

3

2024

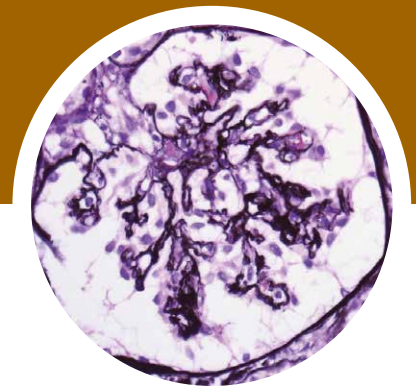
ČESKO-SLOVENSKÁ PATOLOGIE a SOUDNÍ LÉKAŘSTVÍ

ČASOPIS ČESKÉ A SLOVENSKÉ
SPOLEČNOSTI PATOLOGŮ / ROČNÍK 60

ČASOPIS ČESKÉ A SLOVENSKÉ SPOLEČNOSTI SOUDNÍHO LÉKAŘSTVÍ A SOUDNÍ TOXIKOLOGIE / ROČNÍK 69

CZECHO-SLOVAK PATHOLOGY
and FORENSIC MEDICINE

www.CSpatologie.cz



Indexed in MEDLINE, Index Medicus,
EBSCO-MEDLINE Complete,
Chemical Abstracts, Biological Abstracts,
Bibliographia Medica Českoslovaca
Časopis je indexován v Seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik Rady pro výzkum a vývoj ČR

ISSN (Print) 1210-7875, ISSN (On-line) 1805-4498

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

VYDÁNO ZA PODPORY MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY

ČESKO-SLOVENSKÁ PATOLOGIE

Czecho-Slovak Pathology

ROK / Year **2024** – ROČNÍK / Volume **60** – ČÍSLO / Number **3**

ŠÉFREDAKTOR / Editor-in-Chief

Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny
2. LF UK a FN v Motole, Praha

ZÁSTUPCE ŠÉFREDAKTORA / Associate Editor-in-Chief

Doc. MUDr. Marián Švajdler ml., Ph.D.

Šiklův ústav patologie
LF UK, Plzeň

VÝKONNÝ REDAKTOR / Managing Editor

MUDr. Jaromír Háček

Ústav patologie a molekulární medicíny
2. LF UK a FN v Motole, Praha

EDITORI / Associated Editors

MUDr. Magdaléna Daumová, Ph.D.

Šiklův ústav patologie
LF UK, Plzeň

Doc. MUDr. Ondřej Fabián, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a TN, Praha
Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM, Praha

Doc. MUDr. Tomáš Jirásek, Ph.D.

Oddělení patologie, Krajská nemocnice Liberec

Doc. MUDr. Kristýna Němejcová, Ph.D.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

REDAKČNÍ RADA / Editorial Board

Prof. MUDr. A. Böör, CSc.

Ústav patológie LF UPJŠ, Košice

Prof. MUDr. L. Danihel, CSc.

Ústav patológie LF UK, Bratislava

Doc. MUDr. D. Daniš, CSc.

Cytopathos s.r.o., Bratislava

Prof. MUDr. P. Dundr, Ph.D.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. J. Dušková, CSc., F.I.A.C.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. J. Ehrmann, Ph.D.

Ústav patologie a Laboratoř molekulární
patologie LF UP a FN, Olomouc

Prof. MUDr. M. Hermanová, Ph.D.

I. patologicko-anatomický ústav LF MU
a FN u sv. Anny, Brno

Prof. MUDr. R. Kodet, CSc.

Ústav patologie a molekulární medicíny
2. LF UK a FN v Motole, Praha

Doc. MUDr. L. Křen, Ph.D.

Ústav patologie, FN Brno

Prof. MUDr. V. Mandys, CSc.

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV,
Praha

Prof. MUDr. M. Michal

Šiklův ústav patologie LF UK,
Plzeň

Prof. MUDr. L. Plank, CSc.

Ústav patol. anatómie LJF UK a MFN,
Martin

Prof. MUDr. C. Povýšil, DrSc.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN,
Praha

Prof. MUDr. A. Ryška, Ph.D.

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN,
Hradec Králové

Prof. MUDr. A. Skálová, CSc.

Šiklův ústav patologie LF UK,
Plzeň

MUDr. M. Zámečník

Medicyt, s.r.o., Trenčín

International members of the Editorial Board:

Prof. N. V. Adsay, M.D.

Department of Pathology, Emory University School
of Medicine Atlanta, GA, USA.

Prof. M. B. Amin, M.D.

Department of Pathology & Laboratory
Medicine, Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, CA, USA

Prof. Y. Collan, M.D., Dr. Med. Sci, FRCPath.

University of Turku, Department of Pathology
Turku, Finland

Prof. D. Gratzinger, M.D., Ph.D.

Dept. of Pathology, Stanford University
Palo Alto, CA, USA

Prof. A. Matolcsy M.D., Ph.D., D.Sc.

1st Department of Pathology and Experimental
Cancer Research, Semmelweis University,
Faculty of Medicine, Budapest, Hungary

Prof. Dr. med. G. Seitz

Institut für Pathologie, Klinikum Bamberg
Bamberg, Germany

Prof. S. Suster, M.D.

Department of Pathology & Laboratory
Medicine, Medical College of Wisconsin
Milwaukee, WI, USA

Prof. Dr. med. habil. Dr. med. M. Vieth

Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth
Bayreuth, Germany

Prof. H. Vogel, M.D.

Dept. of Pathology, Stanford University
Palo Alto, CA, USA

Česko-slovenská patologie byla založena prof. B. Bednářem v roce 1965. Soudní lékařství se k ní připojilo svým 10. ročníkem jako samostatná příloha. Časopis publikuje původní vědecké práce, kazuistiky, přehledná sdělení a další vzdělávací materiály, zprávy o činnosti odborné společnosti, recenze knih, kapitoly z dějin oboru, dopisy redakci a osobní zprávy. Časopis Česko-slovenská patologie publikuje práce v českém, slovenském a anglickém jazyce.

The journal Česko-slovenská Patologie (Czecho-Slovak Pathology; established in 1965; abbreviation: Cesk Patol) supplemented independently by the journal Soudní Lékařství (Forensic Medicine, abbreviation: Soud Lek) is the official journal of the Czech and Slovak Societies of Pathology and of the Czech and Slovak Societies of Forensic Medicine and Toxicology. It is devoted to the publication of original studies in the field, case reports with novel observations and review articles. The journal publishes articles in English as well as in national languages (Czech, Slovak).

Odborní korespondenti - MONITOR

Prof. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.

Šiklův ústav patologie FN a LF UK, Plzeň

Prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc., F.I.A.C.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Miroslav Důra, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.

AeskuLab Patologie,
Laboratoř Praha

Doc. MUDr. Tomáš Jirásek, Ph.D.

Oddělení patologie, Krajská nemocnice Liberec

MUDr. Kateřina Kamarádová, Ph.D.

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN,
Hradec Králové

Prof. MUDr. Jan Laco, Ph.D.

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN,
Hradec Králové

Prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny
3. LF UK a TN a Ústav patologie 3. LF UK a FNKV

MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.

Oddělení onkologické a experimentální
patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Doc. MUDr. Kristýna Pivovarová, Ph.D.

Šiklův ústav patologie LF UK, Plzeň

MUDr. Boris Rychlý

Alpha medical, s. r. o.
Bratislava

MUDr. Václav Stejskal, Ph.D.

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN,
Hradec Králové

Doc. MUDr. Marián Švajdler ml., Ph.D.

Šiklův ústav patologie LF UK, Plzeň

MUDr. Karel Veselý, Ph.D.

Oddělení onkologické patologie
Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Víta Žampachová

I. patologicko-anatomický ústav
FN u Sv. Anny, Brno

OBSAH

I EDITORIAL	131
I INTERVIEW	132
I MONITOR aneb nemělo by vám uniknout, že... ..	134

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY – *Vaskulární patologie*

I Změníme pohled na příčiny rozvoje arteriální hypertenze? <i>Honsová E., Snížková O., Krátká K.</i>	139
I Co potřebuje patolog vědět o poruchách komplementového systému <i>Honsová E.</i>	144
I ANCA-asociované vaskulitidy pohledem klinika <i>Hrušková Z., Tesař V.</i>	150

PŮVODNÍ PRÁCE

I Dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor ileálního pouče u pacienta s ulcerózní kolitidou a primární sklerozující cholangitidou: popis případu a přehled literatury <i>Fabián O., Heribanová A., Drastich P., Voska L.</i>	155
---	-----

CONTENTS

I EDITORIAL	131
I INTERVIEW	132
I MONITOR	134

REVIEW ARTICLES – *Vascular pathology*

I Will we change our view of the causes of the arterial hypertension development? <i>Honsová E., Snížková O., Krátká K.</i>	139
I What a pathologist needs to know about disorders of the complement system <i>Honsová E.</i>	144
I ANCA-associated vasculitis from a clinical perspective <i>Hrušková Z., Tesař V.</i>	150

ORIGINAL ARTICLES

I Well-differentiated neuroendocrine tumor of the ileal pouch in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: report of a case and review of the literature <i>Fabián O., Heribanová A., Drastich P., Voska L.</i>	155
---	-----

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2024
ČESKO-SLOVENSKÁ PATOLOGIE a SOUDNÍ LÉKAŘSTVÍ
Registrační značka MK ČR E4905. ISSN 1210-7875.

VYDÁNO ZA PODPORY MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně ve spolupráci s Českou patologií, o.s. **DTP studio:** Tiskárna Prager – LD s.r.o. **Vychází:** 4krát ročně. **Předplatné:** roční 544,00 Kč (SR – 20,80 €), jednotlivé číslo 136,00 Kč (SR – 5,20 €). **Informace o předplatném:** NTS ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805, 602 377 675, e-mail: nto@cls.cz a www.CSpatologie.cz. **Inzerce:** Česká patologie o.s., tel.: 602 377 675, e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz. **Tiskne:** Tiskárna Prager – LD s.r.o. **Rozšiřuje** v ČR: Nakladatelství Olympia Praha; v SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., e-mail: objednavky@ipredplatne.sk; do zahraničí (mimo SR): MyrisTrade s.r.o., e-mail: myris@myris.cz. **Vydavatel získává otěštěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití.** Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Vaskulární patologie

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

jako obvykle se můžete těšit na řadu zajímavých příspěvků. Začneme rozhovorem s emeritní primářkou patologie MUDr. Ivanou Vítkovou, která se více než padesát let věnuje patologii, z toho přes třicet let v roli primářky.

V přehledových článcích se v tomto vydání věnujeme tématu cévní patologie. Zpracování tematiky se laskavě ujala docentka Eva Honsová.

V prvním přehledovém článku se podíváme na arteriální hypertenzi novým pohledem. Další článek je zaměřený poruchy komplementového systému a v posledním z přehledových článků nahlédneme z klinické perspektivy na problematiku ANCA-asociovaných vaskulitid.

Následuje zajímavá původní práce od docenta Ondřeje Fabiána.

Přeji příjemné čtení

Kristýna Němejcová



Výbor Společnosti českých patologů ČLS JEP udělil

HLAVOVU CENU ZA ROK 2023

za nejlepší původní práci z oboru patologie

prof. MUDr. Pavlu Dundrovi, Ph.D.

za publikaci:

Primary Mucinous Tumors of the Ovary: An Interobserver Reproducibility and Detailed Molecular Study Reveals Significant Overlap Between Diagnostic Categories.

Mod Pathol 2023; 36(1): 100040.

Výbor Společnosti českých patologů ČLS JEP udělil

LAMBLOVU CENU ZA ROK 2023

za nejlepší původní práci z oboru patologie

publikovanou členem Společnosti českých patologů ČLS JEP ve věku do 35 let

MUDr. Martině Bradové (Baněčkové), Ph.D.

za publikaci:

Salivary gland secretory carcinoma: Clinicopathologic and genetic characteristics of 215 cases and proposal for a grading system.

Am J Surg Pathol 2023; 47: 661–677.

Celoživotně od histologie po patologii



MUDr. Ivana Vítková, MBA, je absolventka Fakulty všeobecného lékařství v Praze. Po ukončení studia v r. 1972 nastoupila jako sekundární lékař na II. patologicko-anatomický ústav Fakultní nemocnice 2 v Praze. V roce 1977 složila atestaci 1. stupně v oboru Patologická anatomie a od r. 1987 atestaci 2. stupně. Od r. 1991 byla jmenována primářkou tohoto pracoviště, tuto funkci vykonávala až do r. 2022. Krátce po nástupu byla současně zaměstnána i na 1. lékařské fakultě jako odborný asistent a vyučovala studenty stomatologického a později i magisterského oboru. Od nástupu se věnovala nekroptické a později i bioptické činnosti. Po období vyšetřování všeobecné bioptické praxe se intenzivněji zaměřila na gastroenterologickou problematiku zejména střevní záněty. Po několikaleté spolupráci s Gastroenterologickým centrem ISCARE, a.s. opakovaně přednášela na školících akcích pořádaných tímto pracovištěm. Spolupracuje také s 2. interní klinikou kardiologie a angiologie VFN při vyšetřování endomyokardiálních biopsií, jejichž výsledky byly kliniky publikovány v řadě zahraničních kardiologických časopisech.

Kdo nebo také co tě přivedlo k oboru patologie. Rozhodovala ses mezi patologií nebo jsi zvažovala i jiné obory? Pokud ano, co tě nakonec přimělo k rozhodnutí stát se patologem.

Stejně jako mnoho jiných budoucích lékařů jsem chtěla studovat medicínu proto, abych mohla léčit nemocné. Ale při cvičeních z histologie mě nadchlo mikroskopování do té míry, že jsem hned po zkoušce byla do Ústavu histologie přijata jako demonstrant a až do konce studia jsem se věnovala praktické výuce studentů. V té době pracoval na ústavu doc. MUDr. Zdeněk Rychter, CSc., kterému jsem byla přidělena ke konzultacím. Pod jeho vedením jsem získala cenné poznatky o histologické laboratorní práci a naučila se samostatně dělat do sbírky mediků histologické preparáty. Ke konci studia jsem neměla vyhraněný zájem o klinický obor a byl to právě doc. Rychter, který mě na patologii nasměroval. Vzhledem k tomu, že mě při studiu zajímala také anatomie včetně provádění pitev, i když v té době jen anatomických, a měla jsem znalosti z histologie, byla to po mě opravdu vhodná volba.

Můžeš nám přiblížit tvůj názor, co tebe osobně na patologii nejvíce oslovuje a co může dělat tento obor zajímavý a přitažlivý, že se může stát celoživotní volbou?

Prožila jsem na pracovišti patologie přes 50 let, a i když to není vůbec ojedinělé, tak to je jistě tím, že je pro mě patologie stále přitažlivá a ráda se jí věnuji. Je to obsáhlý velice komplexní obor, úzce spjatý s patofyziologií, který se nedá se naučit jen podle knih a je nezbytná i vizuální paměť. Začínala jsem pracovat v pitevně a následně mikroskopické vyšetření, vyhodnocení pitevního nálezu a konfrontace s výsledky klinických vyšetřovacích metod mě vždycky velmi zajímaly. Se zavedením nových léčebných metod jsme postupně nacházeli i nové, často komplikované pitevní nálezy, a tak se pro mě nekropsie nikdy nestala jen nutnou rutinou. V posledních letech s novým Zákonem o zdravotních službách a Občanským zákoníkem došlo k výraznému omezení propitvanosti, přestože stále platí „mortui vivos docent“. Bioptická praxe byla v mých začátcích mnohem jednodušší, nežli je pro mladé kolegy nyní, prováděla se většinou z excízií, resekátů nebo amputátů, endoskopické metody se postupně rozvíjely a teprve pak rychle přibývalo odběrů tkání ve stále menších vzorcích. Rozmanitost práce přineslo patologovi zavedení imunohistochemických a molekulárně genetikých vyšetřovacích metod s novými diagnostickými možnostmi především v bioptickém, někdy i autoptickém provozu. Také se výrazně změnila náplň klinicko-patologických seminářů, ve kterých byly původně diskutovány jen neshody s klinicky uvedenými chorobami a rozdílným pitevním nálezem, později i zajímavé

bioptické případy. V současné době jsou v řadě medicínských oborů realizovány multidisciplinární semináře a tumour boardy s nezbytnou účastí patologů. Tyto změny přechodu od seminárních prezentací pitev k pravidelné a intenzivnější komunikaci patologů s kliniky jsou zřejmě i důvodem zvýšení zájmu mladých lékařů o současnou moderní patologii.

Tvůj profesní život je spjatý s 2. patologicko-anatomickým ústavem 1. LF UK a VFN, kde jsi se jako mladá lékařka stala primářkou, což v té době nebylo obvyklé. Mohla by ses s námi podělit o nějaké momenty nebo vzpomínky, které se ti vybavují z doby tvého působení jako primářky?

Při nástupu do této funkce jsem s ní neměla vůbec žádné praktické zkušenosti, a přestože jsem měla velkou oporu i důvěru přednosty prof. Povýšila, začátky opravdu nebyly úplně lehké. Není snadné den ze dne přidělovat pracovní úkoly zejména kolegům zkušenějším nebo o více let starším. Ale toto byly v mé práci jen osobní problémy. Brzy nastaly zcela nové úkoly pro vedoucího pracovníka zdravotnického provozu, vyplývající ze zavedení systému zdravotních pojišťoven s nutností zajistit na pracovišti správné vykazování zdravotních výkonů, na kterém participují kromě lékařů i laborantky a pracovníci provozní kanceláře, nebo akreditace pracoviště a množství dokumentace s ní spojené, i zavádění nového personálního systému v rámci nemocnice.

Můžeš uvést některého kolegu/kolegyni patologa, který tě oslovil nebo ovlivnil profesně nebo i jakkoliv jinak – lidsky, morálně, motivačně – ať už jde o někoho z dávné minulosti či současníka?

Po přijetí do Ústavu patologie byl mým prvním učitelem a konzultantem doc. Zdeněk Záhoř, Dr.Sc., výborný odborník a skvělý člověk, který se velmi zasloužil o můj vztah k oboru. Věnoval se nejdříve mé praxi nekroptické a jsem mu vděčná i za úvod do zpracování a vyšetřování biopsií, kdy velmi dbal na přesnost a odpovědnost k této práci. Po jeho odchodu do důchodu se mého vývoje v patologa specialistu ujal prof. Ctibor Povýšil, Dr.Sc., pod jehož vedením jsem udělala 2. atestaci. Jeho vynikající znalosti a paměť byly a stále jsou nejen pro mě velkým přínosem. Ráda jsem s ním hodně let spolupracovala i jako primářka nejdříve na 2. patologicko-anatomickém ústavu a když v r. 2000 došlo ke sloučení s I. patologicko-anatomickým ústavem do společného pracoviště nynějšího Ústavu patologie 1. LF UK a VFN Praha, účastnila jsem se s ním reorganizace prostor v Hlavově ústavu a byla pověřena vedením nekroptického a organizačně i bioptického provozu stejně, jako do nedávné doby pod skvělým vedením pracoviště současným přednostou prof. Pavlem Dundrem, Ph.D.

Když jsi začínala jako mladá patoložka, jednalo se o obor převážně mužský nebo byl poměr mužů a žen vyrovnaný, popřípadě převážně ženský?

Když jsem v 70. letech nastupovala na patologii, převažovalo 2 × více mužů. V současné době je tento poměr téměř obrácený, i když tato převaha žen mírně kolísá v závislosti na jejich mateřských povinnostech.

Jakou vážnost má podle tebe patologie mezi ostatními lékařskými obory? A naopak, jak se díváš na popularizaci oboru u laické veřejnosti, kde patrně stále převládá pohled na patologa jako na vždy divného člověka, který na pitevně svačí..., zatímco převažující oblast práce je laické veřejnosti neznámá. Má se dělat pro PR oboru více nebo jde o výsostně odbornou činnost, kterou není třeba popularizovat?

Myslím, že vztah kliniků k našemu oboru je zásadně pozitivní a zesměšňování oboru ve stylu „patolog už nemá co zkazit“ je určitě minulostí. Uvědomují si důležitost naší práce pro diagnostiku chorob, která je pro léčbu jejich pacientů stěžejní. Pro velkou

část laické veřejnosti je stále překvapující informace, že patolog nepracuje jen se zemřelými. Proto popularizace našeho oboru je určitě namístě, i když již byla ve sdělovacích prostředcích opakovaně prezentována.

Jak trávíš volný čas a co tě udržujete v tak dobré psychické a fyzické kondici? Preferuješ duševní aktivity nebo přírodu nebo obojí nebo jen tak lenošíš?

Patologie je převážně pasivní, sedavé zaměstnání u mikroskopu a monitoru počítače, a přitom psychicky náročné. Vnímám tedy potřebu si ve volných chvílích vyvětrat hlavu a duši a tělo si protáhnout fyzickou aktivitou. Od mládí jsem ráda sportovala a při zaměstnání jsem řadu let trávila volný čas v lese na závodech v orientačním běhu, v současnosti se každý víkend věnuji fyzické práci na chalupě. Už jako dítě jsem se snažila vařit, a tak i tato činnost je pro mě příjemným osvěžením, při kterém ráda poslouchám hudbu.

-kn-

■ HEMATOPATOLOGIE

... u lymfomů léčených brentuximab vedotinem může dojít k redukci či ztrátě exprese antigenu CD30

Poterapeutická ztráta exprese specifického povrchového markeru je známá především u B-buněčných lymfomů léčených monoklonálními protilátkami proti CD20 (např. rituximab) nebo terapeutickými T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T lymfocyty) cíleným proti CD19. V případě CD20 kolísá výskyt ztráty povrchové exprese mezi 8-60% relabovaných nebo opakovaně léčených případů.

Pro terapii vybraných CD30-positivních lymfomů je v současné době k dispozici specifický konjugát monoklonální anti-CD30 protilátky s cytostatikem, brentuximab vedotin (BV). Léčebné využití se týká především pacientů s anaplastickým velkobuněčným T-lymfomem (ALCL), klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL) a CD30-positivními T-buněčnými lymfomy v nodální i extranodální lokalizaci.

Ztráta nebo redukce exprese CD30 u pacientů s lymfomy léčenými pomocí brentuximab vedotinu je popisována převážně ve formě kazuistických sdělení. Dvě nedávné studie pak v sériích pacientů s relapsy či progresí onemocnění popisují změny jak v intenzitě exprese CD30, tak v procentu nádorových buněk, které antigen CD30 po terapii BV exprimují.

První studie se zaměřila na pacienty s CD30-positivními kožními lymfomy, kteří byli léčeni BV a zároveň u nich došlo k relapsu nebo perzistenci či progresi onemocnění. V sérii byly zahrnuty případy mycosis fungoides včetně velkobuněčné transformace (6 pacientů), ALCL (2 pacienti) a blíže nezařazený kožní T-buněčný lymfom (1 pacient). U 7 z 9 vyšetřovaných pacientů byla prokázána redukce exprese CD30 v podobě snížení procenta pozitivních nádorových buněk až o 95 %. Časový odstup od zahájení terapie BV a rebiopsií se pohyboval mezi 5-25 měsíci. Počet cyklů brentuximabu vedotinu se pohyboval od 3 do 23 a v dané skupině pacientů neměl na redukci exprese CD30 jednoznačný vliv.

Ve druhé studii se autoři zaměřili na pacienty s relabovaným nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (12 pacientů) a anaplastickým velkobuněčným lymfomem (9 pacientů). Změna v charakteru exprese CD30 byla pozorována pouze u pacientů s ALCL, a to ve 4 případech (44 %). Odstup mezi terapií BV a rebiopsií se pohyboval mezi 4,5 – 38 měsíci. Kompletní ztráta exprese byla popsána pouze u jednoho pacienta, ostatní tři případy vykazovaly redukci exprese CD30 pod 20 % nádorových buněk. U všech 4 případů se jednalo o pacienty, kteří podstoupili více cyklů terapie s vyšší kumulativní dávkou BV. Dále se zdá, že potenciální souvislost má také extranodální lokalizace lymfomu a mužské pohlaví. Všichni pacienti s redukcí exprese CD30 také vykazovali nižší intenzitu exprese již v primárním diagnostickém vzorku. Typ ALCL (ALK-positivní, ALK-negativní či primárně kožní) naopak na změnu exprese CD30 vliv neměl.

Mechanismus ztráty antigenu CD20 při léčbě rituximabem byl objasněn teprve nedávno. Většina CD20 je odstraňována Fc gama receptor exprimujícími monocyty a makrofágy v rámci tzv. trogocytózy neboli oříznutí antigenu (shaving). Dále se

předpokládá, že ztráta CD20 je také zčásti způsobena internalizací B-buněčného receptoru. Ke ztrátě CD30 po léčbě BV může docházet patrně podobným mechanismem. Nicméně se zdá, že fenomén ztráty exprese CD30 není tak častý a zodpovědné tedy mohou být i alternativní, dosud neobjasněné, mechanismy.

Povědomí o fenoménu ztráty či redukce exprese antigenu CD30 po léčbě brentuximab vedotinem je důležité především v rámci diagnostiky recidivujícího nebo reziduálního onemocnění k prevenci záměny za jiné, sekundární, onemocnění. Otázkou je také metoda detekce exprese CD30 a typ použitého klonu pro imunohistochemickou detekci. Klinický význam úbytku exprese CD30 není zatím zcela jasný, nicméně minimálně u dosud publikovaných pacientů s kompletní ztrátou exprese byla opakovaná terapie BV neúčinná.

Zdroje:

1. Goyal A et al. Variable loss of CD30 expression by immunohistochemistry in recurrent cutaneous CD30+ lymphoid neoplasms treated with brentuximab vedotin. *J Cutan Pathol* 2019; 46(11): 823-829.
2. Kaimi Y et al. Loss of or decrease in CD30 expression in four patients with anaplastic large cell lymphoma after brentuximab vedotin-containing therapy. *Virchows Arch* 2024; 484(3): 465-473.

-K. Kamarádová-

... GLI1 může být koamplifikován společně s geny DDIT3, CDK4, MDM2 a STAT6

Recentně popsané mezenchymální nádory s *GLI1* alteracemi, zahrnující fúze a/nebo amplifikace, mají obvykle epiteloidní morfolonii a spektrum imunohistochemických náleží, typicky s pozitivitou S100 a CD56, a s možnou reaktivitou CDK4, mdm2, cyklin D1 a STAT6 u *GLI1*-amplifikovaných případů. Byly popsány v různých anatomických lokalizacích a všechny tyto rysy komplikují jejich rozpoznání. Ve snaze otestovat nově dostupné protilátky *GLI1* autoři sestavili soubor 11 geneticky potvrzených nádorů a celkem 356 převážně molekulárně potvrzených potencionalních imitátorů, zahrnující Ewingovy sarkomy, liposarkomy, glomangiomy a intimální sarkomy. Na této sestavě provedli imunohistochemii s *GLI1* a p16, přičemž práh positivity pro *GLI1* byl stanoven na 5 % nádorových buněk s jaderným a/ nebo cytoplazmatickým zbarvením a p16 bylo považováno za pozitivní, pokud bylo zbarveno více než 50 % nádorových buněk. Všechny testované *GLI1*-alterované nádory vykazovaly *GLI1* pozitivitu, přičemž nádory s amplifikací byly převážně jaderně pozitivní a nádory s fúzemi byly spíše s cytoplazmatickou reaktivitou. Rovněž 3 intimální sarkomy, 3 z 285 Ewingových sarkomů, a 24 liposarkomů z 32, převážně dobře diferencovaných a dediferencovaných, bylo *GLI1* pozitivní. Všechny *GLI1* amplifikované tumory koexprimovaly difúzně p16; nicméně pouze 1 nádor ve skupině s *GLI1* fúzí byl ložiskově p16 pozitivní. Koexprese *GLI1* a p16 byla rovněž pozorována u všech intimálních sarkomů, 24 liposarkomů a jednoho Ewingova sarkomu. Samotná *GLI1* imunohistochemie tak měla senzitivitu 92 % a specifitu 91 %; přidání p16 zvýšilo senzitivitu na 100 % a specifitu na 93 % pro *GLI1* amplifikované nádory.

Autoři uzavírají, že imunohistochemie může úspěšně pomoci rozpoznat nádory s alteracemi GLI1, a doplnění p16 může dále pomoci identifikovat neoplázie s GLI1 amplifikací.

Zdroj:

Machado I et al. The value of GLI1 and p16 immunohistochemistry in the premolecular screening for GLI1-altered mesenchymal neoplasms. *Virchows Arch* 2024; 484: 765-775.

- K. Veselý -

■ PATOLOGIE GIT

... "epithelial misplacement" v Peutz-Jeghersových polypech lze od invazivního adenokarcinomu odlišit banálním imunohistochemickým vyšetřením

Mezi nejdůležitější problémy v histopatologické diagnostice Peutz-Jeghersových polypů (PJP), ať sporadických nebo syndromických, patří rozlišení mezi pouhým tzv. "epithelial misplacementem, EM", tedy přítomností epitelových struktur v hlubších vrstvách stěny, který je běžným doprovodným znakem PJP lokalizovaných v tenkém střevě, a dobře diferencovaným invazivním adenokarcinomem. Dokonce se soudí, že dříve udávaná relativně vysoká incidence adenokarcinomu tenkého střeva vznikajícího v souvislosti s PJP ve skutečnosti představuje chybnou diagnózu EM. „Klidný“ EM pravděpodobně výrazněji diferenciatně diagnostické dilema nepředstavuje, ale v asociaci s reaktivními atypii, které jsou často jeho součástí se společným původem v působení mechanických sil, může vést k nejistotě při hodnocení léze v základním barvení a k upínání naděje na zázračné imunohistochemické vyšetření.

V minulosti již bylo prokázáno, že markery buněčné proliferace nebo adheze mohou rozlišit mezi EM a adenokarcinomem, ale spolehlivě pouze v těch případech, které jsou rozlišitelné i v konvenčním barvení, což není mnoho platné. Nicméně autoři citované studie upozorňují, že v předchozích publikacích byla hodnocena pouze přítomnost/absence daného markeru, a ve své práci se proto navíc zaměřili na prostorovou distribuci analyzovaných markerů, jmenovitě Ki-67 a synaptofyzinu, v benigních žlázkách EM a ve žlázkách adenokarcinomu. Dle očekávání byla v benigní EM zachována polarita krypt, tedy jak proliferační aktivita, tak přítomnost synaptofyzin-pozitivních neuroendokrinních buněk byla omezena na jejich bazální část, zatímco v adenokarcinomu dochází k alteracím tohoto charakteristického patternu (proliferativní aktivita bývá nejen výrazně vyšší, ale distribuce Ki-67 bývá navíc difúzní nebo nepravidelně distribuovaná; neuroendokrinní buňky pak v adenokarcinomech většinou nebývají vůbec, jsou-li přítomny, postrádá jejich distribuce výše uvedenou charakteristickou topickou organizací).

Vzhledem k potenciálně závažným důsledkům chybného rozhodnutí v rámci diferenciatní diagnózy mezi EM a adenokarcinomem je užitečnost předložené metody zjevná, bohužel ale nelze ignorovat fakt, že studie je založena pouze na 4 případech.

Zdroj:

Shepherd et al. Epithelial misplacement in Peutz-Jeghers polyps—the efficacy of the distribution of immunohistochemical markers in its diagnosis. *Histopathology* 2024; 85(4): 686-689.

- O. Daum -

■ KARDIOPATOLOGIE

... rozmanitost cystického tumoru atrioventrikulárního uzlu.

Cystický tumor atrioventrikulárního uzlu je vzácná pravděpodobně vrozená léze, u které se předpokládá, že vzniká jako endodermální pozůstatek chybné migrace embryonálních tkání. Tumor je diagnostikován ve většině případů až během pitvy, klinicky se manifestuje jako palpitace, AV blok nebo jako náhlá srdeční smrt.

