytaniach kwestionariusza. Może to wskazywać na pewną dozę optymizmu byłych pacjentów OIOM, siłę, która pozwala im przetrwać. Taki wynik potwierdzają również badania w piśmiennictwie polskim dotyczące jakości życia osób leczonych na oddziale, ze szczególnym uwzględnieniem obrażeń [31]. Chorzy w pytaniach dotyczących jakości życia i oceny własnego zdrowia nieznacznie lepiej oceniali swoją globalną jakość życia niż poczucie własnego zdrowia. Analogiczne wyniki uzyskali *Wołowicka i wsp.* [19]. W analizowanym piśmiennictwie zagranicznym zauważono również, że wielu autorów ocenia jakość życia zarówno przed, jak i po zakończeniu leczenia na oddziałach intensywnej terapii w celu jej porównania [9, 10, 13, 15, 21, 27]. W badaniach przeprowadzonych przez *Baldwin i wsp.* i *Ulvik i wsp.* wykazano znaczne gorszą jakość życia po opuszczeniu oddziału niż przed leczeniem [10, 13]. Gorszą jakość życia mieli również pacjenci w analizowanych badaniach dokonanych przez *Cuthbertson i wsp.* oraz *Wołowicką i wsp.*, ale w porównaniu z populacją ludzi zdrowych [16, 19]. Również wcześniej występujące

choroby obniżają jakość życia u pacjentów po pobycie na OIOM [24]. W kilku badaniach wykazano spadek jakości życia zarówno przed, jak i po opuszczeniu oddziału, ale wzrastającą poprawę jakości życia wraz z upływem czasu [12, 15, 16, 27, 32] u większości chorych [9, 27]. Jedynie *Abelha i wsp.* wykazali poprawę jakości życia pacjentów po zakończonym leczeniu na OIOM. Badania te dotyczyły głównie chorych kierowanych do planowanych zabiegów chirurgicznych (85%), z wyłączeniem zabiegów kardiologicznych, wymagających kontynuacji leczenia na OIOM [9]. Nieliczni autorzy zagraniczni twierdzą, że rozpoznanie chorobowe przy przyjęciu na OIOM ma wpływ na ocenę jakości życia pacjentów [15, 27]. Obecne badanie tego nie potwierdza. W przedstawionym materiale badawczym interesujący również jest okres niepełnosprawności, jaki wystąpił po odbytych leczeniu na OIOM u badanych pacjentów, bo aż u 70% trwał kilkanaście miesięcy, w tym 4 osoby są nadal niepełnosprawne, natomiast połowa pacjentów musiała korzystać z profesjonalnej opieki rehabilitacyjnej. Stwierdza się również fakt, że prawie 40% badanych nadal pracuje, w tym ponad 25%, pomimo iż jest na rencie, pracuje czynnie zawodowo i tylko 1 osoba badana musiała zmienić zawód. Na uwagę zasługuje tutaj również wiek pacjentów w dniu badania – 54% osób było w wieku > 61 lat, a biorąc pod uwagę wiek emerytalny w Polsce 65 lat (dla kobiet 60), okazuje się, że na 25 osób pracujących przed pobytem na OIOM – 10 pracuje nadal, 3 powróciły do pracy na pełnym etacie, a 1 z nich zmieniła zawód. Większa część jednak (w tym 7 pracujących) pobiera świadczenia rentowe lub emerytalne.

W badaniach własnych pacjenci w skali funkcjonowania najczęściej zgłaszali problemy przy wykonywaniu męczących czynności, np. podczas dźwigania, a także męczyły ich długie spacerzy; w skali objawów widzieli potrzebę odpoczynku i odczuwali zmęczenie. Zmęczenie zgłaszało 73% badanych chorych, w tym 23% często i bardzo często. Również w analizie badań zagranicznych przeprowadzonych przez *Granja i wsp.* zwrócono uwagę na dość częste zgłaszane przez pacjentów zmęczenie [22]. Natomiast najmniej problemów było z samoopieką – 70%. Znacznie więcej, bo 85% nie miało problemów z samoopieką w badaniach przeprowadzonych przez *Ulvik i wsp.* [13]; także swoje funkcjonowanie w życiu społecznym pacjenci oceniali dobrze. W skali objawów aż 76% pacjentów zgłaszało ból, a u 62% przeszkadzał im on w wykonywaniu codziennych czynności. W innym badaniu wykazano mniejszą liczbę chorych, którzy zgłaszali dolegliwości bólowe (58%), ale badanie to dotyczyło pacjentów, u których czas przeżycia od zakończenia leczenia na OIOM wynosił 2 lata. Zaburzenia snu zgłaszało 65%, ale tylko u 15% występowały one bardzo często. Podobne wyniki uzyskali *Girard i wsp.* [32]. Utrzymujące się kłopoty ze snem u pacjentów potwierdzono również w innych badaniach zagranicznych i polskich [22, 24, 31]. Według *Schellinga* również wielu niemieckich pacjentów zgłasza problemy ze snem po odbytych leczeniu na OIOM [33]. O kłopotach finansowych donosi dość duża

grupa badanych. W badaniach przeprowadzonych przez *Wołowicką i wsp.* wykazano również duże problemy finansowe wśród pacjentów po odbytych leczeniu na OIOM [19].