Japonští autoři sesbírali pět pitevnických případů tohoto nádoru a popisují jejich klinické a morfologické charakteristiky. Věk zemřelých byl od 28 do 68 let, tři byli muži. Z klinického hlediska autoři zdůrazňují, že synkopální ataky způsobené tumorem mohou být chybně diagnostikovány jako epileptické záchvaty. Makroskopicky nemusí být tumor patrný, někdy se projeví jako zduření v oblasti AV uzlu. Pravděpodobně neexistuje korelace mezi velikostí tumoru a výskytem arytmií. Vlastní tumor se může vyskytovat přímo v AV uzlu, jeho blízkosti nebo zasahovat i do komorového septa. Je tvořen cystami, vývody nebo solidními hnízdami obklopenými vazivovou tkání. V jednom případě byl tumor tvořen pouze jednou objemnou cystou. Buňky jsou epitelální, cylindrického, přechodního nebo dlaždicového vzhledu, a jsou pozitivní v imunohistochemickém průkazu cytotokeratinu.

Kdy pomýšlet na cystický tumor atrioventrikulárního uzlu? Především u pacientů u náhlé srdeční smrti s lehkou nebo žádnou koronární aterosklerózou či jinými nálezy, které by vysvětlily náhlé úmrtí. Následovat by mělo morfologické vyšetření převodního systému, v případě AV uzlu je potřeba vyšetřit oblast od ústí koronárního sinu až po membranózní septum u septálního sípu trikuspidální chlopně, a to jeho síňovou i komorovou část.

Zdroj:

Muramatsu et al. Variations in subtle cystic tumors of the atrioventricular node: Five autopsy cases. *Cardiovasc Pathol* 2024; 69: 107607.

-V. Stejskal-

■ PATOLOGIE CNS

... imunodetekce p16 může posloužit jako screeningový nástroj homozygotní delece genu *CDKN2A* v nádorech CNS

WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému z roku 2021 zdůrazňuje význam detekce molekulárního profilu těchto nádorů pro dosažení integrované diagnózy. Homozygotní delece inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2a (*CDKN2A*) je spojená s nepříznivou prognózou u IDH-mutovaných gliomů, supratentoriálních ependymomů, meningiomů a MPNST.

V lednovém čísle AJSP skupina autorů z německých pracovišť a z Brazílie představila práci, ve které zkoumala význam IHC detekce proteinu p16 jako rychlého a cenově dostupného screeningového nástroje, který by identifikoval případy, podezřelé z homozygotní delece genu *CDKN2A* na souboru 30 pleomorfních xanthoastrocytomů, 32 IDH-wt high-grade gliomů, 40 supratentoriálních ependymomů s genovou fúzí *ZFTA-RELA*, 21 IDH-mutovaných astrocytomů a 24 meningiomů; copy number alterace genu *CDKN2A* byly stanoveny v tomto souboru molekulárně genetickými metodami. Imunohistochemie p16 prokázala

v souboru vysokou pozitivní prediktivní hodnotu (rozsah 90 % až 100 %) a celkově nízkou negativní prediktivní hodnotu (rozsah 22 % až 93 %) pro homozygotní delecí *CDKN2A* (přeloženo do běžné řeči: negativní výsledek barvení ukazuje s vysokou mírou pravděpodobnosti na následné molekulární potvrzení delece).

V situacích, kdy je molekulární testování omezeno z cenových či časových důvodů, může imunohistochemie p16 posloužit jako užitečný nástroj pro rychlou identifikaci případů, které by měly být podrobeny dalšímu molekulárnímu testování delecí *CDKN2A*. Pokud se zvědavý čtenář chce zeptat, jak je to s *CDKN2B*, tak toto článek moc neřeší; autor monitoru se zatím nechystá výše popisovanou novinku IHC detekce p16 u nádorů CNS ve svém provozu zavádět.

Zdroj:

Zschemack V. et al. p16 Immunohistochemistry as a Screening Tool for Homozygous *CDKN2A* Deletions in CNS Tumors. *AJSP* 2024; 48: 46-53.

- T. Jirásek -

■ CYTODIAGNOSTIKA

... procesy strojového učení a umělé inteligence začínají být včleňovány do hodnocení výpotků.

Standardizované hodnocení výpotků pomocí mezinárodního systému TIS¹ použili tvůrci systému prezentovaného jakožto první veřejně dostupný nástroj pro automatizované hodnocení výpotků².

Autoři vytvořili databázi 3731 obrazů objektivem 40x v grafickém formátu png, který vyhodnotili jako optimální z hlediska komprese a velikosti souborů v databázi. Předcházela kontrola preanalytické fáze. Použity byly preparáty výpotků pleurálních, peritoneálních a perikardiálních barvené výlučně polychromem a ne starší 7 měsíců. Obrazy byly řazeny do kategorií TIS I-IV (vynechány nedagnostické, použity NFM – negativní z hlediska malignity, AUS – atypie nejistého významu – SFM – suspektní z malignity a pozitivní ve smyslu maligního nálezu). Od jednoho pacienta (jejich celkový počet neuveden) byly zpravidla nasnímány obrazy do více kategorií. Zařazeni byli pouze pacienti, jejichž nález měl ověření buď bioptické, nebo průběhem onemocnění.

Pro extrakci diagnostických znaků byl použit model VGG16 stažený z Keras Application Programming Interface a trénovaný na databázi Image Net. Celkově extrahováno téměř 15 milionů znaků. Ty byly použity pro nácvič systému metodou náhodného lesa (metoda v oblasti strojového učení, která kombinuje několik rozhodovacích stromů). Data byla náhodně rozdělena na pětiny, čtyři nácvikové, pátá pětina byla použita jako testovací. Po padesáti cyklech pro každou část byly ještě experimenty opakovány testováním proti kategorii negativní (NFM).

Přesnost klasifikace v kategorii maligní dosáhla 83 %, celková pro všechny kategorie byla 74 %.

Ze 172 malignit byla jedna chybně označena jako benigní, 24 vzorků bylo v kategorii suspektních, 4 v kategorii AUS.

Ze 168 vzorků SFM bylo 21 zařazeno mezi maligní, 28 v kategorii AUS, 14 bylo vyhodnoceno jako NFM.

Největší rozptýl byl (nepřekvapivě) v kategorii AUS. Ze 170 vzorků bylo 5 vyhodnoceno jako maligní, 51 jako negativní, 29 bylo suspektních.

V závěru této studie jsou zveřejněny přístupy k databázi umístěné na ResearchGate a výzva případným zájemcům o testování,

aby si vyžádali excelovskou tabulku a přístupový kód od korespondujícího – zde prvního autora.

Zdroje:

1. Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F. The International System for Serous Fluid Cytopathology. Berlin, Heidelberg, Germany: Springer; 2020, 301 s.
2. Abd-Almoniem E, Abd-alsabour N, Elsheikh S, Mostafa RR, Elesawy YF: A Novel Validated Real-World Dataset for the Diagnosis of Multiclass Serous Effusion Cytology according to the International System and Ground-Truth Validation Data. *Acta Cytol* 2024; 68: 160-70.

- J. Dušková -

■ HEPATOPATOLOGIE

... dosud nelze bezpečně a jednoznačně odlišit autoimunitní hepatitidu (AIH) od polékové hepatitidy s rysy AIH

Polékové jaterní léze (drug-induced liver injury, DILI) dokážou napodobit téměř jakékoliv jiné poškození jater, stále častěji se v této skupině objevuje fenotyp polékové hepatitidy s rysy AIH (drug-induced autoimmune-like hepatitis, DI-ALH), podle řady studií s velmi podobnými klinickými, biochemickými, imunologickými i histopatologickými změnami. Kromě více než 40 známých léků (včetně mnohých statinů, diklofenaku, methyldopy, četných imunologik, mj. infliximabu nebo checkpoint inhibitorů) mohou být s takovouto lézí asociovány rovněž některé bylinné přípravky (khát, možná i kurkuma) nebo vakcíny (zdokumentované případy DI-ALH i po vakcinaci proti SARS-CoV-2). Situaci navíc komplikuje fakt, že některé léky nebo vakcíny mohou působit také jako spouštěcí faktor klasické AIH.

Jako DI-ALH je označována jaterní léze s laboratorními a/ nebo histopatologickými známkami autoimunitního procesu, vysokými hladinami IgG, pozitivitou autoprotilátek jinak často prokazovaných u AIH (antinukleární ANA, proti hladkému svalu ASMA, proti mikrosomům jater a ledvin typu 1 Anti-LKM-1), která se většinou manifestuje do 3 měsíců po expozici dané látky jako akutní hepatocelulární poškození, vzácně s cholestatickými rysy. Po vysazení léku se až na výjimky jaterní léze upraví do 6 měsíců spontánně, nebo při krátkodobém podávání kortikoidů, na rozdíl od nutnosti dlouhodobé imunosupresivní terapie AIH. Pouze vzácně dochází u DI-ALH k progresi v akutní jaterní selhání, nebo v signifikantní chronické poškození.

Jaterní biopsie má význam pro potvrzení přítomnosti morfologických rysů podobných AIH, stupně poškození, a vyloučení jiných možných diagnóz (např. steatohepatitidy). Je nutno popsat následující patologické změny: pattern léze (portálně, nebo lobulárně centrovaná hepatitida – obraz chronické, nebo spíše akutní hepatitidy), stupeň nekroinflatorních změn, zvláště interface aktivity, grade fibrózy, rozsah plazmocytární komponenty reaktivní celulizace včetně případné agregace plazmocytů, zachycení dalších důležitých změn (hepatocytární rozety, známky cholestázy, přítomnost eozinofilů, vaskulární léze, aj.). S výjimkou pokročilého stupně jaterní léze / cirhózy, dokumentované pouze u AIH, nikoliv u „čisté“ DI-ALH, však zatím nebyly potvrzeny žádné jiné spolehlivé diferencially diagnostické histopatologické změny obou lézí.

S tímto tvrzením panelu expertů Evropské asociace pro studium jater EASL polemizuje druhé referované sdělení několika severoamerických autorů, kteří na svém souboru 15 pacientů s klinicky potvrzenou DI-ALH, nebo klasickou AIH zachytili sta-

tisticky významně častější střední až těžkou interface aktivitu (většina portálních polí s interface aktivitou < 50 % obvodu, resp. většina portálních polí s interface aktivitou > 50 % obvodu) a výrazně častější plazmocyty u AIH. Stupeň fibrózy (vzhledem k možnému počátečnímu stadiu AIH, nebo konkomitantní chronické jaterní chorobě u DI-ALH), přítomnost eozinofilů nebo centrální perivenózní inflamatorní léze naopak nevykazovaly signifikantní rozdíly.

Třetí zmíněné sdělení je dosti zamítavou odpovědí na druhý článek, poukazující na absenci spolehlivých diskriminačních histopatologických rysů mezi AIH a DI-ALH v dřívější větší studii Mayo Clinic a zdůrazňující pravděpodobnou heterogenitu DI-ALH s možností odlišných morfologických změn u různých vyvolávajících léků.

V praxi nám tedy jednotlivé mikroskopické změny k odlišení DI-ALH od AIH zatím nejspíše nepomohou, otázkou zůstává možné budoucí zapojení metod molekulární patologie.

Zdroje:

1. Andrade RJ, Aithal GP, de Boer YS et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. *Journal of Hepatology* 2023; 79: 853-866.
2. Alkashash A, Zhang X, Vuppalanchi R, Saxena R et al. Distinction of autoimmune hepatitis from drug-induced autoimmune-like hepatitis: the answer lies at the interface. *Journal of Hepatology* 2024; 81: e45-e47.
3. Björnsson ES, Lucena MI, Andrade RJ Reply to: „Distinction of autoimmune hepatitis from drug-induced autoimmune-like hepatitis: the answer lies at the interface“. *Journal of Hepatology* 2024; 81: e48.

-V. Žampachová-

■ DERMATOPATOLOGIE

... histopatologický obraz kožních změn u dermatomyozitidy koreluje s některými typy asociovaných autoprotilátek

Dermatomyozitida je poměrně vzácné autoimunitní onemocnění s postižením kůže, kosterních svalů a případně též plicního parenchymu. Ve značné části případů je paraneoplastickým projevem. Klinicky se projevuje především heliotropním erytémem obličeje, periorbitálními otoky a Gottronovými papulami na dorsech rukou. Sérologicky je prokazována řada autoprotilátek (např. anti-MDA-5, anti-Mi-2, anti-TIF1-gamma a další).

Histopatologicky je dermatomyozitida charakterizována nespecifickými změnami v oblasti epidermis a horního koría. Přítomna je atrofie epidermis, nekrotické keratinocyty, vakuolizace v oblasti bazální membrány a její případné ztlustění. V horním koriu bývá přítomen zánětlivý lymfocytární infiltrát a inkontinence pigmentu. Intersticiálně je v koriu prokazována přítomnost mucinu. V mnoha znacích tedy dermatomyozitida vykazuje identické histopatologické znaky jako kožní akutní či subakutní lupus erythematosus. Jejich odlišení pouze na základě histopatologického obrazu je mnohdy nemožné.

Dobře známa je korelace určitých klinických vlastností a specifických autoprotilátek. Např. autoprotilátka anti-TIF1-gamma je významným prediktorem asociovaného maligního onemocnění. Histopatologická korelace však dosud nebyla systematicky hodnocena.

Autoři recentní publikace hodnotili kožní biopsie 25 pacientů s dermatomyozitidou, z nichž u 11 byla provedena více jak

jedna biopsie. Bylo zjištěno, že např. přítomnost autoprotilátky proti aminoacyl-tRNA syntetáze a anti-PL-7 je asociována se sníženou intenzitou vakuolární degenerace a počtu nekrotických keratinocytů. Oproti tomu, přítomnost autoprotilátky anti-TIF1-gamma souvisí větším množstvím nekrotických keratinocytů a inkontinencí pigmentu. Autoprotilátka anti-Mi-2 koreluje s výraznější inkontinencí pigmentu.

Závěrem řečeno, histopatologický obraz kožních změn u dermatomyozitidy je nespecifický a činí tak diagnostiku tohoto onemocnění z kožní biopsie velmi obtížnou. Vyjádření jednotlivých histopatologických znaků dle této práce navíc v mnoha případech souvisí s přítomností konkrétní autoprotilátky. Práce však zároveň naznačuje možnost nalezení určitých klinicko-patologických korelací, které by mohly přispět k lepší diagnostice pacientů s dermatomyozitidou.

Zdroj:

Bennett R et al. Anti-PL-7, anti-Ro/SSA, anti-Mi-2, and anti-TIF1-γ correlate with specific patterns of histopathologic features in dermatomyositis: An analysis of 39 skin biopsy specimens from 25 patients. *J Cutan Pathol* 2024; 51(4): 317-326.

-M. Důra-

■ PATOLOGIE ORL OBLASTI

... byl popsán nový typ sarkomu sinonazálního traktu s fúzí *EWSR1::COLCA2*

V poslední době se relativně často setkáváme s objevy nových nádorových jednotek v oblasti sinonazálního traktu, případně s popisy nových – většinou molekulárně genetických – nálezů u již dobře známých nádorů. Tyto novinky se nicméně týkají většinou zhoubných nádorů epiteliálního původu, tedy karcinomů. Novinky ve skupině sinonazálních zhoubných nádorů mezenchymálního původu jsou literárně zmiňovány spíše vzácně; jako příklady relativně nových jednotek uvedme bifenotypický sinonazální sarkom a adamantinomu podobný Ewingův sarkom.

Proto jistě stojí za zmínku nový typ sarkomu, který se typicky vyskytuje v sinonazálním traktu a který je molekulárně geneticky charakterizován fúzí *EWSR1::COLCA2*. Autoři Agaimy et al. recentně popsali celkem pět případů tohoto vzácného nádoru. Soubor tvořili tři ženy a dva muži ve věkovém rozmezí 23–60 let (medián 46 let). Nádory postihovaly dutinu nosní, často se však šířily také do vedlejších dutin nosních, např. do čelistní dutiny nebo do čichových sklípků. U tří nemocných došlo v průběhu doby sledování k lokální recidivě, někdy opakované a často s mnohaletým odstupem od operace. V jednom případě nádor metastazoval do žebra. Mikroskopicky všechny nádory sestávaly z fascikulárně a solidně rostoucích výrazně atypických větvenitých či epiteloidních buněk. Imunohistochemicky nádorové buňky variabilně exprimovaly CD56 a CD99; v jednom případě byla přítomna fokální exprese cytokeratinů. Molekulárně geneticky byla u všech nádorů prokázána metodou RNA NGS fúze genů *EWSR1::COLCA2* a metodou fluorescenční in situ hybridizace přestavba genu *EWSR1*.

Závěrem lze konstatovat, že autoři popsali nový typ sarkomu, který je nepochybně velmi vzácný, protože výše popsaných pět případů identifikovali při analýze více než 10000 (!) nádorů ve svých registrech. Zdá se pravděpodobné, že nejčastějším místem výskytu bude sinonazální trakt, nicméně sami autoři v článku zmiňují, že při dodatečné revizi našli ještě jeden případ

tohoto nádoru, který postihoval hrudní stěnu. Vzhledem k raritnímu výskytu nádoru bude nicméně studium jeho biologických vlastností obtížné. Mikroskopický vzhled a imunohistochemický profil tohoto sarkomu je bohužel nespecifický, a tak jedinou spolehlivou metodou, jak tento nádor správně diagnostikovat, je molekulárně genetické vyšetření.

Zdroj:

Agaimy A et al. Recurrent *EWSR1::COLCA2* fusions define a novel sarcoma with spindle/round cell morphology and strong predilection for the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol* 2023; 47(3): 361-369.

- J. Laco -

■ GYNEKOPATOLOGIE

... imunohistochemické markery „mezonefrické“ diferenciace, GATA3, TTF1 a CD10, mohou být exprimovány v dobře diferencovaném endometroidním karcinomu

Mezonefrický karcinom děložního hrdla a „mesonephric-like“ karcinom (MLC), který se vyskytuje v oblasti děložního těla a ovarií, jsou agresivní nádory, jejichž problematika zaznamenává v posledních letech poměrně zásadní rozvoj. To se týká zejména MLC a souvisí s tím, že se povědomí o těchto nádorech úspěšně rozšířilo a jsou daleko častěji diagnostikovány než v minulosti. Vzhledem k tomu, že se jedná o nádory se špatnou prognózou, je jejich správná identifikace žádoucí, nicméně vzhledem k morfoloické heterogenitě a variabilním výsledkům imunohistochemických vyšetření může být problematická. Za nejvíce užitečné imunohistochemické markery tzv. mezonefrické diferenciace jsou pokládány GATA3, TTF1 a CD10. Další pomocné markery jsou hlavně estrogenové a progesteronové receptory, které jsou většinou u MLC negativní.

Cílem skupiny autorů ze Samsung Medical Center v Korei byla analýza exprese „mezonefrických“ markerů u 50 případů dobře diferencovaných endometroidních karcinomů endometria. Oproti některým jiným studiím použili celotkáňové řezy, což je vzhledem ke známé často jen fokální pozitivitě příslušných markerů přístup správný. Souhrnně autoři prokázali fokální expresi TTF1 u 3 (6 %) nádorů, s rozsahem exprese 2-5 % buněk. GATA3 byla pozitivní u 5 (10 %) nádorů, u jednoho případu s pozitivitou 70 % buněk. CD10 bylo pozitivní u 4 (8 %) nádorů, s pozitivitou navíc u 30 % buněk.

V rámci diskuze autoři zmiňují literární data, udávající expresi TTF1 asi u 1-18 %, GATA3 u 1-3 %, a CD10 do 10 % endometroidních karcinomů dělohy.

Závěrem autoři konstatují, že markery „mezonefrické“ diferenciace mohou být přítomny i u dobře diferencovaných endometroidních karcinomů a na základě pouhé exprese těchto markerů nemůže být diagnóza MLC stanovena. S tím nelze než souhlasit, vždy je nutná korelace s morfoloíí, dalšími výsledky

imunohistochemických vyšetření a případně v indikovaných případech i s výsledky molekulárních vyšetření.

Zdroj:

Yurimi L, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of mesonephric marker expression in low-grade endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2024; 43: 221-232.

-P.Dundr-

■ PATOLOGIE CNS

... imunohistochemii na P16 je možné použít ako senzitivný a špecifický náhradný marker homozygotnej delécie CDKN2A v gliómoch

Homozygotná delécia lokusu CDKN2A/B sa uplatňuje v gliomagenéze a v progresii gliómov prostredníctvom deregulácie bunkovej proliferácie. U IDH-mutovaných astrocytómov je homozygotná delécia CDKN2A/B dostatočná pre klasifikáciu do 4. stupňa malignity, aj pri absencii mitóz, nekróz a vaskulárnej proliferácie. Podobne, WHO modrá kniha nádorov CNS v kapitole o oligodendrogliómoch uvádza homozygotnú deléciiu CDKN2A ako marker agresívnejšieho správania týchto tumorov (gr. 3). Homozygotná delécia CDKN2A/B sa tiež spomína pri meningiómoch, kde je sama osebe dostatočná pre klasifikáciu do gr. 3 a podľa niektorých štúdií je markerom agresívneho správania aj v pilocytických astrocytómoch. Autori štúdie na vzorke 100 gliómov porovnali imunohistochemickú expresiu proteínu P16 s NGS vyšetreným statusom CDKN2A. Expresia P16 menej ako 5% v tumoroch 100% korelovala s homozygotnou deléciou CDKN2A, zatiaľ čo expresia viac ako 20% vylučovala homozygotnú deléciiu CDKN2A so 100% prediktívnou hodnotou. Interval 5-20% expresie predstavoval šedú zónu s nedokonalou koreláciou s deléciou CDKN2A.

Homozygotná (nie heterozygotná, pretože pre funkciu génu je postačujúca jediná funkčná alela) delécia CDKN2A/B je markerom agresivity viacerých typov mozgových nádorov. Konkrétne, všetky IDH-mutované astrocytómy gr. 2 a 3 by sa mali vyšetriť na túto deléciiu. Pozitívny výsledok je dostatočný pre diagnózu IDH-mutovaného astrocytómu gr. 4, aj v tumoroch, ktoré sú histomorfoloicky nižšieho stupňa malignity. Najčastejšou metódou stanovenia statusu CDKN2A/B v rutinej praxi je FISH, ktorá má svoje vlastné limitácie. Jednoduchou, lacnou a rýchlo skríningovou metódou pre stanovenie statusu CDKN2A je imunohistochemické vyšetrenie proteínu P16.

Zdroj:

Vij M et al. P16 immunohistochemistry is a sensitive and specific surrogate marker for CDKN2A homozygous deletion in gliomas. *Acta Neuropathol Commun* 2023; 1: 73.

- B. Rychlý -

Změníme pohled na příčiny rozvoje arteriální hypertenze?

Eva Honsová¹, Olga Snižková¹, Karolina Krátká²

¹ Unilabs Patologie, Praha

² Interní klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

SOUHRN

Arteriální hypertenze představuje jedno z nejběžnějších chronických onemocnění na světě. Udává se, že postihuje třetinu dospělé populace a že v r. 2025 se stane vůbec nejčastější chronickou chorobou. Hypertenze nemá ataky a remise; a pokud vznikne, obvykle neustoupí a vyžaduje dlouhodobou celoživotní léčbu. Přes rozsáhlé a početné studie rizikových faktorů příčinu hypertenze neznáme. Existují tisíce studií zaměřených na různé rizikové faktory vzniku arteriální hypertenze, které zahrnují velmi široké množství vlivů. Žádná z nich neplatí obecně pro celou populaci a neobjasňuje přesně důvody vzniku a progresu onemocnění. V posledních dekádách se v experimentu objevují výsledky, které dokládají vliv komplementu na všechna stadia arteriální hypertenze. Důkazy o tom, že u značné části pacientů s tzv. maligní hypertenzí je trombotická mikroangiopatie vlastně projevem atypického uremického syndromu; přesvědčivě ukazují, že onemocnění je součástí dysregulace komplementu. Tyto skutečnosti posouvají náš pohled na roli komplementu, která je u mnoha chorob včetně hypertenze mnohem významnější, než jsme si dříve mysleli.

Klíčová slova: hypertenze – trombotická mikroangiopatie – komplement – alternativní cesta komplementu

Will we change our view of the causes of the arterial hypertension development?

SUMMARY

Arterial hypertension is one of the most common chronic diseases in the world. It is reported that it affects a third of the adult population and that in 2025 it will become the most common chronic disease. Hypertension does not have attacks and remissions; and if it occurs, it usually does not disappear and requires long-term lifelong treatment. Despite extensive and numerous studies of risk factors, we do not know the cause of hypertension. There are thousands of studies focused on various risk factors for the development of arterial hypertension. None of them apply in general and do not clarify the reasons for the development and progression of the disease. Recent experimental data strongly support a role for complement in all stages of arterial hypertension. Evidence that in a significant proportion of patients with so-called malignant hypertension, thrombotic microangiopathy is a manifestation of atypical hemolytic-uremic syndrome; conclusively shows that the disease is part of complement dysregulation. These facts shift our view of the role of complement, which is much more important in many diseases, including hypertension, than we previously thought.

Keywords: Hypertension – Thrombotic microangiopathies – Complement - Alternative complement pathway

Cesk Patol 2024; 60(3): 139–143

Arteriální hypertenze představuje jedno z nejběžnějších chronických onemocnění na světě. Udává se, že postihuje třetinu dospělé populace a že v r. 2025 se stane vůbec nejčastější chronickou chorobou (1). Hypertenze se v současnosti udává ve stupních od mírné po těžkou. Hypertenze 3. stupně (tj. těžká hypertenze s hodnotami krevního tlaku nad 180/120 mmHg) je ještě klasifikovaná jako forma s akutním poškozením cílových orgánů, nebo s poškozením orgánů bez akutního život ohrožujícího stavu. V případech těžké hypertenze s trombotickou mikroangiopatií (TMA) se používá termín maligní hypertenze. Hranice mezi normotenzí a hypertenzí je arbitrární. Podle současných doporučení v USA se hodnota pro hypertenzi 1. stupně snížila o 10 mmHg na hodnotu 130/80 mmHg (2). To vedlo prakticky přes noc k nárůstu počtu pacientů z 32 % na 43 %. Evropská doporučení zůstala mírnější (140/90 mmHg).

Existují tisíce studií zaměřených na rizikové faktory vzniku arteriální hypertenze, které zahrnují velmi široké množství vlivů,

od novorozenců s nízkou porodní váhou a s nezralými ledvinami, přes vysoký příjem soli v potravě, po vliv obezity s elevovanou hladinou leptinu, příjem přidaných cukrů zvl. ve slazených nápojích zvyšujících hladinu kyseliny močové a zánět v ledvinách; a v neposlední řadě vliv genetických faktorů. Žádná z nich neplatí obecně pro celou populaci a neobjasňuje zcela důvody vzniku a progresu onemocnění. Hypertenze nemá ataky a remise; a pokud vznikne, obvykle neustoupí a vyžaduje dlouhodobou celoživotní léčbu. Léčba každého onemocnění by měla cílit na jeho příčinu, jejíž znalost v ideálním případě směřuje k prevenci, což v případě hypertenze dosud není možné. Proto se léčba soustředí na projev, kterým je zvýšený krevní tlak a ten terapie různými mechanismy snižuje.

Mechanismy vzniku hypertenze

Důvody a mechanismy vzniku hypertenze neznáme. Shoda je, že na kontrole krevního tlaku se dominantně podílejí ledviny. To dokládají nejen experimenty, ale i klinická praxe v transplantaci medicíně. V experimentech, pokud byly do nefrektomovaných hypertenzních krys transplantované ledviny mladých normotenzních zvířat, hypertenze vymizela. A pokud se nefrektomovala normotenzní zvířata, kterým se transplantovaly ledviny hypertenzních krys, došlo k rozvoji hypertenze (3). Podobně i u nefrektomovaných hypertenzních pacientů a následné transplantaci od dárce s normotenzí se krevní tlak normalizoval (4).

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Eva Honsová, PhD.

Unilabs Patologie

Evropská 2589/33b

160 00 Praha 6

email: eva.honsova@unilabs.com

V současnosti se vznik hypertenze vysvětluje jako multifaktoriální proces, který iniciují různorodé přesně neidentifikované mechanismy (např. nízká porodní váha, genetické vlivy včetně mutace transportérů sodíku, snížená schopnost vyloučit sůl atd.), které dále vyústí ve vasokonstrikci v ledvinách. Vasokonstrikce způsobí renální ischemii, která je následovaná infiltrací zánětlivými buňkami (T lymfocyty a makrofágy). **Zánětlivé elementy** zapříčiní další kontinuální intrarenální vasokonstrikci, oxidativní stres a zhoršení vylučování sodíku, tím *zánět v intersticiu ledvin fixuje hypertenzi a vede k chronickému stavu*. Ischemie dále indukuje expresi neoantigenů, které jsou podkladem autoimunní reakce, což dále prohloubí lokální zánět a fixuje začarovaný kruh přetrvávající vasokonstrikce. To, že se zánět uplatňuje v rozvoji a fixaci hypertenze bylo mnohokrát doloženo v experimentech a dokládají to i humánní studie, kde zvýšení zánětlivých markerů v séru doprovází vznik hypertenze (5).

I přes dekády trvající intenzivní výzkum, stále zůstává mnoho nezodpovězeného.

První z otázek je: „**Proč jsou ledviny tak disproportionálně citlivé k vaskulárním inzultům, včetně hypertenze?**“

Udává se, že hypertenzní poškození ledvin je po diabetu jednou z nejčastějších příčin vedoucích k terminálnímu selhání ledvin. Jedním z faktorů, které se na vysoké citlivosti k vysokému krevnímu tlaku podílejí, je samotná perfúze ledvin. Ledviny nemají na úrovni arterií a arteriol kolaterální cévy, proto veškerá krev musí protéct glomeruly. Existuje matematický model přepočtu perfúze v ml za minutu na 100 g tkáně v různých orgánech. Pro srovnání v případě myokardu jde o 70 ml, v játrech o 95 ml, ale v glomerulech je to 5000 ml/min/na 100 g. V glomerulech jde tedy o hemodynamicky velmi náročnou mikrocirkulaci s vysokým intrakapilárním tlakem, kde na endotel glomerulárních kapilár působí mnohé mechanické stresové síly. Proto nepřekvapí, že všichni pacienti s hypertenzí mají onemocnění ledvin.

Druhou z otázek je: „**Proč jsme tak náchylní ke vzniku arteriální hypertenze?**“

Ze srovnávací anatomie je zřejmé, že náchylnost k arteriální hypertenzi má člověk díky faktu, že během evoluce přešel z vodního prostředí na souš a vyvinuly se mu plíce a ledviny. Z evolučního vývoje si uchováme primordiální oceán a jeho salinitu ve vnitřních tekutinách. S přechodem na souš přestaly v zásobování kyslíkem dostačovat žábry a organismy potřebovali jiný účinnější systém výměny dýchacích plynů a vyvinuly se plíce. Obojživelníci patří mezi živočichy, jejichž předci mezi prvními osídlovali souš. Jde o organismy s nízkým krevním tlakem, velkými erytrocyty (30-50 μm) a relativně řídkou kapilární sítí ve svalech. Taková síť dostačuje, protože kapiláry s velkým průměrem umožňují difúzi plynů na větší vzdálenost a na difúzi se také spolupodílí tenká kůže. Na druhé straně, řídká síť kapilár limituje možnosti vytrvalostních aktivit, obojživelníci většinou skáčou; a pokud běží, tak na krátké vzdálenosti, protože jim krevní zásobení a nízký krevní tlak neumožní delší trať uběhnout. Dalším krokem po opuštění vodního prostředí bylo vyrovnat se s gravitací. Živočichové žijící ve vodě mají díky vztakovým silám menší problém s gravitací, ale u tvorů žijících na zemi mimo vodní prostředí představuje 1 metr vodního sloupce 73 mmHg. Člověk měřící 170 cm se systolickým tlakem 120mmHg v místě srdce, bude mít v oblasti mozku systolický tlak kolem 70 mmHg a v oblasti nohou u země 190mmHg. Obojživelníci mají krevní tlak 30-50 mmHg, těla mají většinou ve vodorovné poloze a nemohou po delší dobu vyvinout vertikální pozici, protože by zkolabovali. Při přechodu na souš potřebovali organismy pro své pohybové aktivity vyšší spotřebu kyslíku, což

vedlo ke zmenšení erytrocytů (7 μm) spolu s vytvořením hustší kapilární sítě ve svalech. Densní kapilarizace svalů přináší krevním oběhem větší množství kyslíku a umožňuje svalům vyšší setrvalé aerobní výkony a spolu s dalšími faktory (regulace přehřátí pocením), vytvářejí podklad pro zvládnutí vytrvalostních aktivit u člověka, což představovalo evoluční výhodu. Protože za všechno se platí, tak v tomto případě se krevní zásobování husté kapilární sítě neobejde bez zvýšení krevního tlaku, protože kapiláry mají úzká lumina s vyšší periferní rezistencí. Z toho plyne další vedlejší efekt ovlivňující léčbu hypertenze, protože pacient s mírnou hypertenzí, má dobře prokrvené svaly, které mu umožňují fyzickou aktivitu a cítí se dobře. V té situaci počiňuje léčebné snížení tlaku jako součást únavy a to po dobu 6-12 měsíců. Horší prokrvení svalů spojené s únavou a fakt, že hypertenze je nebolestivé onemocnění, přispívá k tomu, že většina pacientů má stále především kvůli nedostatečné adhezenci k léčbě, nedostatečně kontrolovanou hypertenzi, i když jsou dostupné relativně levné léky (6).

Třetí otázkou je: „**Jak je to s různými teoriemi o rizikových faktorech?**“

I když dosud neznáme přesné důvody vzniku primární hypertenze, po mnoho let jsou studovány regulační vlastnosti systému *renin-angiotenzin-aldosteron (RAS)*, který zajišťuje homeostázu organismu regulací krevního tlaku, koncentrací solí a množství extracelulární tekutiny. K jeho aktivaci dojde v případě, že receptory v ledvinách zjistí buď snížení krevního tlaku, nebo nízkou hladinu sodíku v krevní plazmě. V takovém případě se uvolní do krevního oběhu renin (další možností je přímá aktivace receptorů vegetativním nervstvem přes adrenergní receptor). Renin v krevní plazmě v několika krocích štěpí a konvertuje různé molekuly až ke vzniku ústřední molekuly celého systému, kterou je angiotenzin II. Angiotenzin II má silné vazokonstrikční účinky, především na arterioly, čímž zvedá krevní tlak, dále v kůře nadledvin stimuluje produkci aldosteronu, který v tubulech ledvin spustí zvýšení zpětné resorpce sodíku a zvýšení sekrece iontů draslíku (přičemž zadržování sodíku je spojeno i se zadržováním vody). Proto existuje nepřeborné množství studií cílených na funkci RAS a sympatického nervového systému ve vztahu k hypertenzi. Protože RAS ovlivňuje vylučování sodíku, patří mezi dlouhodobě udávané rizikové faktory vzniku hypertenze i nadměrná spotřeba soli.

Sůl a vznik hypertenze

Od počátku 20. století je známo, že omezení soli v potravě může snížit krevní tlak u některých pacientů s hypertenzí. Současně je doloženo, že příslušníci přírodních národů s velmi malou spotřebou soli hypertenzí téměř netrpí. Na druhé straně nám v těchto studiích neřeknou, že průměrné dožití se u těchto populací pohybuje kolem 40 let a je tedy nejisté jejich uplatnění ve stárnoucí populaci civilizovaného světa. Vedle toho existuje mnoho prací dokazujících, že čím větší je v populaci spotřeba soli, tím častější je také hypertenze (7). To vedlo k formulaci doporučení cílených na redukci příjmu soli v populaci jako preventivní opatření vzniku hypertenze a kardiovaskulárních komplikací. Jenže tato obecná doporučení byla vyvinuta bez efektivní intervence, jak toho dosáhnout, pokud není ovlivněn potravinářský průmysl a také bez důkazů, že velmi nízký příjem soli redukuje kardiovaskulární komplikace (ve srovnání s příjmem ve střední hladině). Doporučení také neberou v úvahu variabilitu populací a klimatu v různých částech světa (8). Většina doporučení v různých státech se pohybuje pod 2 g sodíku/den (cca 5 g soli). Pokud žijete nebo pracujete v horkém klimatu, budete mít při dodržení těchto doporučení nepochybně zdravotní problémy, protože v horku ztratí člověk potem až 6 g

soli/den (2,4 g sodíku), což překročí doporučený denní příjem. Navíc existují práce, které ukazují, že spíše než pouze příjem soli, hraje významnou roli rovnováha mezi příjmem soli a vody (9). Na druhé straně je opakovaně doloženo, že vyšší příjem soli aktivuje imunitní systém směrem k nežádoucímu zánětlivému stavu (10).

Sůl je nezbytná látka pro četné fyziologické procesy; aby bylo dosaženo sérových hladin v normálním rozmezí, je metabolismus soli pod přísnou regulací (ledviny, sympatický nervový systém, endokrinní mechanizmy a imunitní systém). U většiny lidí zdravé ledviny dokážou vyloučit velké množství sodíku, pokud je velký příjem; a naopak velmi malé množství, pokud je příjem nízký. Pohled na přísnou restrikcí soli v potravě není jednotný. Meta-analýza skoro 170 studií ukázala, že restrikce soli snižuje krevní tlak v průměru u 1-3 % normotenzních a 3,5-7 % hypertenzních osob, ale na druhé straně restrikce sodíku zvyšuje hladiny aldosteronu, reninu, noradrenalinu a krevních lipidů (11). Je tedy obtížné tvrdit, že důsledná přísná restrikce sodíku je prospěšná, pokud bereme do úvahy kompletní výsledky, kde celkově jsou pak kardiovaskulární rizika spojená s významnou restrikcí sodíku spíše horší než lepší. Přísná restrikce příjmu soli také způsobuje hyperinzulinemii a zvýšení hladiny C-peptidu, což zhoršuje inzulinovou rezistenci.

Ke zhoršenému vylučování sodíku mohou vést genetické abnormality, dieta, neurohumorální aktivace a zhoršená funkce ledvin. Někteří lidé jsou citlivější na zvýšení krevního tlaku při vyšším příjmu soli a tento stav je označován jako „citlivost k soli“. Jenže jde jen o část populace, a fakt že někteří lidé tolerují vyšší příjem soli a jiní nikoli, naznačuje, že zde bude nějaký jiný faktor v pozadí, který bude ovlivňovat vznik tzv. sůl-senzitivní hypertenze. Na prvním místě jsou genetické faktory, citlivost k soli může být součástí genetického pozadí zvl. tubulárních transportních molekul ovlivňujících vylučování a zpětnou resorpci sodíku. Vedle toho důkazy z literatury naznačují, že cukr (zejména fruktóza ve slazených nápojích) a nikoli sůl představuje hlavní faktor, který ovlivňuje ledviny a vede k rozvoji tzv. sůl-senzitivní hypertenze a kardiovaskulárních komplikací (12,13).

Ledviny regulují množství sodíku v organismu, ale nejsou jediným orgánem podílejícím se na tomto procesu. Objevy z nedávné doby směřují pozornost ke kůži, jako důležitému orgánu v souvislosti s homeostázou sodíku. Sůl je uložena v kůži, kde je regulovaná buňkami imunitního systému, které jsou schopné detekovat lokální rozdíly v koncentraci sodíku, které neodrážejí plazmatické koncentrace. Lokálními osmotickými sensory jsou makrofágy, které regulují intersticiální složení elektrolytů (14). Mechanismus, kterým se vstřebaný sodík dostává z lumen cév do dermis, kde je navázán na glykosaminoglykany, není přesně známý. Tato složka metabolismu soli funguje jako pufr a je nezávislá na ledvinných funkcích a pokud je narušena, přispívá k tzv. „citlivosti k soli“ a k hypertenzi (15).

Také pokles glomerulární filtrace zvyšuje „citlivost k soli“ a vznik hypertenze. To je dobře známo z experimentu a odráží se i v několika teoriích rizikových stavů, které přispívají ke vzniku hypertenze. Jedním z nich je nízká porodní váha a nezralé ledviny s nižším počtem nefronů. Vztah nízké porodní váhy a rozvojem hypertenze v dospělosti byl potvrzen epidemiologickými studiemi v různých populacích (chudí v Asii versus bohatí v Evropě) a také ve stejné populaci během strádání za 2. světové války a v 70. letech 20. století. Základem pro porovnání počtu nefronů byla studie, která byla provedena u osob, které zemřeli neočekávaně při nehodách (16). Další studie cílené na počty nefronů/glomerulů během přirozeného stárnutí ukázaly, že věk nad 70 let představuje sám o sobě riziko s přirozeným snížením počtu glomerulů a snížením glomerulární filtrace (17).

Celá situace je ještě složitější a jako u mnoha jiných chorob, kde se dříve nepředpokládala podíl zánětu na jejich rozvoji (ateroskleróza, trombotické mikroangiopatie atd.), i u hypertenze studie z poslední doby ukazují vztah mezi imunitním systémem a hypertenzí (18). Sodík prokazatelně posouvá rovnováhu imunitních buněk směrem k aktivitě zánětu. Buňky imunitního systému jsou v nejrůznějších lokalitách našeho těla a také cestují z GIT nebo kostní dřeně do cílových orgánů. Bylo prokázáno, že příjem velkého množství soli zvyšuje aktivaci a omezuje regulaci prozánětlivých makrofágů a Th17 lymfocytů (19). Experimentální studie propojily vysoký příjem soli s rozvojem a atakami experimentálních autoimunitních chorob, např. s exacerbací myšího modelu roztroušené sklerózy (20). Sůl ovlivňuje i mikrobiom GIT a také tlumí protizánětlivé funkce regulačních T buněk, což dále přispívá k nežádoucímu zánětlivému stavu (21).

Genetické faktory

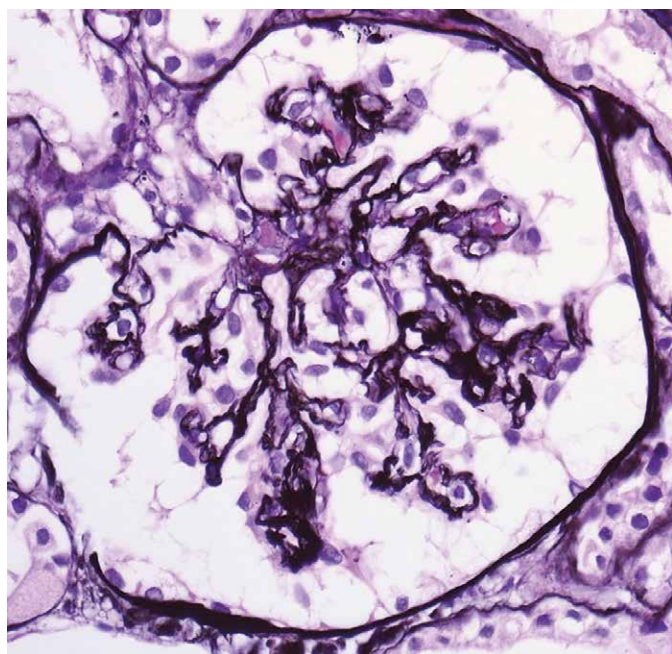
Roli genetických faktorů v případě hypertenze podporuje klinicky známé hromadění pacientů v rodinách v několika generacích. Genetické studie z posledních dekád odkryly několik monogenních syndromů spojených s hypertenzí. Suspektní jsou pacienti s časným začátkem refrakterní hypertenze, ale onemocnění má fenotypickou heterogenicitu a vyskytují se i mírné formy obvykle s dysbalancí elektrolytů, nejčastěji s hypokalémií. Dramatický pokles ceny genetických metod v posledních letech umožnil studie dospělých pacientů s primární hypertenzí. Identifikace genových polymorfismů, které jsou spojeny s hypertenzí a s citlivostí k soli jsou nyní v popředí výzkumu (22). Během poslední dekády bylo identifikováno více než 1000 single nucleotide polymorfismů, které jsou asociované s hypertenzí. Význam jednotlivých variant ke vzniku hypertenze je malý. Ale mnohočetné polymorfismy představují tzv. polygenní rizikové skóre, které je významnější ve vztahu k časnému a zvýšenému výskytu hypertenze (23). I mimo tyto velké celogenomové (GWAS) studie došlo k identifikaci dalších genetických variant, které ovlivňují endotel, vedou k endoteliální dysfunkci a hypertenzi (24). Obecně se dá shrnout, že v budoucnosti genetické studie jistě napomohou k lepšímu pochopení patofyziologie hypertenze a umožní identifikaci komplexních složitých vztahů ovlivňujících základní homeostázu organismu.

Čtvrtou otázkou je: „Proč někteří pacienti po letech mírné hypertenze vyvinou tzv. maligní formu?“

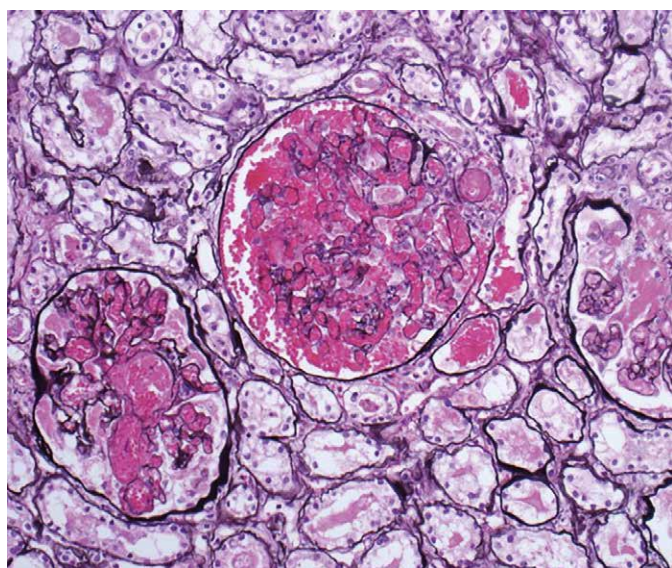
Těžká hypertenze je život ohrožující stav s elevací krevního tlaku nad 180/120 mmHg a s poškozením cílových orgánů. Část pacientů (25- 50 %) s těžkou hypertenzí vyvine trombotickou mikroangiopatii (TMA), která je obvykle limitovaná na ledviny, bez evidence systémového postižení (25). Dlouho se předpokládalo, že TMA je důsledkem mechanického poškození endotelu při těžké hypertenzi. To ale nevysvětluje, proč se TMA vyvine jen u části pacientů. Během posledních 15 let bylo prokázáno, že v případě vzniku TMA u pacientů s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS) hraje roli dysregulace alternativní cesty komplementu. Základem vzniku onemocnění jsou převážně genetické varianty faktoru H a další dosud neznámý impuls, který dysregulaci nastartuje (viz následující článek).

V ledvinách představuje TMA vždy závažné onemocnění. To je dané specifickou anatomii ledvin. Ledviny nemají na úrovni arterií a arteriol kolaterální cévní zásobení a intersticiem je zásobované z krve, která protekla glomerulem. Proto je každá okluzivní mikrotrombóza následovaná nekrózou a následně jizvením, což představuje nevratnou ztrátu parenchymu. Morfologie zahrnuje kombinaci trombóz arteriál a jejich následků.

Pokud je trombóza na vstupu do glomerulu ve vas afferens, následuje ischemický kolaps. Pokud je naopak na odtoku ve vas efferens, dojde k hemoragické nekróze glomerulu (obr. 1,2). Obě varianty jsou doprovázené akutním ischemickým poškozením intersticia s ploštěním až nekrózou epitelu proximálních tubulů. Historicky byla onemocnění s TMA rozdělena do mnoha skupin, které na úrovni morfologie nelze odlišit. Vzhledem k tomu, že postižení ledvin s mikrotromby je skoro vždy spojováno s významnou hypertenzí, představuje diferenciální diagnostika pro všechny zúčastněné často frustrující situaci. Morfologie akutních stavů je stejná, klinický obraz se překrývá; a tak po desetiletí diferenciálně diagnostické rozvahy připomínaly diskuze na téma: „zda bylo dřív vejce nebo slepice“. Po dlouhá desetiletí se předpokládalo, že hypertenze mechanicky



Obr. 1. TMA, ischemicky kolabovaný glomerulus, bez viditelných lumen kapilárních klíček, se srašťelými GBM.



Obr. 2. TMA, dva glomeruly s trombózami ve vas efferens a s hemoragickou nekrózou trsu. To, že tromby jsou ve vas efferens dokládá nejen kongesce, ale i viditelná mikrotrombóza uvnitř glomerulu. V okolních tubulech jsou v lumenech erythrocyty ve skupinách.

poškodí endotel, což vede k tzv. endoteliální dysfunkci s uvolněním vWF, který vytvoří vláknité multimery a tím zformuje tvorbu sítě v drobných cévách, ve které se zachytávají destičky, aktivuje se koagulační kaskáda a vznikají mikrotromby. Nedávné objevy vedly ke změně pohledu na rozvoj TMA, protože odkryly dominantní roli dysregulace komplementu. Komplement není jen účinný systém vrozené obrany proti infekcím, ale podílí se také na identifikaci a následně též opravách odchylek od homeostázy, a současně značně ovlivňuje buněčnou fyziologii. Kontrola krevního tlaku představuje významný faktor homeostázy a nedávné objevy ukazují důležitou roli komplementu při rozvoji tzv. maligní hypertenze a velmi pravděpodobně též chronické primární arteriální hypertenze. Na první pohled se zdá těžko pochopitelné, že by měl systém, který desítky let považujeme za klíčový v obraně proti infekcím, hrát významnou roli při rozvoji arteriální hypertenze. Situace se stane srozumitelnější, kdy si uvědomíme, že během infekcí i septicémie dochází k hypotenzii a někdy klinicky velmi významné. Riziko hypotenze během infekčních chorob mohlo v rámci přírodního výběru upřednostňovat mechanismy, které spojují imunitní reakce s aktivací komplementu se zvýšením krevního tlaku, protože to představuje z hlediska krátkodobého přežití selektivní výhodu (26). V případě hypertenze 3. stupně s TMA Timmermans s kolegy publikovali 9 po sobě jdoucích pacientů; a u 6 z nich potvrdili známé mutace komplementu, které jsou detekovány u pacientů s aHUS (27). Ve všech 9 případech byla zvýšená exprese C5b-9 na endotelu v tkáňové kultuře po inkubaci se sérem pacientů odebraným v době akutní epizody TMA (28).

Od té doby mnoho studií potvrdilo významnou roli komplementu v průběhu různých onemocnění s TMA, např. v případech sklerodermie s hypertenzní krizí (29). Obdobná situace platí pro TMA, která se vyvine jako komplikace terapie některými léky (chemoterapeutika, antiagregancia, calcinurimové inhibitory, atd.), i zde se předpokládá, že někteří pacienti, kteří při léčbě těmito preparáty vyvinou TMA, mají na pozadí abnormalitu komplementu a léčba je vlastně tzv. druhým impulsem, který dysregulaci spustí (30).

Nejde jen o teoretické pozadí, během poslední dekády se značně rozšířila paleta léků, které dokáží blokovat různé receptory a komplementovou kaskádu na několika úrovních. To vytváří tlak na přesnou interpretaci morfologie, což vyžaduje mnoho teoretických znalostí. Stále častěji se posouváme od viditelných vztahů typu: cévní uzávěr – infarkt, k situacím, kdy posuzujeme skrytou diagnózu. Jde o tzv. druhé nebo třetí diagnózy v pozadí, které jsou bez teoretických znalostí neviditelné a tedy nerozpoznané; a přitom mohou být léčitelné.

ZÁVĚR

Lze shrnout, že rozsáhlé genetické studie jistě v další dekádě objeví nové varianty, které se přispějí k identifikaci komplexních složitých vztahů podílejících se na rozvoji hypertenze. S odhalením jejich vlivu na různé metabolické cesty v organismu bude možné lépe cílit terapii pro jednotlivé pacienty. Pohled na riziko vysokého příjmu sodíku/soli je nejlépe nahlížet z úhlu zlaté střední cesty, přílišná restrikce nemá opodstatnění a na druhé straně příliš vysoký příjem neprospívá nikomu, protože ovlivňuje imunitní systém směrem k nežádoucímu zánětlivému stavu. Spotřeba soli je v naší populaci vysoká, proto je restrikce k dosažení střední denní spotřeby na místě. Doklady o tom, že u značné části pacientů s maligní hypertenzí je TMA vlastně projevem aHUS; přesvědčivě ukazují, že onemocnění je součástí dysregulace komplementu. To ovlivňuje a mění terapii. Stejná situa-

ce je v případech sklerodermie s hypertenzní krizí a TMA. Tyto skutečnosti posouvají náš pohled na roli komplementu, která je u mnoha chorob včetně hypertenze mnohem významnější, než jsme si dříve mysleli.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. **Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al.** Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; (365): 217-223.
2. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; (71): e127-e248.
3. **Rettig R, Folberth CG, Graf C, et al.** Post-transplantation hypertension in recipients of renal graft from hypertensive donor rats. *Clin Invest Med* 1991; (14): 492-498.
4. **Curtis J, Luke RG, Dustan HP, et al.** Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; (3): 1009-1015.
5. **Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, et al.** Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Hypertension Research* 2016; (39): 567-573.
6. **Denton KM.** Progress towards improving blood pressure control. *Nat Rev Nephrol* 2024; (20): 73-74.
7. **Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, et al.** Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2005; (85): 679-715.
8. **DiNicolantonio JJ, Mehta V, O'Keefe JH.** Is salt a culprit or an innocent bystander in hypertension? A hypothesis challenging the ancient paradigm. *Am J Med* 2017; (130): 893-899.
9. **Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, et al.** Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int* 2012; (81): 407-411.
10. **Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al.** Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013; (496): 518-522.
11. **Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G.** Effect of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Am J Hypertens* 2012; (25): 1-15.
12. **DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH.** Hypertension Due to Toxic White Crystals in the Diet: Should We Blame Salt or Sugar? *Prog Cardiovasc Dis* 2016; (59): 219-225.
13. **Madero M, Perez-Pozo SE, Jalal D et al.** Dietary fructose and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; (13): 29-35.
14. **Titze J, and Luft FC.** Speculations on salt and genesis of arterial hypertension. *Kidney Int* 2017; (91): 1324-1335.
15. **Jhee JH, Park HC, Choi HY.** Skin Sodium and Blood Pressure Regulation. *Electrolyte Blood Press* 2022; (20): 1-9.
16. **Keller G, Zimmer G, Mall G, et al.** Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; (348): 101-108.
17. **Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD.** Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol* 2017; (28): 2838-2844.
18. **Copur S, Peltek IB, Mutlu A, et al.** A new immune disease: systemic hypertension. *Clin Kidney J* 2023; (16): 1403-1419.
19. **Jobin K, Muller DN, Jantsch J, et al.** Sodium and its manifold impact on our immune system. *Trends Immunol* 2021; (42): 469-479.
20. **Jorg S, Kissel J, Manzel A, et al.** High salt drives Th17 responses in experimental autoimmune encephalomyelitis without impacting myeloid dendritic cells. *Exp Neurol* 2016; (279): 212-222.
21. **Miyauchi H, Geisberger S, Luft FC, et al.** Sodium as an important regulator of immunometabolism. *Hypertension* 2024; (81):
22. **Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, et al.** Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nat Genet* 2017; (49): 54-64.
23. **Vaura F, Kauko A, Suvila K, et al.** Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension* 2021; (77): 1119-1127.
24. **Wu J, Fang S, Lu K-T et al.** Endothelial Cullin3 mutation impairs nitric oxide-mediated vasodilation and promotes salt-induced hypertension. *Function* 2022; 3(3).
25. **Chang A.** Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Diagnostic Histopathology* 2017; (23): 101-108.
26. **Wenzel U, Turner JE, Krebs C, et al.** Immune mechanisms in arterial hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2016; (27): 677-686.
27. **Timmermans S, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, et al.** Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int* 2017; (91): 1420-1425.
28. **Timmermans S, Abdul-Hamid MA, Potjewijd J, et al.** C5b-9 formation on endothelial cells reflects complement defects among patients with thrombotic microangiopathy and severe hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2018; (29): 2234-2243.
29. **Zuckerman JE and Chang A.** Complement and thrombotic microangiopathy associated with hypertension and scleroderma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020; (27): 149-154.
30. **Gallan AJ and Chang A.** A new paradigm for renal thrombotic microangiopathy. *Sem Diag Pathol* 2020; (37): 121-126.

Co potřebuje patolog vědět o poruchách komplementového systému

Eva Honsová

Unilabs Patologie, Praha

SOUHRN

Komplementový systém je velmi důležitou složkou vrozené (tzv. nespecifické) imunity, která je součástí první linie obrany proti infekcím. Vedle toho hraje komplement významnou roli při odklizení apoptotických a poškozených endogenních buněk a podle nedávných objevů významnou měrou přispívá k homeostáze organismu. Komplementový systém zahrnuje několik desítek solubilních a membránově vázaných proteinů, které po aktivaci fungují jako kaskáda, na jejímž konci je likvidace infekčního agens. K aktivaci komplementu dochází jednou ze 3 cest (klasická, lektinová a alternativní) a všechny 3 cesty vedou k centrální složce C3. Štěpením C3 začíná aktivace tzv. efektorové terminální kaskády, která se prozánětlivými mechanismy, opsonizací a na konci vytvořením kanálu v bazální membráně podílí na eliminaci patogenů. Důležitou roli představuje systematická kontrola aktivace komplementu, protože jde o prevenci před poškozením vlastních tkání. Striktní kontrolu vyžaduje především alternativní cesta, která zajišťuje více než 80 % aktivity terminální kaskády komplementu. Dysregulace komplementu a zvl. jeho alternativní cesty stojí na pozadí mnoha závažných akutních i chronických onemocnění.

Klíčová slova: komplement – alternativní cesta – aHUS – trombotické mikroangiopatie – C3 nefropatie

What a pathologist needs to know about disorders of the complement system

SUMMARY

The complement system is an important component of innate immunity, which is part of the first line of defense against infections. In addition, complement plays an important role in the removal of apoptotic and damaged endogenous cells and, according to recent discoveries, contributes significantly to the homeostasis of the organism. The complement system includes several dozen soluble and membrane-bound proteins, which, after activation, function as a cascade, at the end of which is the elimination of the infectious agent. Complement activation occurs through one of 3 pathways (classical, lectin, and alternative) and all 3 pathways lead to the central C3 component. The cleavage of C3 starts the activation of the so-called effector terminal cascade, which participates in the elimination of pathogens through pro-inflammatory mechanisms, opsonization and, at the end, the creation of a channel in the basement membrane. The systematic control of complement activation plays an important role, because that represents prevention against damage to one's own tissues. Especially, the alternative pathway, which provides more than 80% of the activity of the terminal complement cascade, requires tight control. Dysregulation of complement and especially its alternative pathways is behind many acute and chronic diseases.

Keywords: complement – alternative pathway – aHUS – thrombotic microangiopathy – C3 nephropathy

Cesk Patol 2024; 60(3): 144–149

Komplementový systém je velmi důležitou oblastí vrozené (tzv. nespecifické) imunity a představuje klíčovou součást první linie obrany proti infekcím. Současně komplement hraje významnou roli při odklizení apoptotických a poškozených endogenních buněk a podstatnou měrou přispívá k homeostáze organismu. Fylogeneticky jde o velmi starobylý systém, který v jednoduché formě existoval už u láčkovců před více než 500 miliony let.

Komplementový systém zahrnuje několik desítek solubilních a membránově vázaných proteinů. Solubilní proteiny komplementu jsou dominantně tvořeny v játrech, ale jejich zdrojem jsou i různé buňky mnoha orgánů (1). Jde o složitý a komplexní systém, který po aktivaci funguje jako kaskáda umožňující opsonizaci patogenů; a dále navodí sérii zánětlivých kroků, které usnadní buňkám imunitního systému potlačit infekci a znovu nastolit homeostázu.

Kaskáda reakcí komplementu je aktivovaná ihned poté, co se patogen objeví (Schéma 1). K aktivaci může dojít klasickou cestou

(pokud jsme se již v minulosti s infekčním agens setkali a máme protilátky) nebo tzv. lektinovou cestou (pokud protilátky nemáme a na povrchu infekčních agens jsou molekuly cukrů, které aktivují lektin). Pokud infekční agens unikne identifikaci předchozími cestami, máme v záloze ještě tzv. alternativní cestu, která k aktivaci nepotřebuje předchozí kontakt s infekcí. Alternativní cesta představuje reakci, při které se za normálního stavu stále spontánně štěpí malé množství C3. Komponenty tohoto štěpení jsou na buněčných membránách rychle inaktivovány naší antikomplementovou ochranou. Protože mikroby tuto specifickou ochranu nemají, rozvinne se amplifikace reakce s aktivací terminální fáze komplementu, kterou je formace lytického komplexu složek C5b-9/MAC (membrane attack complex, Schéma 2). Aktivace všech 3 komplementových cest vedou k C3, tj. centrální složce komplementu. Štěpení C3 je součástí tzv. efektorového systému komplementu. Tento systém umožňuje přímou lýzu v oblasti cíleného povrchu (tvorba defektu v buněčné membráně). Současně se v průběhu aktivace vytvářejí mocné prozánětlivé anafylatoxiny (C3a a C5a) a dochází k opsonizaci. Další kroky ovlivňují adaptivní imunitní odpověď, což zahrnuje spolupráci s antigen prezentujícími buňkami a T- a B-lymfocyty. Současně dojde k úklidu poškozených struktur díky aktivaci komplementových receptorů na fagocytujících buňkách (makrofázích a neutrofilech).

Terminální fází kaskády je formace lytického komplexu C5b-9/MAC, po štěpení C6 dojde k integraci komplexu do fosfolipidové

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Eva Honsová, PhD.

Unilabs Patologie

Evropská 2589/33b

160 00 Praha 6

email: eva.honsova@unilabs.com

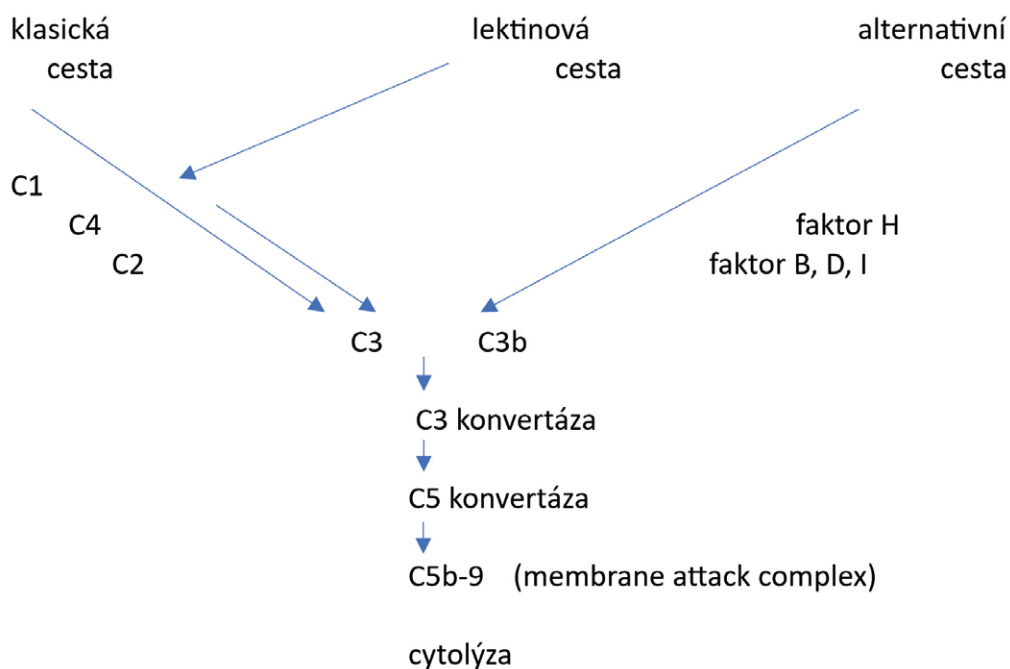


Schéma 1. Základní cesty aktivace komplementu.