W analizowanym materiale stwierdzono przewidywalne zależności potwierdzone badaniami statystycznymi. Im wyżej pacjenci oceniali stan zdrowia i jakość życia, tym rzadziej mieli oni problemy we wszystkich sferach życia fizycznego, społecznego oraz psychicznego. W ocenie własnej badani również oceniali pracę personelu oddziału, m.in.: fachowość, zyczliwość oraz umiejętność współpracy z pacjentem. Zarówno lekarze, jak i pielęgniarki pracujące na oddziale we wszystkich trzech ocenach otrzymali wysokie noty swej pracy oraz zaangażowania.

Podsumowując, przy ocenie jakości życia pacjentów po odbytych leczeniu na OIOM czuje się pewien niedosyt związany z niewielką możliwością dokładniejszego porównania wyników z innymi ośrodkami, a w szczególności w warunkach polskich. Pomimo licznych doniesień o pomiarze jakości życia u pacjentów po leczeniu w ośrodkach intensywnej terapii, w piśmiennictwie zagranicznym niezwykle trudno jest się odnieść do tych wyników i wyciągnięcie szerszych wniosków jest trudne, gdyż w badaniach tych wykorzystywano różne skale oraz różny był czas, jaki upłynął od opuszczenia oddziału. Ograniczeniem tego badania również był brak wyników pomiaru jakości życia przed pobytem na oddziale, co jest zrozumiałe. Wydaje się, że do oceny miarodajnych wyników efektywności leczenia pacjentów na OIOM należałoby przeprowadzić ujednolicone badania wieloośrodkowe na dużej liczbie pacjentów.

## Wnioski

Bazując na powyższym materiale badań można wysunąć następujące wnioski:

1. Większość pacjentów, którzy przeżyli pobyt na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej swój stan zdrowia, podobnie jak i jakość życia, ocenia na poziomie dobrym.
2. Im wyżej pacjenci oceniali własną jakość życia i poczucie zdrowia, tym rzadziej zgłaszali problemy zarówno w skali funkcjonowania, jak i objawów.
3. Prawie połowa badanych pacjentów przeżyła 24 miesiące od zakończenia leczenia na Oddziale Intensywnej Terapii.
4. Kwestionariusz w polskiej wersji QLQ-C30 (wersja 3,0) w świetle przeprowadzonych badań można uznać za przydatne narzędzie do pomiaru badań u chorych po przebytych leczeniu na OIOM.

## Piśmiennictwo

1. *Grabowska-Gawel A.*: Wybrane zagadnienia z pielęgnacji i leczenia chorych na oddziale intensywnej terapii dla studentów pielęgniarstwa. Wyd. Nauk. Uniw. M. Kopernika, Bydgoszcz 2008.
2. *Szulc R.*: Wybrane problemy deontologiczne w intensywnej terapii dorosłych. *Anest Intens Ter.* 1999, 31, Suppl. 3, 19–25.