Velmi zjednodušené schéma 3 hlavních kaskád komplementového systému zahrnuje aktivaci klasické cesty, která využívá protilátky. Lektinová cesta využívá molekuly cukrů na povrchu infekčních agens, aktivuje lektin, obchází C1 a pokračuje stejně jako klasická cesta. Alternativní cesta se aktivuje přes amplifikační smyčku na všech strukturách, které nemají antikomplementovou ochranu. Všechny 3 cesty aktivace komplementového systému se setkávají u aktivace C3 složky a následně tvorbě terminální lytické formace, která vede k lýze struktury, v místě, kde reakce probíhá.

membrány (Schéma 2), kde se formují nejprve nestabilní póry a další polymerizací dojde k vytvoření stabilního otvoru (průměru 10nm). Klasická a lektinová cesta komplementu má rozhodující úlohu v rozpoznání patogenu a ve spuštění komplementové kaskády. Alternativní cesta zajišťuje více než 80 % aktivity terminální kaskády komplementu (2).

Aktivace komplementu obecně je velmi pečlivě regulovaný systém, protože v efektorové funkci terminální kaskády je klíčová alternativní cesta komplementu je její regulace udržována pod striktní kontrolou nejen v rozpustné fázi (faktor H a I), ale také v komponentách vázaných na membrány (CD46, CD55 a CD35). Jde o systém anti-komplementové ochrany, který brání poškození vlastních tkání. Regulační proteiny inaktivují nebo podporují inaktivaci aktivních komponent, urychlují disociaci konvertáz a také potlačují spojení C9 s komplexem C5b-8, což zabraňuje terminální tvorbě MAC. Důležitou složkou inaktivace je udržení velmi krátkého času, po který jsou aktivní komponenty funkční. Proces kontroly alternativní cesty je velmi komplexní; a pokud se v regulaci systému vyskytnou problémy, dojde k rozvoji různých, často závažných onemocnění.

Vzhledem k tomu, že infekční choroby zůstávají z celosvětového pohledu stále mezi vedoucími příčinami úmrtí, obrana proti nim přírodní selekcí po tisíciletí směřovala komplement k vylepšení všech funkcí tak, aby dosahovaly maximální účinnosti. Protože fyziologická tendence k nadměrné aktivaci komplementu nabízela výhodu přežití infekčních chorob, byla preferovaná nad nízkou aktivací. Pokud si pro zjednodušení představíme komplement jako Gaussovou křivku s rovnoměrným rozložením, kde nalevo od centra je riziko infekce a nižší aktivace komplementu a napravo je vysoká aktivace komplementu s lepší šancí na přežití infekcí, tak dnes se díky přirozenému výběru většina populace posunula na pravou stranu a má tendenci k nadměrné aktivaci. Evoluce ovlivňovala nejen komplement, ale i patogenní mikroorganismy, které také během evoluce pozměňovali a pozměňují

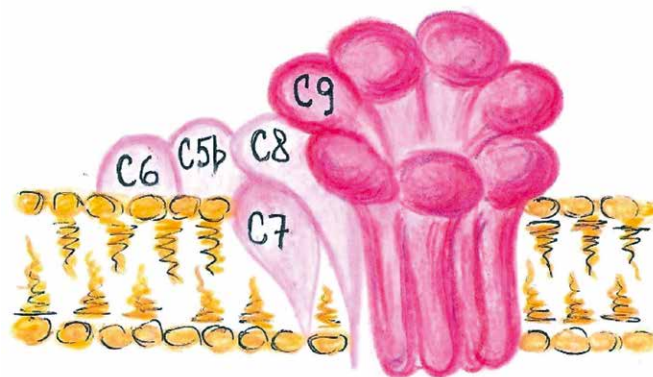


Schéma 2. Formace terminální efektorové složky komplementu (MAC).

MAC (tzv. membrane attack complex) představuje cytolytický koncový produkt komplementových kaskád, který vytvoří transmembránový kanál a osmotickou lýzou zničí cílovou strukturu.

Tvorba MAC je iniciována ireverzibilním proteolytickým štěpením C5 na dvě složky (C5a a C5b) C5 konvertázou. C5b poskytuje lešení pro vazbu C6, tím se z nestabilní struktury vytvoří stabilní komplex, který se může spontánně kombinovat s C7. V důsledku tohoto spojení se změní konfigurace C7, což má dále vysokou afinitu k C8. S vazbou C8 je hluboce penetrovaná membrána (sublytické poškození). V další progresi pokud není zablokovaná vazba k C9, dojde k polymeraci s vytvořením dalších 12-15 molekul C9, které jsou nejprve připojeny k sobě a po té se rozestoupí, čímž vytvoří 10nm velký otvor v membráně. Takhle velký otvor je stabilní a umožní osmotickou lýzu poškozené buňky.

V poslední době nové techniky odkrývají detailní terminální struktury formace MAC, ukazují heterogenitu MAC prekurzorů a terminálních struktur na různých typech buněk. Potvrzují, že MAC je trojvrstevná proměnlivá struktura, která má ale mnohem více biologických aktivit. Může indukovat intracelulární signalizaci a buněčnou aktivaci. Buňky aktivované MAC exprimují různé prozánětlivé proteiny, usnadňují sekreci IL18 a ovlivňují prozánětlivé signální dráhy, tím jsou zapojené do různých autoimunitních, zánětlivých a transplantacních onemocnění.

svoji strategii a vyvinuli cesty, jak se vyhnout aktivaci komplementu. Některé dokáží vytvářet komplexy s regulátory komplementu (především faktorem H) a tím se bránit aktivaci komplementu, další umí blokovat rozpoznávání povrchových molekul a *Staphylococcus aureus* vyvinul komplexní strategii, kterou dokáže inhibovat všechny 3 cesty aktivace komplementu (3).

Evolučně výhodná nadměrná aktivace komplementové obrany proti infekcím na druhé straně představuje riziko setrvalých zánětlivých stimulů. Dlouhotrvající zánětlivý stav způsobuje poškození jak lokálně, tak systémově a spolupodílí se na rozvoji autoimunních onemocnění a chronických infekcí. Osoby s nadměrnou aktivací nebo s nedostatečnou kontrolou komplementu kvůli vrozeným defektům komplementových genů nebo kvůli nově vytvořeným autoproti látkám proti regulačním proteinům, predisponují k různým onemocněním, mezi nejznámější patří SLE, C3 nefropatie, postinfekční GN, atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) a další trombotické mikroangiopatie. Ale dysbalance komplementových kaskád, které ovlivňují klinický průběh chorob, se objevují i na pozadí dalších onemocnění včetně závažných forem Covid-19 (4, 5). Poruchy komplementu na jedné straně pomohou vysvětlit, proč těžkou formu onemocnění vyvine jen někdo, na druhé straně u chorob, kde se vliv komplementu nepředpokládá, se poruchy komplementu stávají tzv. druhou diagnózou, tj. diagnózou v pozadí, která nebývá odhalena.

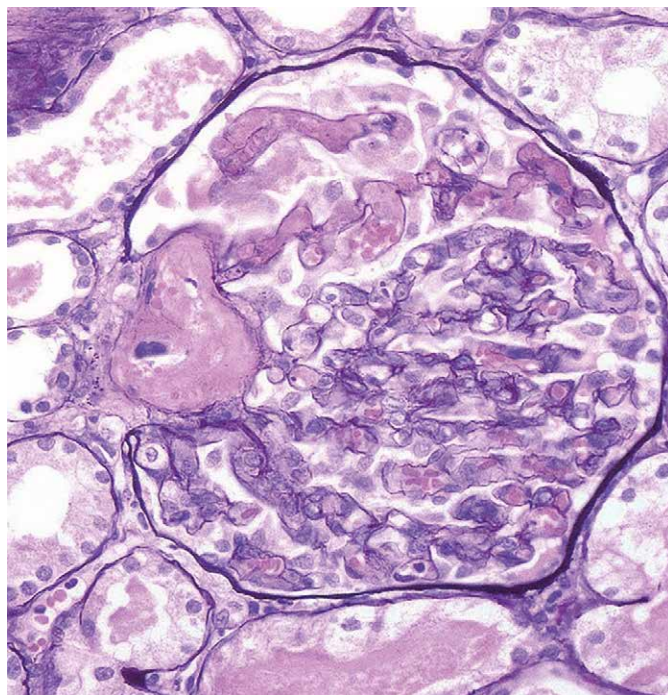
Onemocnění s prokázanými poruchami komplementu

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS)

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je raritní onemocnění, které je v klinice definované mikroangiopatickou hemolytickou anémií, trombocytopenií a akutním poškozením ledvin. Jde o jednu z forem tzv. trombotických mikroangiopatií (TMA), což je skupina chorob, které jsou v morfologii charakterizované tromby v mikrocirkulaci různých orgánů, nejčastěji ledvin. U dětí je HUS obvykle součástí infekce *Escherichia coli* produkující Shiga toxin. Asi u 5 % dětských pacientů jde o infekci kmeny *Streptococcus pneumoniae*, které produkují neuroamidasy. Termín aHUS se používá k popisu stejného onemocnění u dětí i dospělých, kde nebyly identifikované tyto infekce. Infekční HUS má příznivější prognózu, obvykle se kolem 80 % pacientů uzdraví a udrží si funkci ledvin. V případě aHUS jde o velmi vážné onemocnění, většina pacientů vyžaduje v době diagnózy dialýzu. Před současnou léčbou, která umožňuje blokaci C5 frakce komplementu, 20 % pacientů zemřelo během akutní epizody onemocnění a více než 50 % neobnovilo funkci ledvin.

První mutace regulačního faktoru H komplementu byla popsána v r. 1998 a dosud představuje nejčastější genetickou abnormalitu spojovanou s rozvojem aHUS (6). Někteří pacienti jsou homozygoti, ale většinou jde o heterozygotní stavy. Hladina faktoru H v séru zůstává u většiny pacientů normální, což svědčí pro to, že problém je na úrovni bazální membrány, kde se mutovaný protein nedokáže správně navázat a regulovat komplement na buněčném povrchu. Bylo také prokázáno, že tyto proteiny narušují vazbu k destičkám, které následně vykazují zvýšenou aktivaci.

U většiny pacientů předchází rozvoji onemocnění epizoda infekce, obvykle respirační, což přispívá ke komplexní klinické prezentaci, která se překrývá s infekčním HUS. Extrarenální manifestaci vyvine cca 20 % pacientů s aHUS a nejběžnější postižené lokality jsou CNS a GIT. Projevy při postižení GIT u HUS a aHUS jsou stejné a diareja typická pro HUS nevyklučuje diagnózu aHUS. U případů s postižením CNS vstupuje do diferenciální diagnózy trombotická trombocytopenická purpura (TTP), což je onemocnění s nízkou aktivitou enzymu ADAMTS13, proti kterému má



Obr. 1. Trombotická mikroangiopatie s trombem v hilové arteriole s přesahem do glomerulu u pacienta s aHUS. V okolí je zřetelné ischemické poškození tubulů s oplotělou výstelkou a v lumenech s detritem.

většina pacientů s TTP autoproti látky. Tento enzym funguje jako nůžky, které za normálního stavu rozstříhávají multimery von Willebrantova faktoru (vWF) a uvolní síť, do které se v případě jeho nedostatečné aktivity zachytávají destičky, což je podkladem pro tvorbu mikrotrombů. Na úrovni morfologie není odlišení HUS, aHUS a TTP možné, morfologická diagnóza je TMA (Obr. 1). Většina pacientů s TMA má současně akcelerovanou nebo tzv. maligní hypertenzi a tak je diferenciální diagnostika opravdu složitá. Prvním krokem je obvykle vyloučení deficitu ADAMTS13 a vyloučení TTP. Dále jde o vyloučení toxin-produkujících bakterií a dalších existujících stavů, které jsou historicky udávány jako faktory vyskytující se u TMA (tzv. sekundární HUS). Mezi nejběžnější příčiny tzv. sekundárního HUS patří trombotické mikroangiopatie indukované některými léky (mitomycin A, cyclosporin), stavy v graviditě (preeklampsia, HELLP syndrom), maligní hypertenze, hypertenzní krize u sklerodermie atd. Problémem je, že zde stojíme v situaci, kdy je součástí diagnózy empirická zkušenost, bez současné znalosti genetických nebo autoimunních faktorů ovlivňujících dysregulaci komplementu. Proto nepřekvapí, že stále více studií a kazuistických případů ukazuje, že i v případech s tzv. sekundárním HUS onemocní nositelé skrytých genetických variant, které vedou k abnormalitám regulace komplementu. Spouštěčem rozvoje onemocnění je stav, který je s tzv. sekundárním HUS spojován (např. maligní hypertenze). To také částečně vysvětluje, proč u těchto stavů TMA vyvinou jen někteří pacienti.

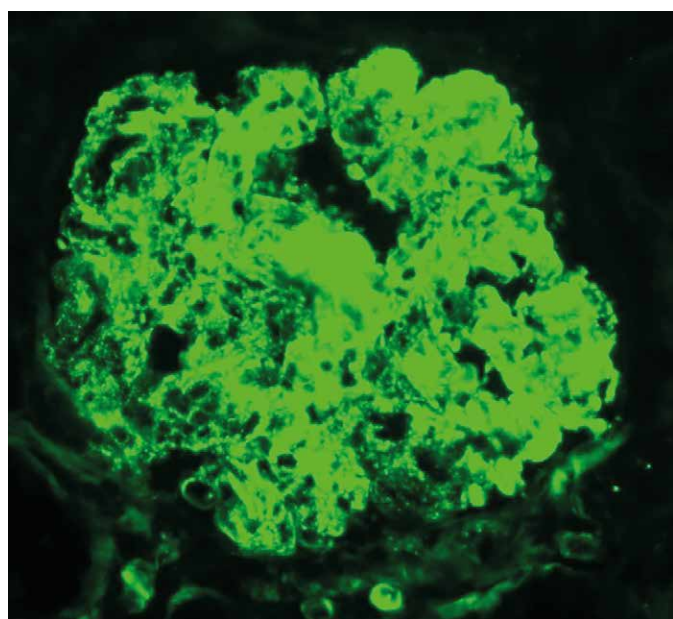
Genetická analýza je tedy nezbytná pro terapii pacientů s aHUS. Jenže genetická analýza obvykle dlouho trvá a dosud nedokáže identifikovat abnormality u 40 % pacientů. Navíc definice patogenní varianty je stále problematická a časově velmi náročná, což je dané komplexitou funkčních studií, proto je velké množství variant označeno jako varianty nejistého významu (7). Celou situaci zhoršuje fakt, že penetrance onemocnění je velmi nekompletní (90 % variant je zděděno od rodičů bez onemocnění a jsou přítomny také u příbuzných pacienta, kteří nejsou nemocní). Na druhé straně, séra pacientů s aHUS indu-

kovala ve 100 % testovaných vzorků intenzivní depozici C5b-9 na buňkách v tkáňové kultuře, bez závislosti na tom, o jakou genetickou variantu se jednalo. Totéž platilo pro séra pacientů s aHUS, kde se žádná ze známých variant neprokázala, což znamená, že jistě existují nějaké další patogenní, ale dnes neznámé varianty (8). Depozice C5b-9 může kromě známého lytického efektu poškozovat endotel i jinými způsoby. Sublytické množství C5b-9 vede k sekreci multimerů vWF, který několika dalšími kroky navodí protrombotický povrch endotelu, což aktivuje desičky a přispívá k depozici fibrinu. Navíc komplex C5b-9 způsobí retrakci endotelu a tím dojde k odhalení protrombotické matrix, v případě glomerulů jde o GBM, která nemá antikomplementovou ochranu.

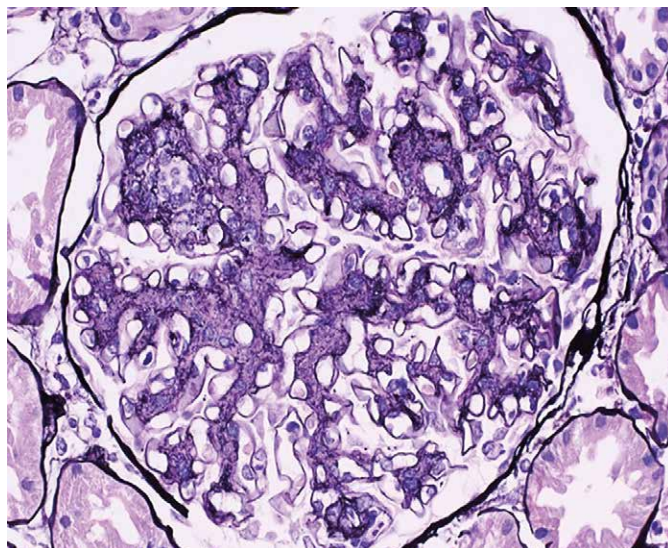
Léčba blokátory C5 frakce komplementu je u většiny pacientů s aHUS úspěšná a snížila selhání ledvin z 50 % k 10 %, ale na druhé straně je extrémně drahá (Ferrari každý rok) a také není bez rizika. V současnosti není stanoveno optimální trvání terapie a vzhledem k riziku klinicky závažných relapsů je doporučována dlouhodobá léčebná strategie. Proto se hledají možnosti, jak zjistit, kteří pacienti by mohli přerušit léčbu, protože jsou stabilní a dosáhli dlouhodobé nebo ještě lépe setrvalé remise (9).

C3 nefropatie

Mezi nejznámější onemocnění s poruchou komplementu patří C3 nefropatie. Historicky jde o nemoc denzních depozit (DDD) a další tzv. membranoproliferativní GN (MPGN). Objevy v oblasti komplementu vedly ke změně pohledu na tuto skupinu chorob (10). Změnila se i jejich klasifikace: MPGN jsou v současnosti považované za nemoci s abnormalitami komplementu a jejich klasifikace stojí na detekci imunoglobulinů a frakcí komplementu. Jde o skupinu vzácných a závažných onemocnění ledvin, které jsou charakterizované dysregulací komplementu v rozpustné fázi, což ve výsledku vede k ukládání C3 v glomerulech (v mesangiu a podél nebo uvnitř GBM) a k intraglomerulárnímu zánětu (Obr. 2 a 3). Obě kategorie DDD a C3 GN jsou považované za kontinuum jednoho onemocnění, protože mají překrývající se morfologii i klinický průběh. Jako důvod rozvoje onemocnění byla nejprve identifikovaná dysregulace alternativní cesty komplementu, později se ukázalo, že je běžná také dysregulace terminální kaskády. Na rozdíl od aHUS, kde dominují genetické



Obr. 2. C3 nefropatie, imunofluorescenční detekce C3c frakce komplementu s četnými granulárními a splyváajícími depozity v mesangiu.



Obr. 3. C3 nefropatie, glomerulus s rozšířenými mesangiálními oblastmi a vyšší mezangiální buněčností jako součást morfologie C3 nefropatie. Na základě histologie nelze C3 nefropatii diagnostikovat. Rozhodující je imunofluorescence s izolovanými depozity C3.

faktory, u C3 nefropatie k onemocnění vedou především získané faktory, kterými jsou u většiny pacientů různé autoprotiilátky proti komponentám C3 a C5 konvertáz. Protilátky zvyšují čas působení těchto důležitých a za normálního stavu velmi krátce fungujících enzymů.

Nejčastěji onemocní mladí dospělí nebo děti a klinický průběh zahrnuje proteinurii, hematurii a progresivní chronické onemocnění, které vede u většiny pacientů k selhání ledvin během 2 dekád. U některých pacientů se může během let morfologie měnit nejen mezi DDD a C3 nefropatií, ale také např. mezi C3 nefropatií a aHUS. Faktor H je nejvýznamnějším regulátorem alternativní cesty komplementu a vytváří strukturu podobnou smyčce, která při regulaci jednou koncovou částí naléhá na bazální membránu. Na tomto konci jsou nejčastější genetické varianty, které jsou identifikovány u pacientů s aHUS. Naproti tomu, protilátky vytvořené proti komponentám konce, který je volně v séru, jsou typické pro pacienty s C3 nefropatií.

Léčba C3 nefropatie je obtížná a i když imunosuprese nebo blokáda terminální komplementové kaskády některým pacientům pomáhá, neexistuje dnes terapie, která by universálně fungovala nebo dokázala onemocnění vyléčit (11).

C3 nefropatie a postinfekční glomerulonefritida

V průběhu postinfekční glomerulonefritidy je distribuce imunokomplexů variabilní. V klasickém průběhu subepiteliální depozita (tzv. humps), která obsahují IgG a komplement, mizí cca po 8 týdnech. U některých pacientů přetrvává porucha funkce ledvin i po tomto období a v morfologii začne dominovat depozice C3 a IgG slábne nebo může zcela chybět. Pro nefropatologů platí, že pokud klinické abnormality přetrvávají více než 12 týdnů a v biopsii je morfologie odpovídající C3 nefropatii, diagnóza se může z postinfekční GN změnit na C3 nefropatii a mělo by být indikované vyšetření komplementu. Problém představuje obtížně dostupné vyšetření protilátek proti různým komponentám komplementových kaskád stejně tak, jako vyšetření genetických variant komplementu. Bohužel ani vyšetření komplementu nemusí přinést jasno do dalšího vývoje onemocnění. Během infekce někteří pacienti mohou vyvinout různé protilátky včetně monoklonálních, jejich působení může být krátkodobé a časem se může měnit na polyklonální nebo obráceně, z polyklonálních

na monoklonální nebo mohou protilátky přetrvávat a podílet se na další progresi onemocnění. A tak není výjimečné, že diagnóza zůstává orientační. Nicméně je doloženo, že u nemalé části těchto pacientů je to dysregulace komplementu, která vede k další progresi onemocnění (12, 13).

C3 nefropatie a paraproteiny

U pacientů nad 50 let je morfologie C3 nefropatie nejčastěji důsledkem monoklonální gamopatie. Některé monoklonální lehké řetězce mohou fungovat jako protilátky proti regulačnímu faktoru H. Proto tyto pacienti mají v biopsii ledviny morfologii C3 nefropatie. Doporučením je u všech starších pacientů (orientačně nad 50 let) s C3 nefropatií provést imunofluorescenční detekci IgG, IgA a lehkých řetězců kappa a lambda z parafinu. Z nejasných důvodů v těchto případech technika IF z parafinu demaskuje lehké řetězce, které v klasické IF nelze identifikovat (14). Jde o důležitý diagnostický postup, protože v případě pozitivního výsledku se změní léčba z imunosuprese na hematologickou terapii, která cílí na tlumení monoklonální gamopatie.

Další onemocnění s prokázaným vlivem komplementu

Komplement je velmi významnou součástí imunitního systému a o centrální komponentě C3 se udává, že má podobně mnoho funkcí jako švýcarský kapesní nůž, proto nepřekvapí, že komplement hraje roli při rozvoji mnoha zánětlivých chorob, např. v patogenezi SLE.

V patogenezi SLE se uplatňují vzácné vrozené deficiencie iniciálních komponent komplementu (C1q, C4) i mnohem častější interakce autoprotilátek a imunokomplexů, které mohou různými cestami aktivovat komplement (15).

Komplement ale hraje roli i při rozvoji zcela nezánětlivých onemocnění jako je např. membranózní nefropatie (MGN), která představuje po diabetické nefropatii druhou nejčastější příčinu nefrotického syndromu u dospělých. Jde o autoimunní onemocnění s autoprotilátkami proti antigenu ukotveném v membráně podocytů. V průběhu onemocnění dojde k poškození podocytů, kterým se zhroutí jejich aktinový cytoskelet a to je doprovázeno rozvojem proteinurie. V morfologii není zánět v glomerulech ani v intersticiu a v počátečních fázích onemocnění vypadají ve světelné mikroskopii glomeruly i intersticiu úplně normálně. Přesto bylo již před mnoha lety v experimentu doloženo, že bez komplementu nedojde k poškození podocytů a nedojde ani k proteinurii (16). Nejen v experimentu, ale i v biopsiích ledvin

byly imunohistochemicky a hmotnostní spektrometrií prokázané komponenty komplementu způsobující sublytické poškození podocytů, které vede k významné proteinurii (17).

Komplement ovlivňuje i průběh ledvinných onemocnění bez protilátek, jako je např. diabetická nefropatie, fokální segmentální glomeruloskleróza (FSGS) nebo akutní poškození tubulointersticia. Podobně jako u MGN i v experimentálním myším modelu FSGS nedojde u komplement deficientních zvířat k poškození podocytů a proteinurii (18). V nedávné době byl publikován mechanismus, kterým je aktivovaná lektinová cesta u post-ischemického poškození tubulů. Stejný mechanismus byl později popsán v experimentu u poškození epitelu tubulů při myoglobinurii a je tedy zvažován jako obecný mechanismus aktivace komplementu při poškození epitelu tubulů (19).

ZÁVĚR

Lze konstatovat, že komplement se podílí na patofyziologii mnoha nejen ledvinných onemocnění. U části nejznámějších to dokládají snížené hladiny komplementu v séru (SLE, postinfekční GN, membranoproliferativní GN, kryoglobulinemie atd.). Komplement se spolupodílí na další progresi onemocnění i tam, kde hladiny komplementu v séru jsou normální a tak se o roli komplementu neuvažovalo, jako je diabetická nefropatie, FSGS nebo akutní tubulointerstiální poškození. V poslední dekádě se kompletně změnil pohled na problematiku TMA, včetně stavů, které byly považované za komplikace poškození endotelu z jiných důvodů (např. maligní hypertenze, sklerodermie s renální krizí), kde skrytá dysregulace komplementu představuje velmi významný faktor způsobující vznik trombů. Porozumění tomu, jak různé autoimunní faktory nebo genetické alterace modifikují cesty komplementu anebo progresi efektorové komplementové kaskády, nám umožňuje nejen racionální zdůvodnění diagnózy, ale je také nezbytným předpokladem pro cílenou terapii. Rozvoj současné terapie umožňuje blokovat různé molekuly komplementové kaskády a takto cílené terapii by měla předcházet odpovídající interpretace souvisejících morfolo- gických změn.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

LITERATURA

- Kolev M, Le Friec G, Kemper C.** Complement – tapping into new sites and effector systems. *Nat Rev Immunol* 2014; (14): 811–820.
- Harboe M, Mollnes TE.** The alternative complement pathway revisited. *J Cell Mol Med* 2008; 12(4): 1074–1084.
- Merle N, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al.** Complement system part II: role in immunity. *Frontiers in Immunology* 2015;
- de Nooijer AH, Grondman I, Janssen N, et al.** Complement activation in the disease course of coronavirus disease 2019 and its effect on clinical outcomes. *J Infect Dis* 2021; (223): 214–224.
- Perico L, Morigi M, Pezzota A, et al.** SARS-CoV-2 spike protein induces lung endothelial cell dysfunction and thrombo-inflammation depending on the C3a/C3a receptor signalling. *Sci Rep* 2023
- Warwicker P, Donne RL, Goodship JA, et al.** Familial relapsing haemolytic uraemic syndrome and complement factor H deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(5): 1229–1233.
- Noris M, and Remuzzi G.** Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015; (66): 359–499.
- Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, et al.** Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* 2014; 124(11): 1715–1726.
- Noris M and Remuzzi G.** Eculizumab-Every Fifteen Days Forever? *Kidney Int Rep* 2023; (8): 4–7.
- Noris M, Donadelli R and Remuzzi G.** Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. *Pediatric Nephrol* 2019; (34): 1311–1323.
- Tarragon Estebanez B, Bomback AS.** C3 Glomerulopathy: Novel Treatment Paradigms. *Kidney Int Rep* 2023;
- Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al.** Atypical post-infectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 2013; (83): 293–299..
- Khalighi MA, Wang S, Henriksen K, et al.** Revisiting post-infectious glomerulonephritis in the emerging era of C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J* 2016; (9): 397–402.
- Avasare R, Andeen N, Havasi A, et al.** The Clone Wars: Diagnosing and Treating Dysproteinemic Kidney Disease in the Modern Era. *J*

- Clin Med 2021; 10(8): 1633.
15. **Macedo ACL and Isaac L.** Systemic Lupus Erythematosus and Deficiencies of Early Components of the Complement Classical Pathway. *Front Immunol* 2016;
 16. **Salant DJ, Belok S, Madaio MP, et al.** A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest* 1980; (66): 1339-1350.
 17. **Zipfel PF, Wiech T, Grone HJ, et al.** Complement catalyzing glomerular diseases. *Cell and Tissue Research* 2012; (385): 355-370.
 18. **Thurnberg D, Lewis M, Moss J, et al.** Complement activation contributes to both glomerular and tubulointerstitial damage in adriamycin nephropathy in mice. *J Immunol* 2006; (177): 4094-4102.
 19. **Boudhabhay I, Poillerat V, Grunenwald A, et al.** Complement activation is crucial driver of acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Kidney Int* 2021; (99): 581-597.

ANCA-asociované vaskulitidy pohledem klinika

Zdenka Hrušková¹, Vladimír Tesař¹

¹Klinika nefrologie VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

SOUHRN

ANCA-asociované vaskulitidy jsou nekrotizující vaskulitidy malých cév s minimem imunodepozit. Obvykle jsou doprovázené pozitivitou ANCA protilátek (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů), jejichž cílovými antigeny může být proteináza 3 (PR3-ANCA) nebo myeloperoxidáza (MPO-ANCA). Mezi ANCA-asociované vaskulitidy patří granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova), mikroskopická polyangiitida a eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (dříve syndrom Churga a Straussové). Nejčastěji postiženými orgány bývají plíce a dýchací cesty, ORL oblast a ledviny. Při postižení ledvin je typickým projevem pauciimunní nekrotizující srpkovitá rychle progredující glomerulonefritida. Akutním život ohrožujícím stavem je pulmo-renální syndrom s krvácením do plic a selháváním ledvin. V diagnostice se využívá stanovení ANCA protilátek, zobrazovací metody a biopsie. Pro dobrou prognózu je nezbytné časně stanovení správné diagnózy i časně podání adekvátní terapie, kterou dnes nejčastěji bývá kombinace kortikosteroidů a buď cyklofosfamidu nebo rituximabu (monoklonální protilátky proti antigenu CD20). Stále je možné zvážit v léčbě těžkých případů přidání plazmaferézy. Rituximab je lékem volby v terapii relabujících vaskulitid.

Klíčová slova: ANCA – biopsie – granulomatóza s polyangiitidou – terapie – vaskulitida

ANCA-associated vasculitis from a clinical perspective

SUMMARY

ANCA-associated vasculitides (AAV) are small-vessel necrotizing vasculitides, with no or few immune deposits. They are usually associated with the presence of ANCA antibodies (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody), targeted either against proteinase 3 (PR3-ANCA) or myeloperoxidase (MPO-ANCA). ANCA-associated vasculitides include granulomatosis with polyangiitis (formerly Wegener's), microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome). The most commonly afflicted organs involve the lungs and the respiratory tract, ENT area, and the kidneys. Renal involvement typically manifests as pauci-immune necrotizing crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. Pulmo-renal syndrome with lung haemorrhage and deteriorating kidney function may be acutely life-threatening. Diagnostic methods include ANCA measurement, imaging methods and biopsy. Early recognition of the diagnosis and an early start of adequate treatment are necessary for a good outcome. The current treatment typically consists of corticosteroids and either cyclophosphamide or rituximab (a monoclonal antibody directed against CD20 antigen). The addition of plasma exchange may be considered in severe cases. Rituximab is preferred for the treatment of all relapsing forms of this vasculitis.

Keywords: ANCA – biopsy – granulomatosis with polyangiitis – treatment – vasculitis

Cesk Patol 2024; 60(3): 150–154

Vaskulitidy jsou heterogenní skupinou onemocnění obecně charakterizovaných zánětlivým postižením cévní stěny a poškozením cév vedoucím k poruše perfuze jimi zásobených tkání a orgánů. Kromě orgánově specifických projevů jsou přítomny často také celkové, nespecifické, tzv. „chřipkovité“ příznaky (únava, nevykonnost, bolesti kloubů a svalů, subfebrilie až febrilie, hubnutí), pravidelně bývají zvýšené laboratorní zánětlivé ukazatele (CRP, FW).

Jednotlivé vaskulitidy se mezi sebou liší typickým (věkovým i geografickým) výskytem, etiopatogenezí, klinickým obrazem, predilekčním postižením orgánů i vhodnou léčbou. Pokud je známa etiologie onemocnění, jedná se o vaskulitidy sekundární, u většiny vaskulitid ale příčina není dosud objasněna (primární, idiopatické vaskulitidy). Primární vaskulitidy patří mezi vzácná onemocnění, jejichž závažnost kolísá od relativně nezávažných, lokalizovaných forem po akutní, bezprostředně život ohrožující stavy, mnohdy s multiorgánovým postižením.

Názvosloví vaskulitid bylo naposledy upraveno v roce 2012 na základě konsenzu konference konané v Chapel Hillu (CHCC

2012 – Chapel Hill Consensus Conference, 1). Podle CHCC 2012 jsou vaskulitidy tříděny na základě typu a kalibru postižených cév na vaskulitidy velkých, středních a malých cév; viz tabulka č. 1. (1-3). Vaskulitidy malých cév se pak ještě dále dělí na imuno-komplexové vaskulitidy, zahrnující např. IgA vaskulitidu (dříve nazývanou Henoch-Schönleinova purpura), a ANCA asociované vaskulitidy, které jsou hlavní náplní tohoto přehledového článku.

ANCA-asociované vaskulitidy – definice, klasifikace a etiopatogeneze

ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) asociované vaskulitidy (AAV) jsou vzácná systémová zánětlivá autoimunitní onemocnění s udávanou incidencí v Evropě 10-20 nových případů/milión obyvatel/rok. Jedná se o nekrotizující vaskulitidy malých až středních cév bez (nebo jen s velmi malým množstvím) imunodepozit. Jak již název napovídá, AAV jsou obvykle spojené s výskytem ANCA protilátek, ale negativita protilátek diagnózu zcela nevylučuje. ANCA protilátky mohou být u AAV namířeny proti proteináze 3 (PR3-ANCA), pak v imunofluorescenci v imunologickém vyšetření obvykle vykazují cytoplasmatický typ fluorescence (c-ANCA), nebo je cílovým antigenem myeloperoxidáza (MPO-ANCA) a typ imunofluorescence je perinukleární (p-ANCA). Zatímco dříve se pro stanovení ANCA protilátek využívala jako první metoda nepřímé imunofluorescence s výsledkem zařazujícím do skupiny (c-ANCA nebo p-ANCA), dnes se doporučuje u AAV

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Zdenka Hrušková, PhD.
Klinika nefrologie VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 499/2
128 08 Praha 2
email: hruskova.zdenka@vfn.cz

Tab. 1. Názvosloví vaskulitid podle konference v Chapel Hill (CHCC) z roku 2012 (upraveno podle 1).

Velikost postižených cév	CHCC názvosloví z roku 2012
Velké	obrovskobuněčná arteriitida
	Takayasuova arteriitida
Střední	polyarteriitis nodosa
	Kawasakiho choroba
Malé	<i>ANCA asociované vaskulitidy:</i>
	- granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova)
	- eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (syndrom Churga a Straussové)
	- mikroskopická polyangiitida
	<i>Imunokomplexové vaskulitidy:</i>
	- anti-GBM choroba
	- kryoglobulinemická vaskulitida
	- IgA vaskulitida (Henoch-Schönleinova purpura)
	- hypokomplementemická urtikariální vaskulitida (anti-C1q vaskulitida)

stanovit přímo protilátky PR3-ANCA nebo MPO-ANCA pomocí antigen-specifického immunoassay (nejčastěji ELISA nebo CLIA metoda) a až pokud jsou touto metodou ANCA negativní, doplnit imunofluorescenční stanovení (3-5).

Mezi AAV jsou rozlišovány tři následující klinicko-patologické jednotky: granulomatóza s polyangiitidou (GPA, dříve známá pod názvem Wegenerova granulomatóza), častěji PR3-ANCA pozitivní; mikroskopická polyangiitida (MPA), častěji MPO-ANCA pozitivní; a (nejzávažnější) eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA, dříve syndrom Churga a Straussové), častěji MPO-ANCA pozitivní, ale až v polovině případů ANCA negativní. Definice jednotlivých forem AAV podle konsenzu konference v Chapel Hillu jsou uvedeny v tabulce č. 2 (1). Přestože definice se zdají jednoznačné, klinické příznaky mnohdy splývají a rozlišení zejména GPA od MPA v klinické praxi nemusí být jednoduché, navíc se klinický obraz může v průběhu času měnit, zatímco typ ANCA protilátek zůstává neměnný. Bylo také prokázáno, že typ ANCA protilátek má těsnější vztah ke genetickému pozadí

ANCA-asociovaných vaskulitid než zařazení do diagnostické jednotky (6) a souvisí lépe i s prognózou pacienta (5). Agresivnější průběh a vyšší riziko relapsu mají PR3-ANCA pozitivní pacienti, proto je často preferováno prosté rozdělení na PR3-ANCA-asociované a MPO-ANCA asociované vaskulitidy (7). V roce 2022 byla publikována dlouho očekávaná nová klasifikační kritéria pro jednotlivé ANCA-asociované vaskulitidy, která největší bodovou váhu pro rozlišení forem onemocnění rovněž přisuzují příslušnému typu ANCA protilátek (8-10).

Etiopatogenetické mechanismy nebyly u AAV dosud do úplných detailů objasněny, ale tak jako u jiných autoimunitních onemocnění se zřejmě kombinuje podíl genetické predispozice a spouštěcích faktorů zevního prostředí. Dále se účastní poruchy autotolerance a regulace imunitního systému, mediátory akutního zánětlivého poškození a patologická odpověď na akutní poškození (11). Mezi nejčastěji zmiňované faktory zevního prostředí patří infekce (zejména nosičství *Staphylococcus aureus*), některé drogy nebo léky (kokain, propylthiouracil) či expozice inhalačním částicím s obsahem křemíku (12). Přestože genetický podklad onemocnění není u AAV dominantním faktorem, výsledky celogenomové analýzy (GWAS, genome-wide association study) odhalily genetický podklad, který se lišil u PR3-ANCA a MPO-ANCA asociované vaskulitidy. S HLA-DP, geny pro $\alpha 1$ -antitrypsin (SERPINA1) a proteinázu 3 (PRTN3) byly asociované případy s PR3-ANCA pozitivní vaskulitidou, zatímco pozitivita MPO-ANCA byla asociována s HLA-DQ (6).

Klinický obraz a diagnostika AAV

AAV bývají nejčastěji diagnostikovány v 5.–7. životní dekádě, ale vyskytnout se mohou v kterémkoli věku, s téměř rovnoměrným zastoupením obou pohlaví. V různých souborech se 10–20 % nemocných udává ve věkové kategorii pod 25 let a dalších 25 % případů představují pacienti nad 75 let. V Evropě platí, že výskyt PR3-ANCA typu protilátek a vaskulitidy je častější v severní Evropě, zatímco výskyt MPO-ANCA asociované vaskulitidy roste směrem k jihu (13).

Onemocnění může v principu postihovat prakticky každý orgán v těle, ale nejčastější bývá postižení horního a dolního dýchacího traktu, plic a ledvin. V klinickém obraze AAV mohou dominovat typické „granulomatózní“ projevy (postižení ORL oblasti, plicní noduly, retro-orbitální granulomy, pachymeningitida) s vyšším rizikem relapsu a menším rizikem bezprostředně život ohrožujících projevů, nebo projevy čistě „vaskulitické“ (glomerulonefritida, krvácení do plic, mononeuritis multiplex, skleritida) s menším rizikem relapsu a vyšším rizikem mortality (14). V praxi se ale často setkáváme s rozličnými manifestacemi na přechodu mezi těmito krajními fenotypy. U EGPA je častým projevem také astma.

Tab. 2. Definice AAV podle konsenzu konference v Chapel Hill (CHCC) z roku 2012 (upraveno podle 1).

Název onemocnění	Definice podle CHCC 2012
<i>Mikroskopická polyangiitida (MPA)</i>	Nekrotizující vaskulitida s malým množstvím nebo zcela bez imunitních depozit, postihující zejména malé cévy (tj. kapiláry, venuly, nebo arterioly). Může být přítomna nekrotizující arteriitida malých a středních cév. Nekrotizující glomerulonefritida je velmi častá. Často se vyskytuje plicní kapilaritida. Granulomatózní zánět chybí.
<i>Granulomatóza s polyangiitidou (GPA)</i>	Nekrotizující granulomatózní zánět, obvykle postihující horní a dolní dýchací trakt, a nekrotizující vaskulitida postihující především malé až střední cévy (např. kapiláry, venuly, arterioly, arterie nebo žíly). Nekrotizující glomerulonefritida je častá.
<i>Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)</i>	Nekrotizující granulomatózní zánět bohatý na eozinofily, často postihující dýchací trakt, a nekrotizující vaskulitida postihující především malé až střední cévy a asociovaná s astmatem a eozinofilií. ANCA jsou častější, pokud je přítomna glomerulonefritida.

Typické projevy, které by (spolu s nespecifickými, chřipkovitými, projevy a elevací zánětlivých markerů) měly vzbudit podezření na AAV, jsou vyjmenovány v tabulce č. 3 (2, 4). Nejčastějším bezprostředně život ohrožujícím akutním projevem je pulmo-renální syndrom s krvácením do plic a rychle progredující glomerulonefritidou.

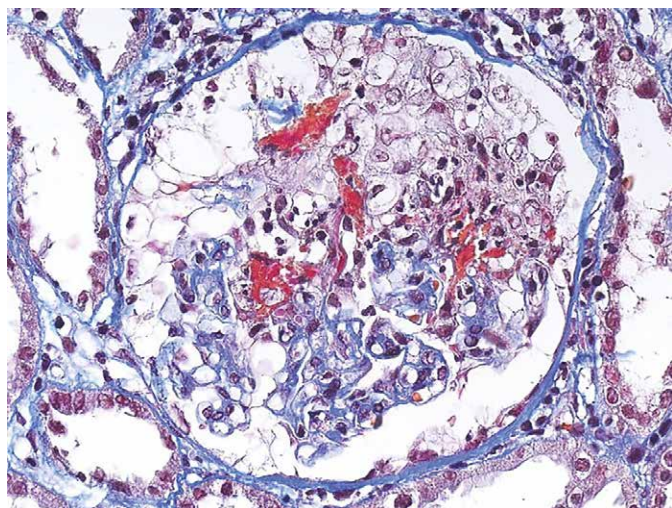
V rychlé diagnostice AAV hraje dominantní roli stanovení ANCA protilátek, jejichž pozitivita spolu s typickým klinickým obrazem postačuje pro stanovení diagnózy AAV (15,16). Při podezření na rychle progredující glomerulonefritidy je kromě ANCA protilátek obvykle doplněno i stanovení protilátek proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM), které mohou svědčit pro daleko vzácnější anti-GBM chorobu, ale až u 5 % pacientů s AAV se mohou ANCA a anti-GBM protilátky vyskytovat společně (17). Opakované stanovení ANCA protilátek má důležitý význam pro sledování pacienta a hodnocení aktivity onemocnění, ale samotná pozitivita či nárůst hladin ANCA protilátek by bez příslušného klinického doprovodu neměly vést ani ke stanovení diagnózy, ani k rozhodnutí o změně terapie (15,16).

Při úvodním vyšetření pacienta se suspekci na AAV dále doplňujeme zobrazovací metody (RTG nebo CT), vyšetření příslušnými specialisty (ORL, oční, aj.) a event. další pomocné vyšetřovací metody (např. elektromyografie). Diferenciálně diagnosticky vylučujeme zejména infekce, jiná systémová autoimunitní a nádorová onemocnění. Je vhodné připomenout, že včasné stanovení diagnózy vaskulitidy a zahájení příslušné terapie je pro prognózu pacienta zcela zásadní (15,18).

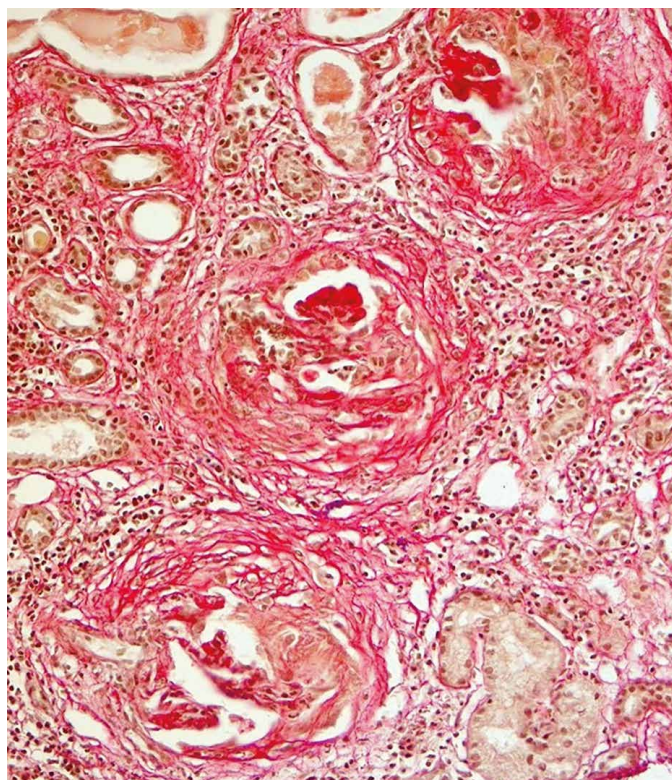
Biopsie může sloužit k definitivnímu potvrzení diagnózy AAV, vyloučit jiné diagnózy, napomoci klasifikaci onemocnění, posoudit míru chronicity a pomoci i odhadu prognózy pacienta. Dle doporučení je biopsie stále zlatým standardem v diagnostice AAV a provádět by se měla, pokud to stav pacienta a typ postižení umožňují. V žádném případě by však čekání na provedení nebo výsledek biopsie nemělo způsobit odklad zahájení terapie (3,15,16).

Při indikaci k biopsii je třeba zvážit její dostupnost, předpokládanou výtěžnost a rizika. Obecně se nedoporučuje provádět biopsii z orgánu, který nejeví klinické známky aktivní vaskulitidy. Přestože je biopsie ledvin invazivním výkonem, její riziko je v dnešní době relativně nízké a výtěžnost vysoká, a tak u pacientů s aktivním močovým nálezem a/nebo rychle progredující renální insuficiencí bývá biopsie ledviny metodou volby. Typickým biopsickým nálezem u AAV s postižením ledvin je tzv. pauci-imunní nekrotizující glomerulonefritida se srpkami různého stáří a odpovídajícím postižením intersticia. Pokud onemocnění trvá více týdnů, v morfologii se objeví segmentální

nebo objemné sklerotizace glomerulů (obr. 1,2). Pauci-imunní odráží minimální až zcela negativní nález v imunofluorescenčním vyšetření. Negativní jsou detekce imunoglobulinů, komponent komplementu i lehké řetězce. Vaskulitida může být dále zastižena mimo glomeruly, nejčastěji jsou postiženy arterioly v hilech glomerulů, postiženy mohou být i další cévy ve tkáni. Ve výjimečných případech jsou postiženy cévy v intersticiu, bez postižení glomerulů. Vaskulitidu doprovází smíšená zánětlivá celulizace v intersticiu a alterace epitelu tubulů.



Obr. 1. Časná fáze AAV s nekrotizacemi (červeně) a navazujícím epitelovým srpkem. Zbývající segmenty glomerulu mají normální morfologii. Nekrózy a epitelové srpky jsou součástí morfologie, kterou lze terapeuticky ovlivnit. (doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D., Unilabs, Praha).



Obr. 2. Pokročilá AAV, zaniklé sklerotické glomeruly s destrukcí Bow. pouzdra. Sklerotické glomeruly představují nevratnou terapeuticky neovlivnitelnou změnu. Časový úsek od epitelového srpku ke sklerotickému glomerulu je zřejmě 3-4 týdny. Proto je rychlá diagnóza velmi důležitá. (doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D., Unilabs, Praha).

Tab. 3. Příznaky a projevy vedoucí k podezření na AAV (upraveno podle 4).

Příznaky a projevy vedoucí k podezření na AAV:
- Nefritický syndrom (hematurie, proteinurie), zejména s rychlým vzestupem S-kreatininu
- Krvácení do plic, zejména pokud se jedná o pulmo-renální syndrom
- Mnohočetné plicní noduly nebo kavity
- Chronický zánět v oblasti horních cest dýchacích, někdy s destrukcí skeletu, krustózní rhinitida
- Chronická sinusitida nebo chronická otitida
- Purpura nebo jiná kožní vaskulitida se systémovými příznaky
- Mononeuritis multiplex
- Retro-orbitální masa
- Subglotická stenóza trachey
- Skleritida

Prognóza a léčba AAV

Prognóza neléčených systémových AAV bývala ještě v 50. letech 20. století velmi špatná, roční přežití činilo jen 10-20 %. Po zavedení kombinované imunosupresivní terapie kortikosteroidy a cyklofosfamidem do praxe v 70. letech 20. století se pak prognóza výrazně zlepšila (s dosažením remise až u 80-90 % pacientů), nicméně i dnes zůstávají AAV závažným onemocněním s vysokou mortalitou, morbiditou i sníženou kvalitou života (19). Hlavní příčinou úmrtí v prvním roce po diagnóze jsou nyní zejména infekční komplikace, aktivní vaskulitida jako hlavní příčina ustoupila do pozadí. V dalších letech jsou vedoucí příčinou úmrtí kardiovaskulární onemocnění. Nepříznivými prognostickými faktory jsou obecně zejména vyšší věk a horší funkce ledvin. V průběhu pěti let od stanovení diagnózy je nutné zahájit metodu nahrazující funkci ledvin až u 20-25 % pacientů. Důvodem terminálního selhání je buď přímý následek rychle progredující glomerulonefritidy, doutnající mírná aktivita onemocnění a/nebo pozvolná neimunologická progresse. I po dosažení remise onemocnění se můžeme až u 50 % pacientů setkat s relapsy onemocnění. Pacienty s AAV je tedy nutné doživotně sledovat, onemocnění zatím nelze zcela vyléčit (15,19,20).

Pro vzácnost onemocnění se doporučuje u pacienty s diagnózou AAV pečovat přímo v centrech s dostatečnou mírou zkušeností i vybavením pro případné komplikace onemocnění, nebo aspoň péči s těmito centry konzultovat. Přístup k pacientovi s vaskulitidou by měl být komplexní, holistický. Dle současných doporučení by pacientům s AAV měla být nabídnuta nejlepší možná péče založená na sdíleném rozhodování mezi pacientem a lékařským týmem, při zvážení předpokládané účinnosti, bezpečnosti i nákladů na terapii. Zdůrazňuje se také volný přístup pacientů k informacím o dopadu AAV, charakteru, průběhu a prognóze jejich onemocnění, o základních příznacích i terapii, včetně možných přidružených komplikací a jejich ovlivnění (15).

V terapii generalizované formy AAV zůstal dodnes terapeutickou možností cyklofosfamid spolu s kortikosteroidy. Původně byl cyklofosfamid podáván dlouhodobě, kontinuálně a perorálně, kumulativní dávka tak byla vysoká a spolu s toxicitou vysoko-dávkovaných kortikosteroidů byla léčba komplikována řadou komplikací a nežádoucích účinků, včetně infekcí či sekundárních malignit. Od konce 90. let 20. století se terapie začala opírat o výsledky randomizovaných studií a doporučené postu-

py byly průběžně upravovány. Nezbytná dávka kortikosteroidů i cyklofosfamidu byla postupně snížena a po dosažení remise v udržovací terapii bývá cyklofosfamid nahrazen azathioprinem (event. mykofenolát-mofetilem). Platí, že léčba by měla být podávána po 2 až 4 roky s přihlédnutím k rizikům, charakteristikám i přáním pacienta (15).

V terapii závažných případů se v úvodu nadále doporučuje zvážit možnost přidání plazmaferézy, i když její význam byl v posledních letech bouřlivě diskutován po publikaci primárně negativních dat z randomizované studie (21). Po roce 2010 se do doporučovaných postupů dostala i biologická terapie, v čele s rituximabem (monoklonální protilátkou proti antigenu CD20, navozující úplnou periferní depleci B lymfocytů), který je možné využít jak v léčbě indukční (jako alternativu k cyklofosfamid), tak v léčbě udržovací (jako alternativu k azathioprinu) u nových pacientů a má jednoznačně dominantní postavení v léčbě relabující vaskulitidy (22-24). U EGPA lze podat také terapii mepolizumabem, tj. monoklonální protilátkou proti IL-5 (25). Z novějších možností je pak možno jmenovat ještě avacopan, inhibitor receptoru pro C5a složku komplementu, kterým lze nahradit terapii kortikosteroidy (26).

ZÁVĚR

ANCA-asociované vaskulitidy jsou vzácná a potenciálně závažná onemocnění. Je vhodné na ně pomyslet zejména u nejasných stavů se systémovými multiorgánovými projevy s neobjasněnou příčinou elevace zánětlivých parametrů. Vyšetření ANCA protilátek patří také do diagnostického algoritmu při podezření na rychle progredující glomerulonefritidu nebo u pulmo-renálního syndromu. Co nejmenší zdržení při stanovení diagnózy a včasné zahájení terapie jsou nezbytné pro příznivou prognózu pacienta.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al.** 2012 Revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheum* 2013; 65: 1-11.
2. **Hrušková Z, Tesař V.** Vaskulitidy. In: Widimský P, Rychlík I, et al. *Vnitřní lékařství* I. díl. 1. vydání. Maxdorf, Praha, 2023.
3. **Hrušková Z, Tesař V.** Doporučení pro léčbu ANCA asociované vaskulitidy. In: Ryšavá R, Viklický O, et al. *Vybrané doporučené postupy v nefrologii*. 1. vydání. Maxdorf, Praha, 2022.
4. **Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, et al.** Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 683-692.
5. **Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, et al.** ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J Clin Med* 2021; 10: 1446.
6. **Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al.** Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214-223.
7. **Lionaki S, Blyth ER, Hogan, SL, et al.** Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3452-3462.
8. **Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al.** DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 309-314.
9. **Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al.** DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 315-320.
10. **Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al.** DCVAS INVESTIGATORS. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 321-326.
11. **Jennette JC, Falk RJ.** Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. *Presse Med* 2013; 42: 493-498.
12. **de Lind van Wijngaarden RA, van Rijn L, Hagen EC, et al.** Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 237-252.
13. **Watts RA, Scott DG.** ANCA vasculitis: to lump or split? Why we should study MPA and GPA separately. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2115-2117.
14. **Mahr A, Specks U, Jayne D.** Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 1707-1709.

15. **Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al.** EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024; 83: 30-47.
16. **Yates M, Watts RA, Bajema IM et al.** EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583-1594.
17. **McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al.** Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int* 2017; 92: 693-702.
18. **Moroni G, Ponticelli C.** Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 723-729.
19. **Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, et al.** EUVAS. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38: 1655-1665.
20. **Hrušková Z, Tesař V.** Pulmorenální syndrom. *Vnitř Lek* 2020; 66: e20-e25.
21. **Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al.** Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 622-631.
22. **Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al.** Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-232.
23. **Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al.** Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211-220.
24. **Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al.** Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771-1780.
25. **Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al.** Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1921-1932.
26. **Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al.** ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 599-609.

Well-differentiated neuroendocrine tumor of the ileal pouch in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: report of a case and review of the literature

Ondřej Fabián^{1,2}, Andrea Heribanová¹, Pavel Drastich³, Luděk Voska¹

¹Clinical and Transplant Pathology Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

²Department of Pathology and Molecular Medicine, 3rd Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

³Department of Gastroenterology and Hepatology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

SUMMARY

Gastrointestinal tract is the most common locality for well-differentiated neuroendocrine tumors (NET). While their occurrence in patients with ulcerative colitis (UC) is uncommon, it has been well documented. However, the causal relationship between development of NET and chronic intestinal inflammation or dysplasia remains controversial. The presence of NET in the ileal pouch in UC patients has been described only in a few reports to date. In this article, we present a case of such a tumor arising in the pouch in a patient with primary sclerosing cholangitis-associated UC, who underwent a restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis and liver transplantation. The case is supported by a review of a relevant literature.

Keywords: carcinoid – neuroendocrine tumor – pouch – ulcerative colitis

Dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor ileálního pouče u pacienta s ulcerózní kolitidou a primární sklerozující cholangitidou: popis případu a přehled literatury

SOUHRN

Gastrointestinální trakt představuje častou lokalitu pro dobře diferencované neuroendokrinní tumory (NET). Jejich výskyt u pacientů s ulcerózní kolitidou (UC) není častý, je však dobře dokumentovaný. Případný kauzální vztah mezi rozvojem NET a chronickým zánětem střevní sliznice či dysplázií epitelu nicméně zůstává nejasný. Výskyt NET v ileálním poučích u pacientů s UC byl dosud popsán jen v několika kazuistických sděleních. Prezentujeme zde případ takového nádoru vznikajícího ve sliznici pouče u pacienta s UC asociovanou s primární sklerozující cholangitidou, který podstoupil transplantaci jater a restorativní kolektomii s následnou ileální pouch-anální anastomózou. Popis případu je doplněn o přehled dostupné literatury.

Klíčová slova: karcinoid – neuroendokrinní tumor – pouch – ulcerózní kolitida

Cesk Patol 2024; 60(3): 155–158

Up to one-third of the patients with ulcerative colitis (UC) will require surgical intervention during their life due to refractory inflammatory activity or the development of dysplasia or cancer (1,2). Restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis (IPAA) is still considered a gold standard for the surgical treatment of those patients (3). This continence-preserving procedure represents a more feasible option compared to total abdominal colectomy with ileorectal anastomosis (IRA) or total proctocolectomy with permanent ileostomy, since IRA is suitable only for patients with minimal inflammatory activity and no dysplasia in the rectum (4) and a permanent ileostomy precludes a subsequent reconstruction of the bowel continuity (5). Patients with IPAA can subsequently develop neoplastic chang-

es in the pouch mucosa. These cases are uncommon and occur years or even decades after the onset of UC (6). They are usually represented by intraepithelial neoplasia (dysplasia) or invasive adenocarcinoma. The presence of neuroendocrine neoplasm in the pouch is an exceedingly rare phenomenon that has been described only in a few reports in English literature so far (7-9). The proper management of these patients is unclear, and the necessity of surgical intervention remains controversial. In this work, we report a case of a well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) in the ileal pouch of a patient with UC associated with primary sclerosing cholangitis (PSC).

CASE REPORT

A 35-year-old man was diagnosed with PSC-UC in 2004. In August 2009, he underwent a proctocolectomy with ileostomy for refractory disease followed by an IPAA in January 2010. Since that time, he has not shown any clinical or endoscopic signs of intestinal inflammation, except for a short episode of acute pouchitis in June 2016. He also underwent liver transplantation for PSC-associated cirrhosis in June 2014 and a re-transplantation in December 2021 for the disease recurrence. In June 2021, he was

✉ Correspondence address:

Ondřej Fabián
Clinical and Transplant Pathology Centre
Institute for Clinical and Experimental Medicine
Videnska 1958/9
Prague, 14021
Czech Republic
ondrej.fabian@ikem.cz; ondrefabian5@gmail.com

admitted to the hospital for a routine endoscopic examination. The endoscopy showed normal-looking mucosa, but a biopsy from the pouch revealed an incidental grade 1 well-differentiated NET, situated in deeper levels of lamina propria (Figure 1A-D). The tumor measured 2 mm in the largest diameter and consisted of medium-sized polygonal epithelial cells with eosinophilic cytoplasm and oval nuclei with a salt-and-pepper character of the chromatin. The neoplastic cells grew predominantly in a solid-islet pattern and were strongly diffusely immunopositive for chromogranin and synaptophysin. No mitotic figures were seen within the tumor and Ki67 proliferative index was less than 1 %. No vascular or perineural invasion was found either. The tumor was reaching margins of the bioptic sample, and thus the completeness of the removal could not be guaranteed. The surrounding ileal mucosa showed signs of mild chronic pouchitis with flattened villi and a lymphoplasmatic infiltration of the lamina propria accompanied by scattered neutrophils. The patient underwent a thorough clinical examination with a staging abdominal and pelvic computer tomography scan (CT) and scintigraphy, finding no evidence of mass in the pouch wall, no pelvic lymphadenopathy and no distant metastases. Due to negative staging and normal endoscopic appearance, the surgical removal of the pouch was omitted, and the patient was put on active endoscopic surveillance. The same tumor was found also in the next endoscopic biopsy in March 2022 and showed no increased mitotic activity. Subsequent biopsies in August 2022 and January 2023 were negative. At the time of publication, the patient was in endoscopic remission with no signs of tumor progression.

DISCUSSION

Gastrointestinal (GI) tract represents the most common locality for well-differentiated NETs. In the small and large bowel, the tumors constitute 35-42 % and 0,1-3,9 % of all malignancies, respectively (10,11). They are commonly encountered in duodenum due to regularly performed endoscopic examinations, but the real incidence seems to be higher for jejunal and ileal cases, representing approximately three-quarters of all cases (12). The risk of metastatic spread largely depends on the size of the tumor. NETs smaller than 1 cm harbor a 2 % risk of metastases, while tumors of size 1-2 cm have 50 %, and tumors larger than 2 cm have an 80 % risk of dissemination (13). An overall five-year survival rate for the metastatic small bowel NET is 75 % though (14). On the other hand, poorly differentiated neuroendocrine carcinomas are a rare finding in the GI tract, with a reported incidence of 0,1 - 3,9 % of all large bowel cancers (15).