3. *Szulc R.*: Intensywna terapia: jej możliwości i granice. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2004, 4, 3, 113–117.
4. *Łoś J., Kamińska-Tymińska S., Janiak A.*: Wybrane elementy opieki i pielęgnacji pacjenta w stanie zagrożenia życia. In: *V Zjazd Polskiego Towarzystwa Pielęgniarek Anestezjologicznych i Intensywnej Opieki, Stare Jabłonki* 2007, 59–64.
5. *Randio Z.*: Spotkania z anestezjologią i intensywną terapią 1959–1999. *Anest Intens Ter.* 1999, 31, 149–154.
6. *Kusza K.*: Co nowego w intensywnej terapii – standardy, protokoły, aspekty prawne prowadzenia uporczywej terapii. *Przew Lek.* 2009, 1, 239–241.
7. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Scoring Manual. EORTC, Brussels 2008.
8. *Schwartz R., Hinz A.*: Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ C-30 in the German population. *Eur J Cancer.* 2001, 37, 1345–1351.
9. *Abelha F., Santos C., Baross H.*: Quality of life before surgical ICU admission. *BMC Surg.* 2007, 7, 23.
10. *Baldwin F.J., Hinge D., Dorset J., Boyd O.F.*: Quality of life and persisting symptoms in intensive care unit survivors: implications for care after discharge. *BMC Rec Notes.* 2009, 2, 160.
11. *Chrobak M.*: O ocenie, jakości życia zależnej od stanu zdrowia. *Probl Pielęg.* 2009, 17 (2), 123–127.
12. *Griffiths J.A., Morgan K., Barber V.S., Young J.D.*: Study protocol: The Intensive Care Outcome Network (ICON) study. *BMC Health Serv Res.* 2008, 8, 132.
13. *Ulvik A., Kvale R., Wentzel-Larsen T., Flaatten H.*: Quality of life 2–7 years after major trauma. *Acta Anesthesiol Scand.* 2008, 52, 195–201.
14. *Wołowicka L., Trojanowska I., Bartkowska-Śniatowska A., Kozierowski T., Podlaszewska J., Lewandowska B.*: Jakość życia chorych po resuscytacji krążeniowo-oddechowej. W: *Jakość życia w naukach medycznych*. Red. L. Wołowicka. Akad. Med. w Poznaniu, Poznań 2001, 202–211.
15. *Cabral C., Teixeira C., Oliveira C., Hass J., Azzolin K.*: Mortality assessment and quality of life two years after discharge from the ICU: preliminary data from a prospective cohort. *Ter Intensiva.* 2009, 21 (1), 18–24.
16. *Cuthbertson B.H., Roughton S., Jenkinson D., MacLennan G., Vale L.*: Quality of life five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care.* 2010, 14, 1, R6.
17. *Wołowicka L., Trojanowska I., Bartkowska-Śniatowska A.*: Jakość życia chorych po urazach wielonarządowych. *Post Pielęg Prom Zdrowia.* 1998, 13, 168–174.
18. *Wołowicka L.*: Przegląd badań nad jakością życia chorych po intensywnej terapii. W: *Jakość życia w naukach medycznych*. Red. L. Wołowicka. Akad. Med. w Poznaniu, Poznań 2001, 193–200.
19. *Wołowicka L., Jaracz K., Wronka K., Bartkowska-Śniatowska A., Malecka J.*: Jakość życia pacjentów po wybranych stanach krytycznych leczonych w intensywnej terapii. *Post Pielęg Prom Zdrowia.* 1997, 11, 104–109.
20. *Wołowicka L., Bartkowska-Śniatowska A., Trojanowska I., Torliński T., Podlaszewska-Kirkor A., Piechocka E.*: Badania własne nad jakością życia chorych leczonych w intensywnej terapii ze szczególnym uwzględnieniem obrazów. In: *Jakość życia w naukach medycznych*. Ed. L. Wołowicka, Akad. Med. w Poznaniu, Poznań 2001, 212–219.
21. *Gaszyński W., Gaszyński T.*: Ocena wyników leczenia na oddziałach intensywnej terapii na podstawie jakości życia pacjentów. *Prz Piśm Chir.* 2006, 74–78.
22. *Granja C., Lopes A., Moreira S., Dias C., Costa-Pereira A., Carneiro A.*: Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Critical Care.* 2005, 9, 2, 96–109.
23. *Kucewicz E., Czech B., Wojarski J., Juszczyk G., Czaban S., Siemiątkowski A.*: Ocena wyników leczenia w oddziałach intensywnej terapii na podstawie jakości życia pacjentów w kilka miesięcy po zakończeniu hospitalizacji – rozważania na podstawie przeglądu piśmiennictwa. *Anest Intens Ter.* 2002, 34, 27–30.
24. *Orwelius L., Nordlund A., Nordlund P., Edell-Gustafsson U., Sjöberg F.*: Prevalence of sleep disturbances and long-term reduced health-related quality of life after critical care: a prospective multicenter cohort study. *Critical Care.* 2008, 12 (4), 97.
25. *Ylipalosaari P., Ala-Kokko T.I., Laurila J., Ohtonen P., Syrjälä H.*: Intensive care unit acquired infection has no impact on long-term survival or quality of life: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007, 11 (2), 35.
26. *Fernandez R.R., Sanchez Cruz J.J., Vazquez Mata G.*: Validation of a quality of life questionnaire for critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1996, 22, 1034–1042.
27. *Filidissis G., Zidianakis V., Tsigou E., Koulenti D., Katostaras T., Economou A. et al.*: Quality of life outcome of critical care survivors eighteen months after discharge from intensive care. *Croat Med J.* 2007, 12, 48 (6), 814–821.
28. *Hofhuis J.G., Spronk P.E., Schrijvers G.J., Rommes J.H., Bakker J.*: The impact of critical illness on perceived health-related quality of life during ICU treatment, hospital stay, and after hospital discharge: a long-term follow-up study. *Chest.* 2008, 133 (2), 377–385.
29. *Wehler M., Geise A., Hadzionerovic D., Aljukic E., Reulbach U., Hahn E.G. et al.*: Health-related quality of life of patients with multiple organ dysfunction: individual changes and comparison with normative population. *Crit Care Med.* 2003, 31 (4), 1094–1101.
30. *De Rooij S., Govers A.C., Korevaar J.C., Giesbers A.W., Levi M., De Jonge E.*: Cognitive, functional, and quality-of-life outcomes of patients aged 80 and older who survived at least 1 year after planned or unplanned surgery or medical intensive care treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2008, 5, 56 (5), 816–822.
31. *Wołowicka L., Jaracz K., Trojanowska I., Bartkowska-Śniatowska A.*: Jakość życia po intensywnej terapii stanów nieprzytomności. *Anest Intens Ter.* 1999, 31, 3, 328.
32. *Girard T.D., Shintani A.K., Jackson J.C., Gordon S.M., Pun B.T., Henderson M.S. et al.*: Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007, 11 (1), R28.
33. *Schelling G.*: Langenzzeitfolgen der Intensivtherapie. *Pflegenintensiv.* 2008, 1, 11–13.

*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.