Neuroendocrine neoplasms may also occur in patients with UC. The development of dysplasia or cancer is the most severe complication of a longstanding disease. The risk of malignancy in patients with UC is 2 % within ten years, 8 % at twenty years, and 18 % at thirty years of duration of the disease (16). The most common type is adenocarcinoma, but other malignancies were also reported, including squamous cell carcinoma, hepatoid carcinoma, or various sarcomas or lymphomas (17). Neuroendocrine neoplasms in the UC are rare findings. Most of the reported cases fall into the category of well-differentiated NETs. They are usually incidental findings in resection specimens and are often found in regions not affected by chronic

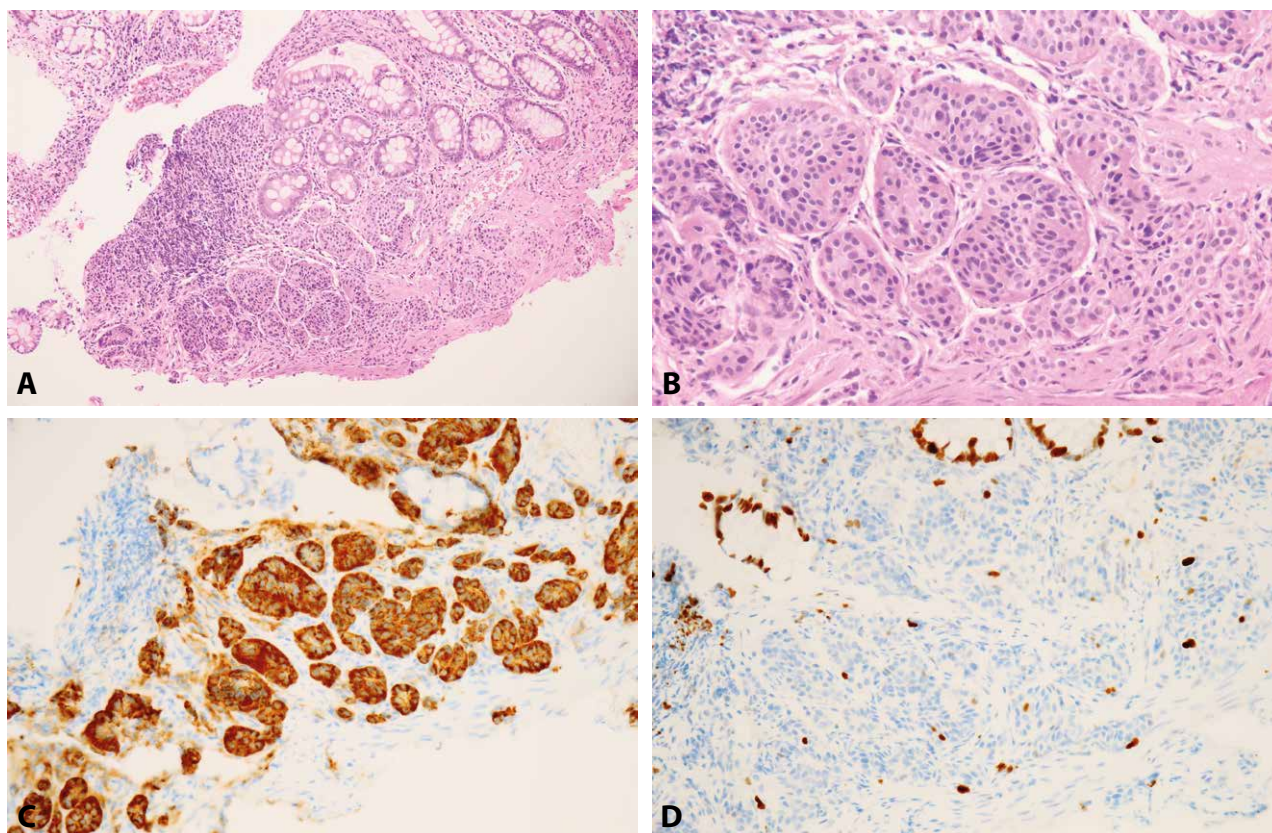


Figure 1. Microphotographs demonstrating grade 1 well-differentiated neuroendocrine tumor of the ileo-anal pouch.
A: The tumor consisted of solid nests of neoplastic cells embedded in the ileal mucosa (hematoxylin and eosin; original magnification 200x).
B: On higher magnification, the neoplastic cells were medium-sized, polygonal, with eosinophilic cytoplasm and slightly atypical nuclei, often showing salt-and-pepper chromatin pattern. No mitotic figures are seen (hematoxylin and eosin; original magnification 600x).
C: Strong diffuse cytoplasmic positivity of chromogranin in neoplastic cells (anti-chromogranin; original magnification 200x).
D: Ki67 highlighted less than 1 % of positive neoplastic cells (anti-Ki67; original magnification 200x).

inflammation (18). Despite the well-documented phenomenon of enteroendocrine cell hyperplasia in the terrain of longstanding UC (19), an exact mechanism of the tumor development has still not been fully elucidated and the causal relationship with chronic inflammation or dysplasia has not been confirmed. In the study of Greenstein AJ et al. (18), the authors reported 11 cases of NETs in the group of 5 UC patients and 6 patients with Crohn's disease (CD). Nine cases were appendiceal tumors and two were located in the ileum. All tumors were incidental findings and no patient presented with distant metastases. On the other hand, Sigel EJ et al. (20) described a cohort of 6 UC and 8 CD patients with neuroendocrine neoplasms, of which 11 cases were well-differentiated NETs and 3 were represented by mixed small cell neuroendocrine carcinomas/adenocarcinomas. Interestingly, all tumors were found in the inflamed regions of the bowel, and one-third of the tumors showed dysplastic changes in the surrounding epithelium. Similarly, Grassia R et al. (10) reported two cases of rectal large-cell and small-cell neuroendocrine carcinomas arising in the terrain of longstanding left-sided UC. Both groups of authors speculate that the tumors may develop as a consequence of neuroendocrine differentiation from immature multipotent cells within the dysplastic epithelium. They also propose a hypothesis of pancellular dysplasia in chronically inflamed mucosa involving all cell types including enterocytes, goblet cells, Paneth cells, and neuroendocrine cells.

Neoplastic lesions may also develop in the ileal pouch. They represent rare findings and usually take the form of epithelial dysplasia. Review from Um JW et al. (6) describes 28 patients with pouch dysplasia and 43 patients with invasive cancer. From the cohort of cancer patients, only 11 of them had a tumor in the pouch body, while 32 cases were actually situated in the anal transition zone (ATZ). For all cases, the time period from the onset of the UC to the development of the neoplasia exceeded 10 years. In 2007, Scarpa M et al. (21) published a systematic review aiming at pouch dysplasia and found 23 observational studies and case series with a total sum of 2040 patients. According to their analysis, a pooled prevalence of dysplasia in the ileal pouch was 1,13 %, of which 0,98 % was represented by low-grade dysplasia and 0,15 % by high-grade dysplasia. Dysplastic changes were equally distributed among a pouch body, rectal cuff, and ATZ. To this day, there is no clear consensus on the risk factors of pouch dysplasia development. The only confirmed risk factor seems to be the presence of dysplasia or cancer in the previous resection specimen, showing a cumulative incidence of 4.2 % at 20 years after restorative proctocolectomy (21,22). Other risk factors, particularly a longstanding pouchitis and the presence of PSC, have also been speculated (23-25), but they have not been confirmed by larger cohort studies or systematic reviews.

To the best of our knowledge, only a few cases of neuroendocrine neoplasms in the ileal pouch have been reported so far. Resnick M et al. (7) described a case of an 81-year-old woman who underwent a proctocolectomy with a subsequent IPAA 23 years ago. She was referred to the hospital due to a monthly history of crampy lower abdominal pain. A CT scan was performed and revealed a 1,5 cm sized mass in the wall of the ileal pouch with

no signs of regional lymphadenopathy or distant metastases. In endoscopy, a submucosal bulk was noted, and subsequent biopsy revealed a focus of carcinoid tumor (a term used by the authors). The patient underwent a pouch excision with a permanent ileostomy and the presence of the tumor was confirmed also in the resection specimen. Al-Khyatt W et al. (8) published a case of a 46-year-old man, who underwent a proctocolectomy 8 years ago. At that time, he was admitted to the hospital due to abdominal pain and rectal bleeding. During the flexible endoscopy, a 3 cm large, ulcerated polyp was found in the pouch body. The biopsy samples showed only an inflamed ileal mucosa, and since the patient's symptoms subsequently ceased, he was treated conservatively, and the control endoscopy was repeated 4 months later. During the second endoscopy, the polyp was still present and multiple biopsies were taken, finally revealing the presence of a carcinoid tumor. Staging CT and octreotide scans found no signs of tumor dissemination and the patient underwent a pouch excision. Three years after the resection, the patient was free of local or systemic recurrence. The last publication comes from Parpounas C et al. (9) who described a case of 34-years-old male with an incidental finding of 2 cm ulceration in the pouch mucosa during a routine endoscopy performed 16 years after the initial proctocolectomy. The endoscopy was repeated three months later and at that time, a larger tumor with a central necrotic core was revealed. The tumor was confirmed also by pelvic magnetic resonance imaging. The patient underwent a complete removal of the pouch, and the subsequent histopathological examination described presence of a carcinoid tumor. The authors do not specify the exact type of the tumor, but according to the attached microphotographs, it consisted of small to moderate cells, and plentiful mitotic figures were seen. Fifteen months after the resection, the patient showed no signs of local or systemic recurrence. A presence of neuroendocrine neoplasia in the ileal pouch in a patient with PSC-UC is an exceedingly rare phenomenon. In our case, the conservative approach was preferred, since the patient was asymptomatic and had normal endoscopic findings in the pouch mucosa. After the systemic disease was excluded, the patient was put on active surveillance, and at the time of this publication, he showed no signs of disease progression.

In conclusion, patients with UC may infrequently develop dysplastic changes or invasive malignancy in the ileal pouch. Therefore, a possibility of a neoplastic complication should be kept in mind and these patients should undergo routine endoscopic surveillance. In rare instances, a tumor can show neuroendocrine differentiation. Since these tumors have been published only in a few reports, the outcome of the patients remains uncertain and there is still no clear consensus on the management of these patients or the necessity of eventual surgical intervention.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Dalibor Drab for reviewing the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

REFERENCES

1. **Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V.** Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103(5): 1444-1451.
2. **Bach SP, Mortensen NJ.** Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(24): 3288-3300.
3. **Grieco MJ, Remzi FH.** Surgical Management of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020; 49(4): 753-768.
4. **Bulow S, Bulow C, Vassen H, Jarvinen H, Bjork J, Christensen IJ.** Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(9): 1318-1323.
5. **Das P, Smith JJ, Tekkis PP, Heriot AG, Antropoli M, John Nicholls R.** Quality of life after indefinite diversion/pouch excision in ileal pouch failure patients. *Colorectal Dis* 2007; 9(8): 718-724.

6. **Um JW, M'Koma AE.** Pouch-related dysplasia and adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Tech Coloproctol* 2011; 15(1): 7-16.
7. **Resnick M, Pricolo V, Chen S.** Carcinoid tumor of the ileoanal pouch in a patient with ulcerative colitis. *RI Med J* 2013; 96(1): 30-31.
8. **Al-Khyatt W, Abercrombie JF.** Carcinoid tumour complicating a restorative ileo-anal pouch for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2013; 15(1): e62-63.
9. **Parpounas C, Richards B, Kourounis G, Poullou C, Tekkis P, Georgiou C.** Carcinoid tumor on ileo-anal pouch. *Ann Surg Case Rep* 2018; 1(1): 1002.
10. **Grassia R, Bodini P, Dizioli P, et al.** Neuroendocrine carcinomas arising in ulcerative colitis: coincidences or possible correlations? *World J Gastroenterol* 2009; 15(33): 4193-4195.
11. **Barsouk A, Rawla P, Barsouk A, Thandra KC.** Epidemiology of cancers of the small intestine: trends, risk factors, and prevention. *Med Sci (Basel)* 2019; 7(3): 46.
12. **Scherubl H, Schwertner C, Steinberg J, et al.** Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: early tumors and their management. *Z Gastroenterol* 2010; 48(3): 406-413.
13. **Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD.** Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6): 1717-1751.
14. **Strosberg J, Gardner N, Kvols L.** Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology* 2009; 89(4): 471-476.
15. **Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, et al.** Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(2): 163-169.
16. **Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF.** The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48(4): 526-535.
17. **Wong NA, Harrison DJ.** Colorectal neoplasia in ulcerative colitis-recent advances. *Histopathology* 2001; 39(3): 221-234.
18. **Greenstein AJ, Balasubramanian S, Harpaz N, Rizwan M, Sachar DB.** Carcinoid tumor and inflammatory bowel disease: a study of eleven cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(4): 682-685.
19. **Le Marc'hadour F, Bost F, Peoc'h M, Roux JJ, Pasquier D, Pasquier B.** Carcinoid tumour complicating inflammatory bowel disease, A study of two cases with review of the literature. *Pathol Res Pract* 1994; 190(12): 1185-1192; discussion 1193-1200.
20. **Sigel JE, Goldblum JR.** Neuroendocrine neoplasms arising in inflammatory bowel disease: a report of 14 cases. *Mod Pathol* 1998; 11(6): 537-542.
21. **Scarpa M, van Koperen PJ, Ubbink DT, Hommes DW, Ten Kate FJ, Bemelman WA.** Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007; 94(5): 534-545.
22. **Kariv R, Remzi FH, Lian L, et al.** Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology* 2010; 139(3): 806-812, 812.e801-802.
23. **Remzi FH, Fazio VW, Delaney CP, et al.** Dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of prospective evaluation after a minimum of ten years. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(1): 6-13.
24. **Veress B, Reinholt FP, Lindquist K, Lofberg R, Liljeqvist L.** Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: dysplasia develops in a subgroup of patients. *Gastroenterology* 1995; 109(4): 1090-1097.
25. **Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al.** Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(1): 81-89; quiz 82-83.

SOUDNÍ LÉKAŘSTVÍ

Forensic Medicine

ROK / Year **2024** – ROČNÍK / Volume **69** – ČÍSLO / Number **3**

ŠÉFREDAKTOR / Editor-in-Chief

Prof. MUDr. Miroslav Hirt, CSc.

Ústav soudního lékařství, LF MU, Brno

ZÁSTUPCE ŠÉFREDAKTORA / Deputy Editor

Doc. MUDr. František Vorel, CSc.

Oddělení soudního lékařství, Nemocnice České Budějovice

VÝKONNÝ REDAKTOR / Managing Editor

MUDr. Jan Krajsa, Ph.D.

Ústav soudního lékařství, LF MU Brno

REDAKČNÍ RADA / Editorial Board

Prof. MUDr. Petr Hejna, Ph.D., MBA

Ústav soudního lékařství LF UK a FN
Hradec Králové

Prof. MUDr. Lubomír Straka, Ph.D.

Ústav soudního lékařství
a medicínských expertíz JLF UK a UNM Martin

Prof. MUDr. Jozef Šidlo, CSc.

Ústav soudního lékařství, LF UK
Bratislava

doc. MUDr. Miloš Sokol, Ph.D., MBA, LL.M.

Vojenský ústav soudního
lékařství, Praha

Doc. MUDr. Silvia Farkašová Iannaccone, Ph.D.

Ústav soudního lékařství UPJŠ
Lekárska fakulta Košice

Doc. MUDr. Martin Janík, Ph.D.

Ústav soudního lékařství
a medicínských expertíz JLF UK a UNM Martin

MUDr. Petr Handlos, Ph.D., MBAce

Ústav soudního lékařství FN Ostrava

MUDr. Mgr. Tomáš Vojtíšek, Ph.D.

Ústav soudního lékařství, LF MU, Brno

ČESTNÁ REDAKČNÍ RADA / Honorable Editorial Board

Doc. ing. M. Balíková, CSc.

Ústav soudního lékařství a toxikologie
1.LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. J. Krajčovič, Ph.D.

Ústav soudního lékařství a medicínských expertíz
JLF UK a UNM Martin

Prof. MUDr. F. Novomeský, Ph.D.

Ústav soudního lékařství
a medicínských expertíz JLF UK a UNM
Martin

MUDr. M. Beran, Ph.D.

Ústav soudního lékařství
2. LF UK, Praha

Prof. MUDr. J. Dufková

Frankfurt am Main, SRN

Doc. RNDr. P. Ondra, CSc.

Ústav soudního lékařství
a med. práva LF UP, Olomouc

Prof. MUDr. I. Bouška, CSc.

Ústav soudního lékařství,
2. LF UK, Praha

Doc. MUDr. Bulent Eren

Bursa, Turkey

Prof. MUDr. O. Fryc

Institut Universitaire de Médecine
Légale, Geneve, Schweiz

RNDr. M. Staňková, Ph.D.

Ústav soudního lékařství FNŠP, Ostrava

MUDr. I. Dvořáček, Ph.D.

Ústav soudního lékařství
FNŠP, Ostrava

Doc. RNDr. I. Mazura, CSc.

Oddělení medicínské informatiky
Ústav informatiky AVČR, Praha

MUDr. M. Vítovják

Ústav soudního lékařství
a med. práva LF UP, Olomouc

Květa Blatná - Administrativní práce

OBSAH

I Pitva: benefity pro medicínu a společnost napříč historií Straka L., Krajčovič J., Janík M., Rybářová V., Sivulič R., Jurášeková P., Novomeský F.	30
I Bodnožezná poranění: Postmortem CT angiografie Handlos P., Uvíra M., Vojtek V., Smutná M., Mertová J.	34
I Otřes mozku, respektive lehké mozkové poranění ze soudnělékařského hlediska Vorel F., Ostrý S.	37

CONTENTS

I Autopsy: the benefits for medicine and society throughout history Straka L., Krajčovič J., Janík M., Rybářová V., Sivulič R., Jurášeková P., Novomeský F.	30
I Sharp-force injuries: Postmortem CT angiography Handlos P., Uvíra M., Vojtek V., Smutná M., Mertová J.	34
I Concussion or mild traumatic brain injury from a forensic medical point of view Vorel F., Ostrý S.	37

Autopsies: the benefits for medicine and society throughout history

Lubomír Straka^{1,2}, Jozef Krajčovič^{1,2}, Martin Janík^{1,2}, Veronika Rybárová^{1,2}, Richard Sivulič^{1,2}, Petra Jurášeková^{1,2}, František Novomeský¹

¹Department of Forensic Medicine and Medicolegal Expertise, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, University Hospital, Martin, Slovak Republic

²Medico-Legal Department of Health Care Surveillance Authority, Martin, Slovak Republic

SUMMARY

Autopsies have played a crucial role in human medicine, forming a key foundation of medical knowledge. These final medical-anatomical procedures remain irreplaceable, shedding light on diagnoses, optimizing treatments, preventing disease spread, educating healthcare professionals, and influencing state jurisdiction. Despite the decline in the number of autopsies performed in recent decades, their medical-social significance remains essentially unchanged. Even today, autopsies contribute indispensably to the advancement of medicine and the benefit of society as a whole.

Keywords: autopsy – history of autopsies – significance of autopsies – anatomical autopsy – clinical autopsy – forensic autopsy

Pitva: benefity pro medicínu a společnost napříč historií

SÚHRN

Pitvy zohrávali klúčovú úlohu vo vývoji humánnej medicíny, možno ich teda právom označiť za klúčové východisko medicínskeho poznania. Tieto finálne medicínsko-anatomické úkony tvoria aj v súčasnosti virtuálnu *axis cognitionis medicinae*, pričom naďalej zostávajú imanentne nenahraditeľné z viacerých dôvodov. Nálezy a závery pitiev vnášajú svetlo do klinického bremena diagnóz, majú *eo ipso* priamy impakt na optimalizáciu liečebných postupov, prevenciu šírenia chorôb, vzdelávanie zdravotníckych pracovníkov a tiež ovplyvňujú štátnu jurisdikciu. História identifikuje tri hlavné typy pitiev: pitvu anatomickú, ktorá skúma štruktúru a funkciu ľudského tela; pitvu klinickú, zameranú na príčinu, lokalizáciu a patogenézu chorôb a pitvu forenznú, ktorá definuje smrť individua z aspektu násilných javov a dejov, vonkajších i vnútorných. Takéto typy pitiev vygenerovala historická spoločenská objednávka na univerzitách v Padove, Viedni, Berlíne a Lipsku. V súčasnosti, napriek poklesu počtu vykonaných pitiev v ostatných desaťročiach, zostáva ich medicínsko-sociálny význam v podstate nemenný. Aj dnes pitvy zomrelých nezastupiteľne prispievajú k rozvoju medicíny a prospechu celej spoločnosti. Hoci niektoré kultúry či religiózne spoločenstvá majú aj dnes voči pitvám často neprekonateľné výhrady, pitvami získané poznatky i napriek tomu výrazne zlepšili zdravie mnohých, aj v týchto krajinách. Ukazuje sa, že aj napriek neskutočnému tempu rozvoja biofyziky a medicínskych vied či technológií zostane pitva ako symbolické gnozeologicky determinované vloženie ruky odborníka do tela mŕtveho nenahraditeľným zdrojom poznania.

Kľúčové slová: pitva – história pitiev – význam pitiev – anatomická pitva – klinická pitva – súdna pitva

Soud Lek 2024; 69(3): 30–33

*Hic locus est ubi mors gaudet succurrere vitae.**

Inscription on the Entrance of Autopsy Theatre, University of Vienna

Autopsy of deceased human, also known as a dissection or necropsy, is a medical examination of a body after death. It is a current medical procedure performed surgically to determine the thanatogenesis – the cause of death and the mechanisms or circumstances that led to the fatal outcome (1). The modern autopsy is defined as the systematic external and internal examination of a body to establish the presence or absence of diseases or injury in the deceased through gross examination of the body and microscopic investigation of the tissues (2).

✉ Correspondence address:

Veronika Rybárová, MD, PhD

Department of Forensic Medicine and Medicolegal Expertise
Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava
University Hospital

Kollárova 2, 036 01 Martin, Slovak Republic

tel.: +421434132770

e-mail: veronika.rybarova@uniba.sk

Delivered: July 17, 2024

Accepted: August 17, 2024

* - *Toto je miesto kde sa smrť raduje pomáhajúc životu...*

HISTORICAL DEVELOPMENT OF SOCIETY'S APPROACH TO AUTOPSY

The history of autopsies is a long and fascinating journey that has greatly benefited our understanding of human health and disease. Before the Renaissance, the performance of autopsies was unsystematic and depended more on the individual progress of countries or individuals. Here's a glimpse into its timeline:

- throughout history, various activities contributed to the advancement of knowledge about human anatomy, such as the treatment of severe internal injuries, the opening of bodies as part of sacrifices, or the simple observation of badly mutilated corpses

- the first mentions of cadavers being autopsied for the purpose of verifying diagnoses are found in Egyptian Heliopolis and date back to the 5th millennium BC (3). Later examples include the Jewish Talmud and the Indian physician Sushruta, who provided instructions for dissection and described the composition of the human body

- the earliest documented dissections for studying disease were performed by the Alexandrian physicians Herophilus and Erasistratus around 300 BCE. They established the first an-

atomical school, publicly dissected bodies, and wrote the first anatomical manual, which included descriptions of organs and tissues

- Galen of Pergamum (129-216), a prominent Greek physician, made a significant advancement by being the first to correlate a patient's symptoms with his findings from examining deceased bodies, specifically focusing on the "affected part." This approach paved the way for the development of autopsies, although he did not dissect human bodies himself due to religious and cultural restrictions

- the Medieval Period largely discouraged autopsies due to religious beliefs and taboos surrounding the dead body. This period represented an intermediate stage between external inspection and dissection. Cruentation (the ordeal of the bier) was a simple test: the suspected murderer would approach the dead body and strike its wounds. Evidence of guilt was revealed if fresh bleeding occurred, the body twitched, or foam appeared at the mouth. The success of this method likely stemmed from the fact that the killer was often susceptible to psychological intimidation and would give himself away (4)

- Avicenna, also known as Ibn Sina (980-1037), was a prominent figure who significantly advanced the practice of autopsies during the Islamic Golden Age. His book, *The Canon of Medicine*, became a cornerstone of medical knowledge for centuries. It included a dedicated chapter with detailed descriptions of functional neuroanatomy, likely based on his autopsy observations. Thus, during the decline of European science, Islamic countries preserved and developed previously achieved knowledge

- Pope Innocent III, in an attempt to save two Italian clerics who were involved in the untimely deaths of men struck on the head during skirmishes, demanded medical evidence to assist them. His decretals issued in 1209 provided fundamental canon law for the formal appointment of doctors to the courts to give evidence about the cause of death and the nature of wounds (4). Thus, endowed with the authority of the Church, secular authorities soon turned to dissection in the name of justice.

Education gradually began to return from Islamic countries back to Europe. Since then, autopsies have played a critical role in the advancement of medicine and continue to be important for several reasons:

- leading to more accurate diagnoses and improved treatments
- helping prevent the spread of disease
- training the next generation of medical professionals
- aiding the criminal justice system.

GENERAL TYPES OF AUTOPSIES

Historically, three basic types of autopsies are recognized (2):

1. **The normal anatomy autopsy** studies the structure and function of the human body. This type of autopsy was largely established at Italian universities. In Padua, Andreas Vesalius (1514-1564) (Fig. 1) challenged prevailing medical knowledge based on Galen's work by performing dissections on human cadavers. He wrote his famous series of books on human anatomy, *"De Humani Corporis Fabrica Libri Septem."* The anatomic theatre was located directly in the main building at Padua University – Palazzo Bo. Later, the study of human anatomy progressed further, especially in the Netherlands. In our countries, Bohemia and Slovakia, the unforgettable name of Dr. Ioannes Lessenius should be remembered due to his fundamental contributions to the development and popularization of autopsy dissection techniques.

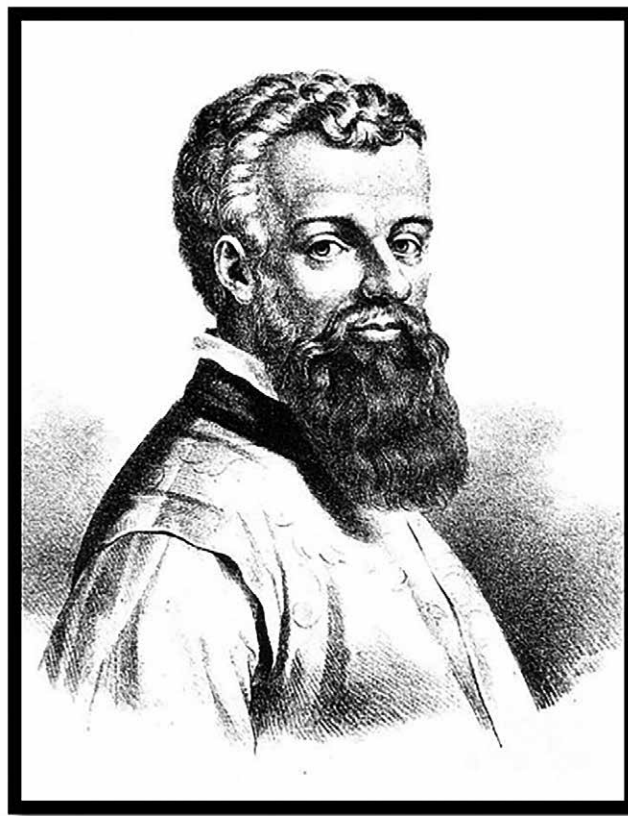


Fig. 1. Andreas Vesalius (1514-1564) (source: public domain).

2. **The clinical autopsy** studies the cause, locus, etiology, and pathogenesis of disease. Its origin was also at Padua University. The 18th century witnessed the work of Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) (Fig. 2), often referred to as the "father of anatomical pathology." He meticulously performed autopsies to study the cause and locus of diseases, documented autopsy findings, and correlated them with patients' medical histories, laying the groundwork for modern pathological practices based on autopsies. He was the author of the famous book *"De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis,"* where the clinical observations of about 700 patients were compared with their later postmortem findings. The father of modern microscopic histology is considered to be Marie François Xavier Bichat (1771-1802), a renowned French anatomist and pathologist. He studied tissues as the cause of disease and death.

Further major developments in clinical pathology were achieved at Paris Hospital and later in Vienna by Professor Carl Freiherr von Rokitansky (1804-1878) (Fig. 3), known for his autopsy of Ludwig van Beethoven. His handbooks on general and special pathology represent the dawn of modern clinical autopsies. Another important pioneer of clinical autopsies was Professor Rudolf Virchow (1821-1902) (Fig. 4), founder of the Museum of Pathology, which still stands in the Charité area of Berlin. His book *Die Sections-Technik im Leichenhaus des Charité Krankenhauses* standardized autopsy procedures in practice. Virchow also developed methods for forensic autopsy.

Clinical autopsies were responsible for the discovery of many previously unknown diseases. For a large part of history, clinical autopsies also became the main method for research in medicine. Autopsy still remains the "gold standard" for determining the cause and manner of death, thus being superior to external examinations with consideration of the clinical history of patient. However, it is important to note that today's pathology

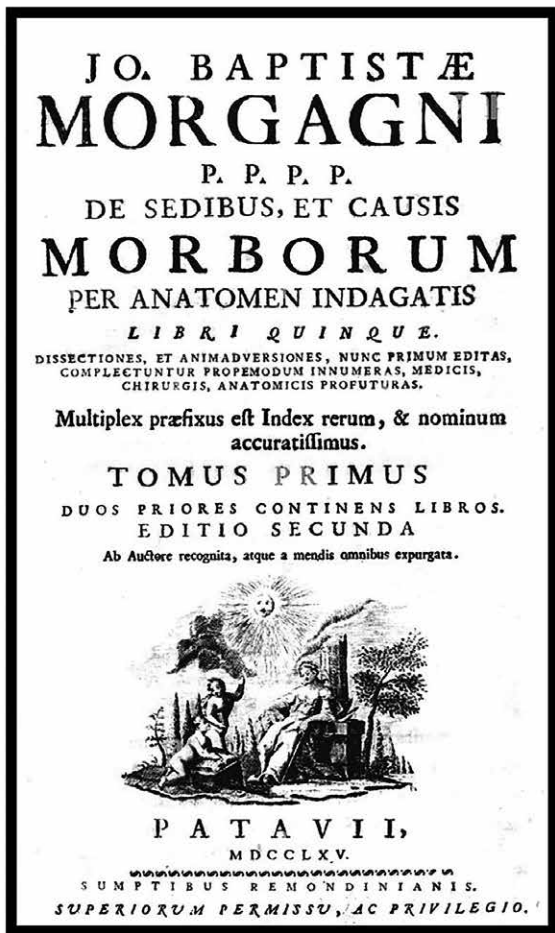


Fig. 2. Morgagni, J.N.: De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis, 1765 (source: public domain).



Fig. 3. Carl Freiherr von Rokitansky (1804-1878) (source: public domain).

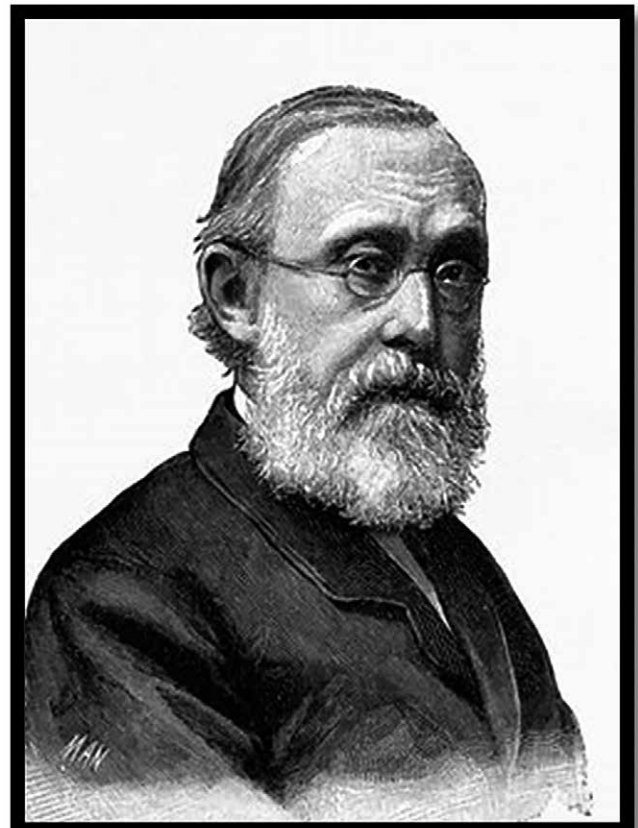


Fig. 4. Rudolf Virchow (1821-1902) (source: public domain).

is experiencing a sharp decline in interest in performing autopsies, a trend that appears to be worldwide (5, 16). In some EU countries, including the Slovak Republic, clinical autopsies are primarily performed by forensic specialists.

3. **The forensic autopsy** is crucial in determining the cause and manner of violent deaths, particularly by interpreting the influence of external violence on the process of dying. Since the 17th century, professors of forensic medicine at the University of Leipzig were requested to perform autopsies rather than just wound inspections.

A significant role in the development of forensic medicine was played by Johann Ludwig Casper (1796-1874), known for advocating a more systematic and detailed approach to autopsies. His emphasis on consistency and adherence to established autopsy and investigation procedures helped ensure the accuracy and reliability of information obtained from autopsies. His focus on the standardization of forensic procedures and applications, based on thorough knowledge, was crucial in highlighting the role of autopsies within the evolving field of forensic medicine. Casper also wrote a fundamental handbook of forensic medicine based on his personal experience with autopsies.

Another famous handbook on forensic medicine, as well as an atlas of forensic medicine, was written by Professor Eduard von Hofmann (1837-1897) in Vienna. In recent decades, a notable development in forensic radiology has been observed. Modern forensic radiology uses sophisticated non-invasive imaging techniques, such as CT scans or MRI, and has even established the term "virtual autopsy" instead of traditional autopsy, where anatomical data concerning the state of internal organs within the human body are obtained solely through imaging methods (6, 14).

While the term “virtual autopsy” sounds modern and practical, it cannot replace the traditional autopsy. There are many specific sensations during a traditional autopsy (such as the gentle smell of toxins or the consistency of organs) that can be detected by a skilled examiner and cannot be evaluated by even the most sophisticated imaging techniques. Modern imaging in forensic medicine is essential for objective and precise documentation of findings (3, 6, 9), but to clarify the cause and manner of death, the traditional autopsy remains the gold standard (14).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The number of autopsies performed has declined in recent decades due to various factors, but their importance remains undeniable. Autopsies offer a wide range of benefits that contribute to both medicine and society as a whole.

Medical Benefits:

Determining Cause of Death: This is perhaps the most crucial benefit. When the cause of death is unclear and cannot be established through medical history and clinical tests, an autopsy can provide definitive answers (4). This helps families understand what really happened and allows clinicians to improve future diagnostic approaches.

Validating Diagnoses: Autopsies can confirm or refute a suspected diagnosis made during a patient’s lifetime. This helps clinicians refine their diagnostic skills and improve patient care (15, 16).

Understanding Disease Processes: By thoroughly examining the organs and tissues, autopsies can disclose how particular diseases progress and affect the body. This knowledge is vital for developing new treatments and therapies (10).

Evaluating Treatment Effectiveness: Autopsies can assess how well a particular treatment worked or if there were unexpected side effects. This information guides future treatment strategies (10, 15).

Identifying New Diseases: Sometimes, autopsies may uncover previously unknown diseases or variations in existing

ones. This can lead to the development of new diagnostic tools and treatments (2, 7).

Societal Benefits:

Legal Investigations: In cases of suspected foul play, autopsies are essential for determining the cause and manner of death, even in criminal cases. This helps to enforce the law and promote justice in the country (11, 17).

Public Health: By identifying infectious diseases or environmental hazards that might have contributed to a death, autopsies have a direct impact on the protection of public health (7, 12).

Medical Education: Autopsies are a valuable learning tool for medical students and residents. They provide a firsthand opportunity to observe the effects of diseases on the human body (8).

Medical Research: As mentioned earlier, autopsies are crucial for validating findings from new technologies used in medical research (2, 10).

Overall, autopsies are still a valuable tool for medicine, research, and society. They provide insights that would be impossible to obtain through other means, ultimately contributing to a better understanding of the human body (normal anatomy autopsies), improving healthcare and disease prevention (clinical autopsies), and playing an irreplaceable role in suppressing criminality (forensic autopsies). There may be some religious concerns about autopsies in Arab Muslim countries, where the Holy Book Al-Qur’an and Islamic law codex Sharia state that the deceased should be buried as soon as possible, ideally by sundown. In such situations, an autopsy may delay the burial process (1, 13). The performance of an autopsy, whether for teaching, diagnostics, or ruling out or confirming a violent death, remains extremely important. A society that does not perform autopsies becomes less healthy, more vulnerable, and more dangerous.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

REFERENCES

1. **Al-Waheeb S, Al-Kandary N, Aljerian K.** Forensic autopsy practice in the Middle East: Comparisons with the West. *J Forens Legal Med* 2015; 36: 52-53.
2. **Buja LM, Barth RF, Krueger GR et al.** The importance of the autopsy in medicine: Perspectives of pathology colleagues. *Acad Pathol* 2019; 6: 1-9.
3. **Blokker BM, Wagenveld IM, Weusting AC et al.** Non-invasive or minimally invasive autopsy compared to conventional autopsy of suspected natural deaths in adults: a systematic review. *Eur Radiol* 2016; 26: 1159-1179.
4. **Cecchetto G, Bajanowski T, Cecchi R et al.** Back to the future – Part 1. The medico-legal autopsy from ancient civilization to the post-genomic era. *Int J Legal Med* 2017; 131: 1069-1083.
5. **Davies DJ, Graves DJ, Landgren AJ et al.** The decline of the hospital autopsy: a safety and quality issue for healthcare in Australia. *Med J Austral* 2004; 180(6): 281-285.
6. **Eriksson A, Gustafsson T, Höistad M et al.** Diagnostic accuracy of postmortem imaging vs autopsy - a systematic review. *Eur J Radiol* 2017; 89: 239-269.
7. **Griffin KJ.** Autopsy in the time of COVID. *Diag Histopat* 2021; 27(3): 134-137.
8. **Charlton R.** Autopsy and medical education: a review. *J R Soc Med* 1994; 87(4): 232-236.
9. **Jalalzadeh Z, Giannakopoulos GF, Berger FH et al.** Post-mortem imaging compared with autopsy in trauma victims - a systematic review. *Forens Sci Internat* 2015; 257: 29-48.
10. **Langer R, Tröhler A, Schnüriger B et al.** Implementation of modern tools in autopsy practice-the ways towards contemporary postmortem diagnostics. *Virchovs Arch* 2019; 474: 149-158.
11. **Madea B.** History of Forensic Medicine. Berlin: Lehmanns Media GmbH; 2017.
12. **Marinescu D, Rogozea I.** The role and importance of autopsy-a practical and ethical approach. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov* 2014; 7(2): 85-91.
13. **Mohammed M, Kharoshah MA.** Autopsy in Islam and current practice in Arab Muslim countries. *J Forens Legal Med* 2014; 23: 80-83.
14. **Morgan B, Ruddy GN.** How does post-mortem imaging compare to autopsy, is this a relevant question? *J Forens Radiol Imag* 2016; 4: 2-6.
15. **Roulson J, Benbow EW, Hasleton PS.** Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review. *Histopathol* 2005; 45(6): 551-559.
16. **Shojania KG, Burton EC, McDonald KM et al.** Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time. A systematic review. *JAMA* 2003; 289(21): 2849-2856.
17. **Watson KD.** Forensic Medicine in Western Society. London: Routledge; 2011.

Bodnořezná poranění: Postmortem CT angiografie

Petr Handlos^{1,2}, Matěj Uvíra^{1,2,3}, Vladimír Vojtek⁴, Martina Smutná⁴, Jana Mertová¹

¹ Ústav soudního lékařství FN Ostrava

² Ústav soudního lékařství LF Ostravské univerzity

³ Fingerlandův ústav patologie LF UK Hradec Králové

⁴ Ústav radiodiagnostický FN Ostrava

SOUHRN

V článku autoři popisují způsob zavedení postmortem CT angiografie do praxe na Ústavu soudního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava v případech bodnořezných poranění končetin. Detailně je popsána nezbytná příprava cévního řečiště před provedením samotné angiografie, způsob aplikace kontrastní látky do cévního řečiště i praktické tipy usnadňující následné provedení konvenční pitvy. Stručně je uveden rovněž souhrn publikovaných prací zabývajících se problematikou postmortem CT angiografie, popisující nejen její nesporné výhody, ale také limity a úskalí, která s sebou tato metoda přináší.

Klíčová slova: bodnořezná poranění – forenzní radiologie – postmortální angiografie – pitva – soudní lékařství

Sharp-force injuries: Postmortem CT angiography

SUMMARY

This article describes a method of introducing postmortem CT angiography into daily forensic medicine practice involving cases of limb stab wounds investigated at the Department of Forensic Medicine, University Hospital Ostrava. The essential preparation of the vessels as well as practical tips facilitating the subsequent performance of a classic autopsy are described in detail. Article also includes brief review of published papers dealing with PMCT angiography related issues, advantages which brings CT angiography into forensic routine work, but also its limits and pitfalls.

Keywords: sharp force injuries – forensic radiology – postmortem CT angiography – autopsy – forensic medicine

Soud Lek 2024; 69(3): 34–36

Provádění postmortem CT (PMCT) vyšetření se v posledních letech stalo na většině pracovišť soudního lékařství rutinní záležitostí. Limitací uvedené metody je hodnocení poranění měkko-tkáňových struktur, včetně poranění velkých cévních kmenů. Právě z těchto důvodů se u PMCT začaly po vzoru klinické radiologie používat kontrastní látky (1,2). Tyto byly zprvu do cévního řečiště aplikovány selektivně v místě poranění či cévních anomálií, posléze došlo k rozvoji metod umožňující provedení celotělové angiografie. Pro rutinní využití zobrazovacích technik v soudním lékařství je třeba, aby byly metody standardizované a získané snímky byly správně interpretovány (3). V současné době je pravděpodobně nejpoužívanější technikou tzv. vícefázová postmortální CT-angiografie (MPMCTA) představující standardizovanou metodu pro vyšetřování cév hlavy, hrudníku a břicha (2,4). Pro vyšetřování cévního řečiště horních a dolních končetin nejsou aktuálně vytvořeny žádné standardizované protokoly. Technika MPMCTA umožňuje vyplnění pouze končetinových tepen, zatímco žilní systém končetin zůstává nenaplňen či vyplněn pouze neúplně (5). Na Ústavu soudního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava (ÚSL FNO) jsme se vydali cestou

rozvoje PMCT angiografie u poranění cévních struktur končetin způsobených ostrými nástroji.

MATERIÁL A METODY

U osob s bodnořeznými poraněními horních končetin byla provedena preparace cévního řečiště nad místem zranění a do tepenného i žilního řečiště byl zaveden umělohmotný vícecestný katetr. Následně bylo propláchnuto cévní řečiště fyziologickým roztokem a provedeno nativní CT snímkování poraněné končetiny na přístroji Siemens Somatom Force (parametry skenování 120 kV, 400 mAs). Poté byla aplikována do cévního řečiště kontrastní jodová látka Omnipaque 350 (koncentrace 350 mg I/ml). V některých případech byla použita směs jodové kontrastní látky s agarem v poměru 1:15, případně 1:10 podle potřeby odlišení kontrastu tepenného a žilního řečiště. Před samotnou aplikací kontrastní směsi bylo provedeno zahřátí agaru, což vedlo k jeho zkapalnění. Poté byla směs tekutého agaru a kontrastní látky aplikována do cévního řečiště pomocí injekční stříkačky a vícecestné kanyly. Pro odlišení tepenného a žilního řečiště při následně provedené pitvě byla v některých případech kontrastní směs dobarvena potravinářských barvivem. Po provedení PMCT angiografie byly vytvořeny MPR (multiplanární rekonstrukce) a VRT (volume rendering technique) rekonstrukce pro přehledné zobrazení cévního řečiště a jeho lézí.

VÝSLEDKY

PMCT angiografie byla provedena celkově u 10 osob s bodnořeznými poraněními horních i dolních končetin. U 7 osob došlo

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Bc. Jana Mertová

Ústav soudního lékařství FN Ostrava

17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Tel.: +420 597 371 713

Fax: +420 597 371 706

E-mail: jana.mertova@fno.cz

Delivered: June 24, 2024

Accepted: July 24, 2024



Obr. 1. Mnohočetné řezné rány a nářezy kůže v oblasti přední plochy levého zápěstí způsobené plochým bodnořezným nástrojem (A). Pitva předloktí s preparací arteria radialis, jejíž lumen je dilatováno, vyplněno agarem; modrá šipka zobrazuje nářez v arteria radialis (B). Únik kontrastní látky z poraněné arteria ulnaris (C). Červená šipka zobrazuje méně denzní arteria tibialis anterior; modrá šipka zobrazuje únik kontrastní látky z poraněného varixu na bérce (D).

k poranění jedné z horních končetin, u 2 osob byly poraněny obě horní končetiny a u 1 osoby byla zraněna dolní končetina. Po fotografickém zadokumentování poranění a zajištění biologického materiálu pro toxikologické vyšetření byla provedena PMCT angiografie a následně pitva včetně preparace cévního systému s komparací jednotlivých nálezů (obr. 1A-D).

DISKUZE

Ve většině případů bodných či řezných poranění nečiní určení příčiny úmrtí významné potíže. Větší výzvou jsou však odpovědi na otázky týkající se poranění konkrétních anatomických struktur, určení průběhu, délky a orientace bodných kanálů apod. Některé z těchto problémů se v minulosti podařilo vyřešit zavedením nativního PMCT vyšetření do praxe, které však pouze v ojedinělých případech umožnilo prokázat poranění velkých cévních struktur včetně srdce, jelikož jeho největší slabinou je omezený kontrast měkkých tkání a nízká schopnost vizualizace cévního systému (2,6).

Teprve až zavedení PMCT angiografie umožnilo významně zlepšit diagnostické možnosti detekce zdrojů krvácení, a to díky doplňkové vizualizaci poraněných cévních struktur (3,5). Na rozdíl od konvenční pitvy je možno detekovat i poranění menších cév, které je makroskopicky diagnostikováno zpravidla pouze dle anatomické znalosti a současně přítomnosti prokrvácení

a krevních podlitin v okolí jednotlivých otevřených poranění kožního krytu (3,7). V porovnání s klinickou „antemortem“ CT angiografií nastává při PMCT angiografii problém s distribucí kontrastního média v těle, jehož transport je u živých pacientů zajištěn krevním oběhem. Při provádění PMCT angiografie by proto mělo být vždy provedeno alespoň jedno nativní CT vyšetření a tři angiografické fáze, aby se předešlo chybné interpretaci radiologických nálezů (3).

Dle odborné literatury může být PMCT angiografie rovněž použita jako nástroj pro vizualizaci trajektorie střelných i bodných kanálů (2,8,9). Moskala et al. poukazuje na přínos PMCT angiografie jako doplňku ke konvenční pitvě pro získání důležitých dat u poranění ostrým předmětem především v lokalitách těla, které jsou běžnými pitevními technikami jen obtížně dostupné (oblast baze lebni, páteře či páteřního kanálu) (10). Jednotliví autoři se však shodují, že v případech bodných a řezných poranění nemůže PMCT angiografie zcela nahradit konvenční pitvu (11).

Ve srovnání s konvenční pitvou či PMCT bez kontrastní látky přináší PMCT angiografie lepší výsledky pro získání zásadních forenzních nálezů (12). Porovnáním výsledků PMCT angiografie a konvenční pitvy byla u PMCT angiografie zaznamenána mnohem vyšší citlivost při identifikaci zdroje krvácení (3). Kombinace konvenční pitvy a PMCT angiografie pak pomáhá odhalit i většinu drobných poranění (12). Srovnáním PMCT angiografie s klinickou „antemortem“ CT angiografií bylo prokázáno, že

PMCT angiografie je při detekci poškozených cév ještě citlivější než klinická CT angiografie (2). PMCT angiografie má však i své nedostatky, a to zejména v případech vícečetných bodných poranění, kdy se jednotlivé bodné kanály sumují a není tak možné jednoznačně určit trajektorii jednotlivých kanálů (5,13). Další komplikace může vyvstat u stanovení délky bodného kanálu, kdy i přes určení anatomických struktur, které byly poškozeny, nelze vždy s jistotou určit konec bodného kanálu. Bodný kanál často končí v měkkých tkáních a není zcela kontrastně vyplněn, což znemožňuje spolehlivé posouzení jeho délky (11).

Na ÚSL FNO jsme PMCT angiografie začali provádět při poranění cévního řečiště končetin, což je technicky méně náročně a nejsou kladeny velké nároky na množství použité kontrastní látky. Zpočátku provádění tohoto vyšetření jsme se potýkali s problémem, kdy po aplikaci kontrastní látky do cévního řečiště docházelo k jeho kolapsu, což při následně provedené pitvě ztěžovalo a místy až znemožňovalo objektivizaci poranění zejména drobných tepenných i žilních větví. Tento problém jsme vyřešili vytvořením směsi kontrastní látky a agaru, který v cévním řečišti při poklesu pod 40 °C ztuhnul a zabránil kolapsu vyšetřovaných cév. Vzájemný poměr kontrastní látky a agaru pak ovlivňoval i denzitu vyšetřovaných cévních struktur. Pro snadnou orientaci při pitvě jsme v některých případech obarvili agar potravinářským barvivem, čímž jsme dosáhli vizuálního odlišení žilního a tepenného řečiště. Problematické u uvedené metody bylo rychlé tuhnutí agaru v cévním řečišti, což při špatně propláchnutých cévách mělo za výsledek, že se v některých případech kontrastní látka nedostala až do periferních cévních větví. Aplikace agaru proto musí být provedena velmi rychle a ve velkém objemu. Jako nejvýhodnější postup se nám tedy osvědčilo nejprve propláchnout cévní řečiště fyziologickým roztokem, což by mělo zajistit jeho dobrou průchodnost, poté aplikovat samotnou kontrastní látku a CT vyšetřením ověřit, že se kontrast dostal až do periferních větví cévního řečiště a až následně do cévního řečiště aplikovat obarvenou směs agaru a kontrastní látky a opět provést CT vyšetření.

Velkým přínosem PMCT angiografie byla znalost anatomických poměrů, variability cévního řečiště i jednotlivých poranění ještě před provedením samotné pitvy. Tyto znalosti pak umožnily zvolení a přizpůsobení vhodné pitevní techniky u jednotlivých zemřelých. Uvedená metoda rovněž umožňuje přezkoumatelnost jednotlivých nálezů, zvláště pak v případech navazujícího znaleckého zkoumání pro potřeby trestního řízení. Při provádění PMCT angiografie je třeba také pamatovat na to, že před pitvou dochází k aplikaci kontrastní látky do cévního řečiště. Před provedením PMCT angiografie by proto měl být zajištěn materiál pro toxikologické vyšetření. Při hodnocení postmortálního histopatologického vyšetření musí být rovněž brány v úvahu i možné změny způsobené aplikací kontrastní látky (11).

ZÁVĚR

Naše zkušenosti s prováděním PMCT angiografie potvrdily již publikované závěry, a to zejména její schopnost podrobně zobrazit anatomické poměry a jednotlivá poranění cévních struktur. Použití obarvené směsi agaru s kontrastní látkou navíc zvyšovalo přehlednost cév při provedení samotné pitvy. Limitace této metody spatřujeme zejména ve vytiženosti CT přístroje, který je ve FNO rutinně používán pro klinické pacienty a nutnosti financovat tato vyšetření formou grantů, jelikož provedení PMCT angiografie není v současné době hrazeno zdravotními pojišťovnami.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOs/2023).

LITERATURA

1. **Grabherr S, Doenz F, Steger B, et al.** Multi-phase post-mortem CT angiography: development of a standardized protocol. *Int J Legal Med* 2011; 125: 791–802.
2. **Grabherr S, Grimm J, Dominguez A, Vanhaebost J, Mangin P.** Advances in post-mortem CT-angiography. *Br J Radiol* 2014; 87: 20130488.
3. **Palmiere C, Binaghi S, Doenz F, et al.** Detection of hemorrhage source: the diagnostic value of post-mortem CT-angiography. *Forensic Sci Int* 2012; 222: 33–39.
4. **Woźniak K, Moskała A, Rzepecka-Woźniak E, Kluza P, Romaszko K, Lopatin O.** Post-mortem imaging in sudden death cases due to arterial or cardiac hemorrhage. *Rechtsmedizin* 2017; 27: 427–432.
5. **Grabherr S, Grimm JM, Heinemann A.** Atlas of postmortem angiography. Springer; 2016.
6. **Saunders SL, Morgan B, Raj V, Ruddy GN.** Post-mortem computed tomography angiography: past, present and future. *Forensic Sci Med Pathol* 2011; 7: 271–277
7. **Heinemann A, Vogel H, Heller M, Tzikas A, Püschel K.** Investigation of medical intervention with fatal outcome: the impact of post-mortem CT and CT angiography. *Radiol Med* 2015; 120: 835–845.
8. **Ruder TD, Ross S, Preiss U, Thali MJ.** Minimally invasive post-mortem CT-angiography in a case involving a gunshot wound. *Leg Med* 2010; 12: 154–156.
9. **Vester ME, Nolte KB, Hatch GM, Gerrard CY, Stoel RD, van Rijn RR.** Postmortem computed tomography in firearm homicides: a retrospective case series. *J Forensic Sci* 2020; 65: 1568–1573.
10. **Savall F, Dedouit F, Mokrane FZ, Rougé D, Saint-Martin P, Telmon N.** An unusual homicidal stab wound of the cervical spinal cord: A single case examined by post-mortem computed tomography angiography (PMCTA). *Forensic Sci Int* 2015; 254: e18–e21.
11. **Moskała A, Woźniak K, Kluza P, et al.** Validity of post-mortem computed tomography angiography (PMCTA) in medico-legal diagnostic management of stab and incised wounds. *Arch Med Sadowej Kryminol* 2012; 62: 315–326.
12. **Grabherr S, Heinemann A, Vogel H, et al.** Postmortem CT angiography compared with autopsy: a forensic multicenter study. *Radiology* 2018; 288: 270–276.
13. **Ross SG, Bolliger SA, Ampanozi G, Oesterhelweg L, Thali MJ, Flach PM.** Postmortem CT angiography: capabilities and limitations in traumatic and natural causes of death. *Radiographics* 2014; 34: 830–846.

Otřes mozku, respektive lehké mozkové poranění ze soudnělékařského hlediska

František Vorel¹, Svatopluk Ostrý^{2,3}

¹Soudnělékařské oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

²Neurologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

³Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova v Praze a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

SOUHRN

Soudní lékař se často setkává s diagnózou otřesu mozku, respektive lehkého mozkového poranění (mTBI). Dřívější koncept mozkové komoce (otřesu mozku) jako funkční a plně reverzibilní klinické jednotky je nutno považovat za překonaný, neboť otřes mozku může vést k prokazatelným strukturálním změnám mozku. Proto se doporučuje od používání pojmu „otřes mozku“ či „komoce“ co nejdříve upustit. Protože jsou ale tyto termíny v klinické praxi mnohde stále používány a neexistuje jednoznačné kritérium, jak odlišit komoci od mTBI, je pragmatické tyto pojmy považovat za synonyma, což platí i pro tento článek. Soudní lékař v souvislosti s mTBI řeší zpravidla tři otázky: diagnóza zranění, závažnost zranění a mechanismus a způsob vzniku zranění. Měl by vždy zvážit, zda ke klinicky diagnostikovanému mTBI skutečně došlo, k tomu může využít konzultaci s neurologem. Pokud ano, jde vždy o poruchu zdraví, může ale jít i o těžké zranění. Ze statistiky ÚZIS vyplývá, že průměrná doba léčení je u otřesu mozku delší než dosud akceptované 2–3 týdny. Postkomoční syndrom je relativně častou komplikací otřesu mozku.

Klíčová slova: komoce mozková – lehké mozkové poranění – diagnóza mTBI – závažnost zranění ze soudnělékařského hlediska – konzultace neurologa – postkomoční syndrom

Concussion or mild traumatic brain injury from a forensic medical point of view

SUMMARY

The forensic physician is often faced with the diagnosis of concussion or mild traumatic brain injury (mTBI). The earlier concept of cerebral concussion as a functional and fully reversible clinical entity must be considered obsolete, as concussion can lead to demonstrable structural changes in the brain. It is therefore recommended that the use of the term 'concussion' be abandoned as soon as possible. However, as these terms are still used in clinical practice in many places and there is no clear criterion to distinguish concussion from mTBI, it is pragmatic to consider these terms as synonyms. The forensic physician typically addresses three issues in the context of mTBI: the diagnosis of the injury, the severity of the injury, and the mechanism and mode of injury. He or she should always consider whether the clinician-diagnosed mTBI actually occurred, and may use consultation with a neurologist to do so. If so, it is always a medical disorder, but it may also be a severe injury. Statistics from the Institute of Health Information and Statistics (IHIS) show that the average period of incapacity for concussion is 39 days for people aged 20–65, which is longer than the previously accepted 2–3 weeks. The average period of incapacity for work for men and women is not statistically different. However, it increases with age, by almost one day for each year of age between 20 and 65 years. Post-concussion syndrome is a relatively common complication of concussion.

Keywords: brain concussion – mild traumatic brain injury – diagnosis of mTBI – severity of injury from a forensic point of view – postconcussion syndrome

Soud Lek 2024; 69(3): 37–41

Soudní lékař se při posuzování zranění živých osob setkává s diagnózou lehké mozkové poranění (mild traumatic brain injury, mTBI) velmi často, nejčastěji pokud vznikne podezření, že k němu došlo následkem přestupku nebo trestného činu. V takovém případě bývá příčinou dopravní nehoda nebo fyzický konflikt, i když obecně je nejčastější příčinou tohoto zranění pád. Zadavatelem posudku je většinou Policie ČR, někdy správní orgán řešící přestupky, nebo i soukromá osoba (obviněný, po-

dežrelý, poškozený) zpravidla prostřednictvím svého advokáta. Úkolem znalce bývá stanovit závažnost zranění a mechanismus a způsob jeho vzniku. V tomto článku se budeme zabývat výhradně mTBI, nikoli dalšími poraněními, která s ním bývají někdy sdružená (v přibližně 10 % případů jsou mTBI provázena pozitivním nálezem na CT mozku – (kontuzí, edémem mozku, epidurálním, subdurálním nebo subarachnoidálním krvácením) (1).

I když průběh a prognóza mTBI jsou u většiny pacientů relativně příznivé, může až třetina pacientů s mTBI mít obtíže přetrvávající déle než 6 měsíců či dokonce trvalé následky (2,3).

Definice a diagnostika

Klinicky je závažnost poranění mozku klasifikována pomocí Glasgow Coma Scale (GCS): u mTBI je GCS 13–15 (1,4). GCS 13–15 však samo o sobě nevyklučuje poranění závažnější.

Termín komoce mozku (commotio cerebri, cerebral concussion, otřes mozku) byl v minulosti používán na základě předpokladu, že jde o přechodnou poruchu mozkových funkcí bez dlouhodobých následků. V současné době sílí názor, že by se

✉ Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. František Vorel, CSc.,
Soudnělékařské oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 54, 370 01 České Budějovice
tel. 602 430 152,
e-mail vorel.frantisek@nemcb.cz

Delivered: March 1, 2024

Accepted: April 1, 2024

tento termín neměl dále používat, protože to vede ke zkreslenému pohledu na mTBI a znesnadňuje racionální diagnostiku a praktický management nemocných s mTBI (5). Proto se snažíme v tomto textu tomuto termínu vyhnout. I když standardní nálezy pomocí zobrazovacích metod jsou u pacientů s mTBI ve většině případů normální, citlivější metody prokazují, že i mTBI, zvláště pokud jsou opakovaná, mohou vést k různě dlouho přetrvávajícím nebo i trvalým změnám bílé i šedé hmoty (6,7). Mezi českými traumatology a chirurgy jde však stále o běžně užívaný výraz. Neurologové tento termín již opouštějí, Česká neurologická společnost ČLS JEP k této problematice vydala své stanovisko již v roce 2019 (8).

Je otázkou, jaké minimální symptomy lze ještě považovat za mTBI.

Některé prameny uvádějí komoci jako synonymum mTBI (9). Vzhledem k tomu, že neexistuje jednoznačné kritérium, jak odlišit komoce od mTBI, jeví se tento přístup jako pragmatický.

Přes výše uvedené námítky proti používání termínu otřes mozku se dokonce setkáváme s dělením otřesu mozku podle závažnosti na dva stupně (lehký a těžký otřes mozku, zpravidla bez bližšího vysvětlení), např. Metodika Nejvyššího soudu k § 2958 občanského zákoníku (10).

Otázkou diskutovanou mezi soudními lékaři je, zda mají právo, nebo dokonce povinnost zvažovat u posuzovaného, zda skutečně klinikem diagnostikovaný a v lékařské dokumentaci uvedený otřes mozku (mTBI) utrpěl. Z našich zkušeností vyplývá, že tato diagnóza je nadužívána a její nekritické převzetí do posudku soudním lékařem může poškodit osobu, která je podezřelá z toho, že zranění způsobila. Šlo by o porušení zásady „in dubio pro reo“ jako jedné ze stěžejních zásad českého, resp. evropsko-kontinentálního trestního procesu. Navíc je ovšem znalec vázán povinností podat posudek nejenom pravdivý a nezkrácený, ale, což je v tomto případě stěžejní, i posudek úplný – § 346, odst 1, 2b zákona č. 40/2009 Sb., trestní zákoník (11). V praxi to obecně znamená, že pokud by soudní lékař neupozornil zadavatele posudku (zpravidla orgán činný v trestním řízení) na možnou pochybnost o správnosti diagnózy, uvedená ustanovení by porušil. V námi diskutovaném případě otřesu mozku (mTBI) soudní lékař v rámci vypracování posudku v odůvodněných případech musí zvážit, zda v diagnostickém procesu byla naplněna doporučení konsenzuálního odborného stanoviska České neurologické společnosti ČLS JEP (8), a to eventuálně po konzultaci s neurologem.

Konstatujeme tedy:

- 1) Soudní lékař musí v rámci posudku upozornit zadavatele posudku na možnou pochybnost o správnosti diagnózy.
- 2) Soudní lékař by měl zvážit, zda byla v diagnostickém procesu naplněna doporučení neurologické společnosti, a to po event. konzultaci s neurologem.
- 3) Definitivně zpochybnit, nebo dokonce anulovat takovou diagnosu nemůže soudní lékař sám, neboť znalecké posuzování diagnostického procesu je výlučně v kompetenci odborníka v daném oboru, v tomto případě neurologa.

Diagnóza mTBI (synonymum komoce) je založena na:

1. přítomnosti uzavřeného kraniocerebrálního traumatu v důsledku úrazového děje vedoucího k nárazu hlavy nebo její náhlé akceleraci či deceleraci;
2. přítomnosti přechodné poruchy mozkové činnosti:
 - a) bezvědomí v trvání <30 min nebo
 - b) amnézie anterográdní (posttraumatické) <24 h nebo
 - c) alterace vědomí, psychického stavu nebo kognitivních funkcí <24 h nebo
 - d) přechodné ložiskové mozkové dysfunkce;
3. GCS >13 (této hodnoty je dosaženo během prvních 24 h),

Ad 1. Patofyziologickým podkladem mTBI je dynamická deformace mozku způsobená akceleračně-deceleračním mechanismem při prudkém pohybu hlavy, zejména rotačním, při němž se uvnitř mozkové tkáně nejvíce uplatňují střížné a tenzní síly (12-14). Ty v nervové tkáni startují molekulární a buněčné děje vedoucí k jejímu poškození (15,16). Posuzování, zda došlo k tupému násilí směřujícímu na hlavu nebo její náhlé deceleraci (méně často akceleraci) bývá někdy značně obtížné. Podkožní krevní výron na hlavě, který by byl důkazem tupého násilí, často ve zdravotnické dokumentaci chybí (nebylo po něm pátráno, vyšetření bylo uskutečněno dříve, než se stal nápadným, skutečně nebyl klinicky patrný, skutečně nevznikl). Anamnéza získaná od pacienta bývá nespolehlivá (často pro opilost), nespolehlivé bývají i výpovědi svědků, pokud existují. Ještě obtížnější bývá usoudit, zda šlo o děj takové intenzity, že byl způsobitelný mTBI přivodit. Úder neozbrojenou pěstí netrénované osoby při rvačce či napadení bez následného pádu s úderem hlavy o pevný předmět (nábytek, chodník apod.) k mTBI zpravidla nevede, neboť takový úder nemá dostatek energie k jeho způsobení. Navíc pokud takový úder dopadá na střední etáž obličeje, dochází k spotřebování energie úderu deformací a zlomeninám obličejových kostí spíše než k mTBI. U dopravních nehod posádka automobilu neutrpí mTBI, pokud Δv (změna rychlosti při nárazu) je nižší než 8 km/hod (17).

Ad 2. Málokdy trvá u mTBI bezvědomí pacienta ještě v době zásahu zdravotníků, a tak jeho přítomnost není zachycena ve zdravotnické dokumentaci. Stále častěji pomůže situaci posoudit kamerový záznam poskytnutý znalci Policií ČR (natočený svědkem, dopravní kamera, ostraha objektu apod.). Pokud bezvědomí ve zdravotnické dokumentaci nebo na kamerovém záznamu zachyceno není, jsme odkázáni na údaje od pacienta, popř. svědků, které jsou nespolehlivé. Posuzovali jsme případy, kdy svědkové uváděli, že pacient byl v bezvědomí, ale kamerový záznam to vyloučil (a naopak).

Údaj o amnézii je ještě méně spolehlivý než údaj o bezvědomí. Je prakticky vždy založený na výpovědi pacienta. Podezřelý ze simulace je, když se údaj o amnézii objeví až později než při prvním vyšetření, kdy je amnézie negována. Podobný vývoj má výpadek paměti i u alkoholového palimpsestu.

S alterací vědomí, psychického stavu nebo kognitivních funkcí a s přechodnými ložiskovými mozkovými dysfunkcemi se ve zdravotnické dokumentaci setkáváme málokdy. Jejich nalezení předpokládá mít k dispozici pokud možno kompletní relevantní zdravotnickou dokumentaci. Pokus o její získání by ostatně měl být součástí každého znaleckého posudku týkajícího se tohoto tématu.

Ad 3. V naprosté většině posuzovaných případů mTBI je GCS 15, pokud nejde o opilost. Přítomnost GCS nižšího než 15 by měla korelovat s nálezem dle bodu 2.

Hospitalizace nemůže být kritériem pravděpodobnosti utrpěného mTBI, neboť k rozhodnutí o hospitalizaci mohou vést nejrůznější důvody (zpravidla rizikové faktory, jako je věk nad 65 let, antikoagulační léčba, podezření na jiná poranění, komorbidity, mechanismus úrazu – chodec, cyklista).

Závažnost (soudnělékařská kvalifikace) utrpěného mTBI

Pacient, který utrpí otřes mozku, by měl krátkodobě zachovávat klidový režim. Úplný klid nejméně 3 dny nebo po dobu akutních příznaků. Zbytečně prodlužovaný úplný klid je však kontraproduktivní. Po odeznění akutních příznaků komoce se doporučuje postupný návrat k předchozím aktivitám. Celková doba rekonvalescence by měla být delší než ve sportovní medicíně uváděných 7–14 dnů (18).

Postkomoční syndrom

Pojem „postkomoční syndrom“ není jednoznačně vymezen (19,20). Mluví se o něm tehdy, když příznaky přetrvávají del-

ší než „očekávanou“ dobu, která ale není přesně definována. Například MKN-10 pro tuto diagnózu (F07.2) vyžaduje pouze anamnézu úrazu hlavy (obvykle se ztrátou vědomí) a tři a více z následujících osmi symptomů: bolest hlavy, závrať, únava, podrážděnost, nespavost, poruchy koncentrace, poruchy paměti, snížená tolerance stresu, emočního vzrušení, alkoholu (8).

Kritéria DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition Americké asociace psychiatrů – American Psychiatric Association) byla přísnější a založená na: a) anamnéze „významné“ mozkové komoce; b) kognitivním deficitu v pozornosti a/nebo paměti; c) přítomnosti alespoň tři z osmi příznaků, jako jsou únava, poruchy spánku, bolesti hlavy, závrať, podrážděnost, afektivní poruchy, změny chování a apatie, které perzistují 3 měsíce a déle (21). DSM-V pojem postkomoční syndrom zcela opustila a používá diagnózu lehké a těžké kognitivní poruchy (neurocognitive disorder; NCD) (22).

V závislosti na použitých kritériích tak může být „postkomoční syndrom“ diagnostikován 3 měsíce po mTBI až u 60 % jedinců a nejméně 10 % postižených může mít různé postkomoční obtíže nebo nějaký prokazatelný kognitivní deficit déle než rok (23-26). Postkomoční příznaky nejsou zcela specifické pro mozkové poranění a mohou být také ovlivněny i řadou pre- a perimorbálních faktorů, jako jsou osobnost, očekávání, anxiety, deprese a emoční distres (19).

K nejčastějším postkomočním obtížím patří kognitivní deficit, úzkostné a depresivní symptomy (9,27) a zejména bolesti hlavy migrenózního nebo tenzního typu (28). Příznaky postkomočního syndromu jsou velmi obtížné, pokud vůbec, objektivizovatelné, a tím méně kvantifikovatelné, mohou být přítomné již před zraněním a jejich interpretace je závislá na míře prožívání subjektivních stesků pacientem. Významná mohou být i rentová očekávání poškozeného.

S mírou a trváním postkomočních obtíží a s neuropsychologicky prokazatelným kognitivním deficitem většinou korelují

nálezy na MR. Avšak strukturální změny na MR nejsou pro mTBI specifické. Podobné změny lze prokázat i u již zcela asymptomatických jedinců nebo dokonce u jedinců, kteří nikdy neprodělali klinickou komoci, ale věnují se sportům spojeným s četnými nárazy do hlavy, např. u fotbalistů. Všeobecně se předpokládá, že většina postižených by měla být během několika týdnů až 3 měsíců bez obtíží.

METODIKA

Požádali jsme Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) o přehled průměrné doby trvání pracovní neschopnosti u otřesu mozku (diagnóza MKN S06.0) a u postkomočního syndromu (diagnóza MKN F07.2) za roky 2016–2021 (poslední roky, kdy byla kompletní data již k dispozici). V dostupných publikovaných datech tento údaj není, jsou uváděna pouze data za celou skupinu poranění hlavy (MKN S06), resp. poruch osobnosti a chování způsobených onemocněním, poškozením a dysfunkcí mozku (MKN F07), což dle nás postrádá logiku, neboť každá tato skupina zahrnuje naprosto nesouměřitelná poranění od otřesu mozku přes jeho zhmoždění až po nitrolební úrazová krvácení, resp. od organické poruchy osobnosti, přes postencefalitický syndrom k postkomočnímu syndromu. Zasláná data dle sdělení ÚZIS nezahrnují kompletní výčet případů pracovní neschopnosti pro diagnózu S06.0 (otřes mozku), resp F07.2 (postkomoční syndrom), neboť diagnózy MKN jsou v rámci Informačního systému pracovní neschopnosti vykazovány povinně pouze na tři místa, čtyřmístné položky jsou vyplňovány dobrovolně, tedy pouze některými lékaři. Zasláná data tak obsahují pouze položky vyplněné nad rámec povinnosti na čtyři místa, neobsahují však možné otřesy mozku, resp. postkomoční syndromy vykázané pouze třímístným kódem. Zasláná data jsme statisticky zpracovali a podrobili kritickému zhodnocení.

Tabulka 1. Průměrná doba trvání pracovní neschopnosti (dny) u otřesu mozku (diagnóza S06.0 dle MKN-10) v letech 2016–2021 podle pohlaví a věku; počet případů 15 412 (Zdroj ÚZIS).

Table 1. Average duration of incapacity for work (days) for concussion (ICD-10 diagnosis S06.0) in 2016–2021 by sex and age; number of cases 15 412 (Source IHIS).

Pohlaví Sex	Věková skupina (roky) – Age group (years)									Celkem Total
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	
Muži Men	25,1	27,5	30,2	37,9	42,9	45,7	44,6	58,1	66,8	37,6
Ženy Women	22,2	26,0	36,7	34,7	39,5	44,5	47,1	58,7	57,3	38,2
Celkem Total	24,1	27,0	32,4	36,7	41,3	45,2	45,8	58,4	64,2	37,8

Tabulka 2. Průměrná doba trvání pracovní neschopnosti u postkomočního syndromu (diagnóza F07.2 dle MKN-10) v letech 2016–2021 podle pohlaví a věku (Zdroj ÚZIS).

Table 2. Average duration of incapacity for work for post-concussion (diagnosis F07.2 according to ICD-10) in 2016–2021 by sex and age (Source: IHIS).

Pohlaví Sex	Věková skupina (roky) – Age groups (years)									Celkem
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	
Muži Men	6,0	53,4	107,3	43,4	126,0	104,0	134,0	182,4	187,0	95,8
Ženy Women	14,8	104,7	24,0	390,0	23,2	57,0	221,8	60,0	89,0	79,8
Celkem Total	11,5	68,8	59,7	74,9	57,5	85,2	177,9	155,2	154,3	89,2
Počet Number	8	10	7	11	15	10	12	9	3	85

VÝSLEDKY

Doba pracovní neschopnosti u otřesu mozku (S06.0)

Průměrnou dobu trvání pracovní neschopnosti u otřesu mozku (S06.0) v letech 2016–2021 podle pohlaví a věku uvádí Tabulka 1 (bez osob do 20 let, kde nebyla vystavena žádná pracovní neschopnost, a osob 65+, kde je uvedeno jen 196 vystavených pracovních neschopností z celkového počtu 15 508).

Průměrná délka pracovní neschopnosti dle uvedených dat činila 39,2 dne, s průměrnou směrodatnou odchylkou 13,6 dne.

Pro vyhodnocení přítomnosti rozdílu v průměrné délce pracovní neschopnosti mezi muži a ženami jsme použili analýzu Multiple Comparison of Means s využitím Tukeyho HSD testu. Na úrovni statistické významnosti $p=0,05$ jsme nezaznamenali statisticky významný rozdíl v délce pracovní neschopnosti mezi muži a ženami (meandiff = -1.3444, $p = 0.8324$). To naznačuje, že délka pracovní neschopnosti není signifikantně ovlivněna pohlavím.

Dále jsme provedli regresní analýzu s cílem zkoumat vztah mezi věkem a průměrnou délkou pracovní neschopnosti. Model regrese byl statisticky významný ($F(1, 7) = 192.3$, $p < 0.001$). Byla pozorována vysoká míra přizpůsobení modelu datům, $R^2 = 0.965$. Koefficient regrese pro věk byl statisticky významný ($t(7) = 13.866$, $p < 0.001$), což naznačuje pozitivní vztah mezi věkem a délkou pracovní neschopnosti. Konstanta modelu nebyla statisticky významná ($t(7) = 0.357$, $p = 0.732$).

Doba pracovní neschopnosti u postkomočního syndromu (F07.2)

Průměrnou dobu trvání pracovní neschopnosti u postkomočního syndromu v letech 2016–2021 podle pohlaví a věku uvádí Tabulka 2 (bez osob do 20 let, kde nebyla vystavena žádná pracovní neschopnost, a osob 65+, kde jsou uvedeny jen 2 vystavené pracovní neschopnosti z celkového počtu 87).

DISKUSE

Průměrná skutečná pracovní neschopnost u otřesu mozku (39,2 dne) je poměrně dlouhá a má značnou variabilitu (průměrná směrodatná odchylka 13,6 dne). Takovou délku pracovní neschopnosti považujeme u mTBI bez komplikací pro soudnělékařskou praxi za příliš dlouhou. Proč tomu tak je, když celková

doba rekonvalescence by sice měla být delší než ve sportovní medicíně uváděných 7–14 dnů (18), ale nikoli takto významně, je otázkou.

Z výše uvedeného vyplývá, že diagnostikovaný otřes mozku (mTBI) by měl být ze soudnělékařského hlediska vždy považován přinejmenším za poruchu zdraví, tedy podle použité klasifikační škály za zranění lehké (škála drobné uškození na těle, zranění lehké, zranění těžké) nebo středně těžké (škála zranění lehké, zranění středně těžké, zranění těžké) (29), a tedy ublížení na zdraví ve smyslu § 122 trestního zákoníku (30), protože vyžaduje lékařského ošetření a znesnadňuje, nikoli jen po krátkou dobu, obvyklý způsob života; soudní praxe za minimální délku znesnadnění obvyklého způsobu života poškozeného považuje dobu okolo sedmi dní (31).

Výrazné rozdíly v průměrné délce pracovní neschopnosti u postkomočního syndromu v jednotlivých sledovaných rocích, věkových skupinách i podle pohlaví jsou patrně dány i relativně malým počtem případů. Nedovolují tak obecnější závěry.

Postkomoční syndrom je zpravidla považován ze soudnělékařského hlediska za relativně častou komplikaci mTBI. Doporučujeme v jednotlivých případech konzultaci s neurologem.

ZÁVĚR

1. mTBI může vést k prokazatelným strukturálním změnám mozku; dřívější koncept mozkové komoce jako funkční a plně reverzibilní klinické jednotky je nutno považovat za překonaný.
2. Soudní lékař by měl vždy zvažovat, zda ke klinicky diagnostikovanému mTBI skutečně došlo.
3. Prokázané mTBI by mělo být ze soudnělékařského hlediska vždy považováno přinejmenším za poruchu zdraví, v některých případech by mohlo jít i o poranění těžké.
4. Toto sdělení se nezabývá problematikou opakovaného otřesu mozku.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. Vos P, Alekseenko Y, Battistin L, et al. Mild traumatic brain injury. *European Journal of Neurology* 2012; 19(2): 191-198.
2. Norrie J, Heitger M, Leatham J, Anderson T, Jones R, Flett R. Mild traumatic brain injury and fatigue: A prospective longitudinal study. *Brain Injury* 2010; 24(13-14): 1528-1538.
3. Hou R, Moss-Morris R, Peveler R, Mogg K, Bradley B, Belli A. When a minor head injury results in enduring symptoms: a prospective investigation of risk factors for postconcussional syndrome after mild traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012; 83(2): 217-223.
4. Vos P, Battistin L, Birbamer G, et al. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2002; 9(3): 207-219.
5. Sharp D, Jenkins P. Concussion is confusing us all. *Practical Neurology* 2015; 15(3): 172-186.
6. Bigler ED. Structural neuroimaging in sport-related concussion. *International Journal of Psychophysiology* 2018; 132: 105-123.
7. Koerte I, Lin A, Willems A, et al. A Review of Neuroimaging Findings in Repetitive Brain Trauma. *Brain Pathology* 2015; 25(3): 318-349.
8. Chudomel O, Růžička F, Brázdil M, Marusič P, Růžička E, Ehler E, Bednařík J. Lehká mozková poranění – konsenzuální odborné stanovisko České neurologické společnosti ČLS JEP. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2019; 82115(1): 106-112.
9. Levin H, Diaz-Arrastia R. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *The Lancet Neurology* 2015; 14(5): 506-517.
10. Nejvyšší soud ČR. *Metodika k § 2958 o.z.* [online]. 2014 [cit. 2024-09-14]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/judikat/nsucr/cpjn-14-2014>
11. Česká republika. *Zákon č. 40/2009 Sb., trestní zákoník*. In: . 2009, částka 11. Dostupné také z: <https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/ViewFile.aspx?type=c&id=5405>
12. Kleiven S. Why Most Traumatic Brain Injuries are Not Caused by Linear Acceleration but Skull Fractures are. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2013; 1.
13. Hernandez F, Wu L, Yip M, et al. Six Degree-of-Freedom Measurements of Human Mild Traumatic Brain Injury. *Annals of Biomedical Engineering* 2015; 43(8): 1918-1934.
14. Zhao W, Ford J, Flashman L, McAllister T, Ji S. White Matter Injury Susceptibility via Fiber Strain Evaluation Using Whole-Brain Tractography. *Journal of Neurotrauma* 2016; 33(20): 1834-1847.
15. Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The Neuropathology and Neurobiology of Traumatic Brain Injury. *Neuron* 2012; 76(5): 886-899.
16. Fehily B, Fitzgerald M. Repeated Mild Traumatic Brain Injury. *Cell Transplantation* 2017; 26(7): 1131-1155.

17. **Baker C, Martin P, Wilson M, Ghajari M, Sharp D.** The relationship between road traffic collision dynamics and traumatic brain injury pathology. *Brain Communications* 2022; 4(2):
18. **Růžička F.** Lehké mozkové poranění. *Listy klinické logopedie* 2019; 3(2): 59-65.
19. **Broshek D, De Marco A, Freeman J.** A review of post-concussion syndrome and psychological factors associated with concussion. *Brain Injury* 2015; 29(2): 228-237.
20. **Rose S, Fischer A, Heyer G.** How long is too long? The lack of consensus regarding the post-concussion syndrome diagnosis. *Brain Injury* 2015; 29(7-8): 798-803.
21. **Boake C, McCauley SR, Levin HS, et al.** Diagnostic Criteria for Postconcussional Syndrome After Mild to Moderate Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2005; 17(3): 350-356.
22. **Simpson J.** DSM-5 and neurocognitive disorders. *J Am Acad Psychiatry Law* 2014; 42(2): 159-164.
23. **McMahon PJ, Hricik A, Yue JK, et al.** Symptomatology and Functional Outcome in Mild Traumatic Brain Injury: Results from the Prospective TRACK-TBI Study. *Journal of Neurotrauma* 2014; 31(1): 26-33.
24. **Hiploylee C, Dufort OA, Davis HS, et al.** Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome: Not Everyone Recovers. *Journal of Neurotrauma* 2017; 34(8): 1511-1523.
25. **McInnes K, Friesen CL, MacKenzie DE, Westwood DA, Boe SG, Kobeissy FH.** Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: A scoping review. *PLOS ONE* 2017; 12(4).
26. **De Koning ME, Scheenen ME, van der Horn HJ, et al.** Prediction of work resumption and sustainability up to 1 year after mild traumatic brain injury. *Neurology* 2017; 89(18): 1908-1914.
27. **Makdissi M, Schneider KJ, Feddermann-Demont N, et al.** Approach to investigation and treatment of persistent symptoms following sport-related concussion: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine* 2017; 51(12): 958-968.
28. **Ihara K, Schwedt TJ.** Posttraumatic headache is a distinct headache type from migraine. *Current Opinion in Neurology*.
29. **Dvořák M, Vorel F.** Medicínské právo. In: VOREL, František, ed., František Vorel. *Soudní lékařství*. 1. Praha: Grada Publishing, 1999, s. 555.
30. **Česká republika.** Zákon č. 40/2009 Sb., trestní zákoník. In: *Sbírka zákonů*. 2009, ročník 2009, částka 11, číslo 40. ISSN 1211-1244. Dostupné také z: <https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/ViewFile.aspx?type=c&id=5405>
31. **Nejvyšší soud ČR.** Usnesení ze dne 22.08.2018 7 Tdo 934/2018. In: *Zákonny pro lidi* [online]. [cit. 2024-02-14]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/judikat/nscr/7=-tdo934-2018-?text-40%2F2009+sb.%7C%C2%A7+122&sit=1>

POKYNY AUTORŮM

Časopis **Česko-slovenská patologie** se samostatnou přílohou **Soudní lékařství** publikuje původní vědecké práce, kazuistiky, přehledná sdělení a další vzdělávací materiály, zprávy o činnosti odborné společnosti, recenze knih, kapitoly z dějin oboru, dopisy redakci a osobní zprávy. Časopis publikuje práce v českém, slovenském a anglickém jazyce. Přehledné články, další práce s doškolovací tematikou a sdělení členům společnosti jsou přístupny pouze předplatitelům časopisu. Původní vědecké práce a kazuistiky jsou v časopise kromě tištěné formy publikovány také elektronicky na www stránkách časopisu (www.CSpatologie.cz) ve formě **Open Access** (volně přístupné články).

Redakce přijímá pouze práce a příspěvky, které nebyly dosud uveřejněny ani zaslány k otištění jinému časopisu. Rukopis je posuzován zpravidla dvěma recenzenty, doporučí-li ho k publikování, je s jejich případnými připomínkami vrácen autorovi k úpravě.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

Textová část rukopisu (viz též vzor formátu rukopisu, který lze stáhnout z www.CSpatologie.cz) musí být zpracována pomocí textového editoru Microsoft Word a textový soubor pojmenován tak, aby nemohlo dojít k záměně, např. „Přijetí autora_začátek názvu rukopisu.doc“. Použijte index řádkování 2 na textovou část včetně legendy k obrázkům, doporučeno je písmo Times New Roman velikosti 12b, šifra okrajů min. 2,5 cm.

- V rámci celého rukopisu číslujte strany počínaje stranou titulní. Číslo strany uvádějte do záhlaví vpravo nahoře.
- V dokumentu rukopisu zachovejte pořadí: **titulní strana, souhrn a klíčová slova (na jedné stránce v národním jazyce, na další straně anglický s překladem názvu práce), vlastní text, literatura, tabulky, popisky k obrázkům**. Pokud je práce v angličtině, nejprve uveďte Summary a Keywords, až poté v češtině/slovenštině. Každý z těchto oddílů začíná na nové stránce (pomocí vložení zalomení konce stránky, nikoli pomocí prázdných řádků).

Příspěvky musejí být napsány formou tzv. hladké sazby: bez zářezů, odrážek, neúčelných tvrdých enterů na konci řádky (enterem oddělovat pouze odstavce, ne běžný konec řádky), podtrhávání, tabulátorů, automatického číslování odstavců (např. u citací v literatuře) a veškerých grafických experimentů, které moderní tiskový editor umožňuje. Veškerá přednastavení je nutno zrušit.

Obrázky. Obrazové přílohy posílejte v samostatných souborech ve formátech JPG s minimální kompresí nebo TIFF (nikdy nevkládějte obrázky do dokumentů MS Word či Power Point), číslujte je pořadí, v jakém jsou citovány v textu. Obrázky je třeba dodat v potřebné tiskové kvalitě v min. rozlišení 300 dpi, a to v min. šířce 700 pixelů. Označte obdobně jako text („Jméno_OBR1.jpg“ nebo „Jméno_FIG2.jpg“). Ověřte si, zda je každý obrázek citován v textu a je k němu na konci textu uvedena legenda.

Pokud plánujete vytvořit z dodaných obrázků **panel** (např. panel ze čtyř obrázků A, B, C, D atp.), připravte jeden soubor s vaším návrhem definitivní podoby panelu včetně popisů (A, B atd.), šipek, hvězdiček a podobně. Tento obrázek bude součástí recenzního řízení. Všechny součásti panelu však pro redakční potřeby zašlete i v „čisté formě“ bez popisů, šipek apod. Definitivní obrázkový panel bude vytvořen grafikem podle vaší předlohy. Jednotlivé obrázky z panelu pojmenujte „Jméno_OBR1A.jpg“, „Jméno_OBR1B.jpg“ atd.

Pokud jsou soubory větší, je možné podat rukopis postupně v několika emailových zprávách.

Autor by měl zvolit takové zvětšení obrázku, aby bylo to, co chce dokumentovat, dobře zřetelné i při velikosti obrázku v tisku (tj. maximálně šíře jednoho sloupce u samostatných obrázků a menší u panelů obrázků).

Zkratky. Nepoužívejte zkratky v nadpisu a souhrnu. Plný název zkratky v textu musí předcházet prvnímu uvedení zkratky, s výjimkou standardní zkratky měrné jednotky. Na konec rukopisu je možné zařadit seznam zkratek (abecedně řazených).

Pokud připravujete rukopis v anglickém jazyce, držte se anglických „Instructions for authors“ (viz www.CSpatologie.cz).

PŘÍPRAVA RUKOPISU (viz též vzor formátu rukopisu - www.CSpatologie.cz)

1. Titulní strana

- stručný a výstižný název článku; jde-li o kazuistiku, je vhodné to uvést v názvu
- celé jméno autora či autorů – formát: Jan Novák, Hana Nováková
- v případě rozdílné afiliace se příslušnost k pracovišti u autorů značí číslovkou (horní index): Jan Novák¹, Hana Nováková²
- název a sídlo pracoviště, odkud práce pochází (ke každému autorovi)
- korespondující autor: jméno a celou adresu autora zodpovědného za korespondenci týkající se rukopisu (včetně telefonního a faxového čísla a e-mailové adresy)

2. Druhá a třetí strana rukopisu má obsahovat **souhrn a klíčová slova**. Nejdříve souhrn a klíčová slova (3-6 slov) v jazyce rukopisu, na další straně anglický překlad (Summary, Keywords). Stránka s anglickým souhrnem obsahuje ve záhlaví přeložený název práce. V abstraktu nepoužívejte zkratky. Abstrakt nemusí být strukturovaný, neuvádí se v něm citace. Klíčová slova odděluje pomlčkami.

Pro časopis Soudní lékařství: k práci se přikládají dva souhrny - tzv. malý souhrn o rozsahu max. 500 znaků vč. mezer a tzv. velký souhrn o rozsahu 1400-1600 znaků vč. mezer. Pokud je práce v češtině/slovenštině, přikládá se tzv. malý souhrn český/slovenský a tzv. velký souhrn anglický. Pokud je práce v angličtině, platí to obráceně, tzn. malý souhrn v angličtině a velký souhrn český/slovenský. Autor je povinen dodat vždy velký i malý souhrn, jak je uvedeno výše.

3. Vlastní text

Text práce se rozděluje do oddílů: ÚVOD, MATERIÁL A METODIKA, VÝSLEDKY, DISKUZE a případně **PODĚKOVÁNÍ**. Tyto sekce netřeba začínat na nových stránkách.

Jiné typy článků, jako např. přehledný článek, kazuistiky a jiné mohou vyžadovat jiné členění, viz níže.

• Původní vědecké práce:

Úvod. Stránka začíná bez nadpisu. Shrňte východiska studie nebo pozorování a uveďte cíl článku.

Materiál a metodika. Charakteristika studované skupiny, použité metody. Postupy známé z literatury se nepopisují, stačí příslušný odkaz. Rovněž se neuvádějí běžné, obecně používané metody - např. standardně barveno hematoxylinem a eozinem. V případě imunohistochemických barevných je třeba uvést primární protilátku (včetně klonu protilátky nebo katalogového čísla, výrobce a ředění) a použitý detekční kit (s uvedením výrobce). Podobně to platí i pro FISH a molekulární metody.

Výsledky. Stručně a výstižně shrnutí dosažených výsledků, které je vhodné doplnit tabulkami a obrázky. Uveďte vaše výsledky v logické návaznosti v textu, dále v tabulkách, grafech a na obrázcích. Informace v tabulkách a grafech nesmí být duplikována v textu, tam zdůrazněte a shrňte jen nejdůležitější zjištění.

Diskuze. Kritické hodnocení a interpretace dosažených výsledků a jejich konfrontace s údaji v literatuře.

Vyžaduje-li to typ práce, je možné na samý konec textu zařadit ještě samostatný oddíl **Závěr** se stručným shrnutím nejdůležitějších poznatků.

U dlouhých článků mohou být ke zpřehlednění užity **podnadpisy** (především v oddílech výsledky a diskuse). Nadpisy a podnadpisy v běžných případech nečíslyte. Hierarchii úrovně nadpisů v textu odlište jejich formátem: hlavní nadpis (verzálky, tučně: **VÝSLEDKY**), podnadpis 1 (tučně: **Výsledek A**), podnadpis 2 (tučně, kurzíva: **Výsledek A1**), podnadpis 3 (kurzíva: **Výsledek A1a**).

Poděkování. Není povinnou částí. Můžete uvést poděkování osobám, které se na příspěvku podílely, avšak nesplňují kritéria pro spoluautorství. Zmíněna může být i finanční podpora. Pokud uvádíte dedikaci grantu, je třeba uvést celý název grantové agentury s číslem grantu.

- V případě **kazuistiky** je doporučeno členění textu: **Úvod - Klinický název - Materiál a metodika - Výsledky - Diskuze**, případně: **Úvod - Popis případu - Diskuze**.
- Přehledný článek, kapitoly z historie** - členění textu je volné a záleží na autorovi. Na konci by měl být formulován **Závěr**. Pravidla používání podnadpisů viz výše. Přehledné články jsou většinou vyzvané; autoři však mohou po domluvě s redakcí podat přehledný článek i samostatně. Přehledné články jsou recenzovány stejně jako původní práce a kazuistiky.
- Dopis redakci** - přináší reakce na předchozí sdělení, komentáře aktuálního dění v patologii, **osobní sdělení** a jiné postřehy v rozsahu maximálně 3 rukopisných stran bez příloh. O tom, zda bude příspěvek publikován, rozhodne redakce časopisu.
- Příspěvek do rubriky Monitor** - formát sdělení poskytnete po domluvě redakce.

4. Literatura

- Citace musejí být číslovány vzestupně v pořadí, v němž jsou uvedeny v textu. Odkazy uvádějte v textu, tabulkách a legendě arabskými číslicemi v kulaté závorce (1), více zdrojů odděluje čárkou bez mezer - viz (2,33); nebo pomlčkou bez mezer - viz (12-17). Čísla v seznamu literatury za textem se uvádějí bez závorek.
- Literární odkazy uváděné pouze v tabulkách nebo legendách k obrázkům se číslují v závislosti na pořadí, kdy se odkaz na příslušnou tabulku nebo obrázek objeví poprvé v textu.
- Názvy časopisů by měly být zkracovány tak, jak je uvedeno v Index Medicus.
- Pokud *citujete práci českých autorů*, je nezbytné uvádět u jmen autorů diakritiku. Pokud citujete český článek, uveďte jeho název český (nikoli anglický překlad z databáze).
- Odkazy na abstrakta nepoužívejte. Odkazy na přijaté, ale prozatím neotiskované práce musí být označeny „in press“, viz níže.
- Je-li méně než 7 autorů citované práce, uveďte všechny. Je-li autorů citované práce 7 a více, uveďte jen první 3 autory, za čárku napište et al.
- Jména autorů psát tučně; zkratku časopisů kurzívou bez teček; jména a iniciály autorů bez teček; po střednících a dvojtečkách mezera; čísla stránek uvádějte v nezkrácené formě (tj. nikoli 123-9 ale 123-129). Na konci tečka.

Příklady:

Originální a přehledové práce:

Galizia E, Giorgetti G, Piccinini G, et al. BRCA1 expression in triple negative sporadic breast cancers. *Anal Quant Cytol Histol* 2010; 32(1): 123-129.

Kapitola z editované knihy:

Glinoe D. Thyroid disease during pregnancy. In: **Braverman LE, Utiger RE, Wernher and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text** (8th edn). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 1013-1027.

Část knihy:

Stevens A, Lowe J. Pathology (2nd edn). London: Mosby; 2000: 224-226.

Článek v tisku:

Baselga J, Rothenberg ML, Taberero J, Loretti C, Bianchi F. TGF- β 1, pSMAD and TGF β -related markers in patients with advanced metastatic cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. In press 2011.

Redakce doporučuje, aby v citacích byly uvedeny české a slovenské práce zabývající se danou tematikou. Jejich přehled nabízí mj. databáze BMC Národní lékařské knihovny nebo databáze Medline. Zároveň redakční rada žádá autory, aby citovali též články uveřejněné v časopise Česko-slovenská patologie (citujte jako *Ceský Patol*) a Soudní lékařství (*Soud Lek*). K tomuto požadavku bude přihlíženo v recenzním řízení.

5. Tabulky. Každou tabulku uveďte na samostatné stránce (nikoliv však v samostatném souboru) na konci rukopisu, tabulky číslujte po sobě podle pořadí, v jakém jsou poprvé citovány v textu, do záhlaví každé tabulky uveďte stručný název.

- Vysvětlivky umístěte k zápatí tabulky, nikoliv k záhlaví. V zápatí také vysvětlíte všechny zkratky, které byly v každé tabulce použity.
- V tabulce užívejte index řádkování nejméně 1,5 (pro možnost vpisování poznámek při recenzním řízení)
- Ověřte si, zda je každá tabulka citována v textu. Formát citace tabulky v textu: (tab. 1)

6. Legendy k obrázkům. Pokud byly k popisu částí obrázku použity symboly, šipky, číslice nebo písmena, vysvětlíte je v legendě. Legenda k obrázku či grafu by měla být dostatečně vysvětlující k pochopení obsahu, bez nutného dlouhého hledání v rukopise. Používejte pouze standardní zkratky. U mikrofotografií je vždy třeba uvést typ barvení a hodnotu konečného zvětšení. Formát citace obrázku v textu: (obr. 1).

Rukopisy zasílejte s průvodním dopisem v elektronické formě na e-mailovou adresu vedoucího redaktora, viz níže. Pokud jsou soubory větší, je možné podat rukopis i v několika emailových zprávách. Kromě elektronického podání zašlou autoři práce poštou (nebo elektronicky ve formě naskenovaného barevného PDF dokumentu) na adresu vedoucího redaktora korespondujícími autorem podepsané prohlášení, které obsahuje tyto informace:

- prohlášení, že článek ještě nebyl publikován, případně není jinde v tisku
- u kolektivních prací prohlášení korespondujícího autora, že všichni uvedení spoluautoři byli seznámeni s rukopisem a že s publikací souhlasí
- že souhlasí s publikací článku na www stránkách našeho časopisu v režimu **Open Access** (týká se jen původních vědeckých prací a kazuistik, nikoli přehledných článků a jiných prací s doškolovací tematikou). Převod autorských práv (copyright) proběhne v rámci revize rukopisu před konečným přijetím k publikaci.
- při popisování experimentů uveďte, zda byly použité postupy v souladu s etickými standardy odpovědné etické komise (v rámci instituce nebo regionu) a s Helsinskou deklarací z roku 1975, ve znění revize z roku 1983.
- prohlášení o střetu zájmů (formulář ke stažení na www.CSpatologie.cz)

Bez tohoto podepsaného prohlášení nebude článek přijat k publikaci.

Adresy pro doručování rukopisů:

Pro **Česko-slovenskou patologii**: **Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.**, Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5. E-mail: editor@CSpatologie.cz

Pro **Soudní lékařství**: **Prof. MUDr. Miroslav Hirt, CSc.**, Ústav soudního lékařství, Tvrdého 2a, 662 99 Brno. E-mail: hirt@fnusa.cz