



**UNIVERZITA KARLOVA  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

---

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

**HOJENÍ CHRONICKÝCH RAN  
HEALING OF CHRONIC WOUNDS**

Doktorská dizertační práce

Dominika Diamantová

Olomouc, 2013

Název školy: Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze,  
Typ práce: dizertační  
Název práce: Hojení chronických ran  
Autor: MUDr. Dominika Diamantová  
Studijní program: doktorandský, kombinované studium  
Studijní obor: dermatovenerologie  
Vedoucí práce: Doc. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.,  
MUDr. Tomáš Fikrle, Ph.D.  
Pracoviště: Dermatovenerologická klinika FN a LF UK Plzeň  
Místo a rok obhajoby: Plzeň, 2013

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu, které byly řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Současně dávám svolení k tomu, aby tato disertační práce byla používána ke studijním účelům.

V Olomouci, 14. března 2013

Dominika Diamantová

# Souhrn

V dermatologii jako i v jiných oborech se často setkáváme s problematikou hojení ran. V předkládané práci, opírající se o výsledky výzkumu na dermatologickém oddělení Vojenské nemocnice Olomouc, jsme se zaměřili na otázku hojení chronických ran, která představuje závažný medicínský, sociální a ekonomický problém.

Zabývali jsme se otázkami diagnostiky, léčby a prevence chronických ran při použití nových krycích materiálů a různých léčebných metod. Cílem této práce bylo shrnout získané poznatky a zkušenosti při hojení chronických ran, upozornit na závažnou problematiku diabetických a neoplastických ulcerací a na nové možnosti v systémové terapii.

Klinicky jsme vyšetřovali a laboratorně testovali vliv bioaktivního krycího materiálu na produkci markerů nehojících se ran (MMP-2, MMP-9 a TNF- $\alpha$ ) a na hojení ran. Laboratorní testování jsme prováděli metodou sendvičové ELISA. Klinickým vyšetřováním se posuzovala rána a její okolí, bolest, mikrobiální kolonizace a spokojenost s terapií v hodnocení jak pacientem, tak lékařem. Použité krytí kladně ovlivnilo charakter rány a její okolí, velikost, bolest, snášenlivost materiálu a hodnocení efektu terapie nemocnými. Během léčby došlo také k výrazné redukci patogenů v ráně. Vyváženost mezi MMP-2, MMP-9 a TNF- $\alpha$  indikuje, jak se rány hojí. Získané výsledky by měly v praxi přispět k vývoji proteinázového testu v České republice.

Klinickou studií s lokálním přípravkem obsahujícím stříbro a kyselinu hyaluronovou jsme si chtěli ověřit výhody tzv. vlhkého způsobu hojení ran. Sledovali jsme velikost plochy rány, mikrobiální osídlení, intenzitu bolesti, snášenlivost přípravku a účinnost léčby. Studie prokázala zmenšení velikostí vředů a u některých i zhojení. Došlo k výraznému snížení bolesti a infekce. Snášenlivost a účinnost byla hodnocena pozitivně. Naše předpoklady se potvrdily. Význam studie spočívá v rozšíření spektra použití přípravků se stříbrem v hojení ran v běžné praxi a též připívá k vymýcení mýtů o stříbře.

Připomněli jsme otázku hojení ran a otoků s popisem případu z praxe. Zdůraznili jsme použití kompresivní léčby a fyzikální terapie u nejčastějších bércových vředů. Dále jsme popsali různé zajímavé případy a zkušenosti s vyšetřováním a léčbou ulcerací vzniklých na podkladě cukrovky a nádorů. Upozornili jsme na použití biologické léčby u chronických ran s konkrétní naší kazuistikou.

Přístup k nemocným by měl mít komplexní charakter a respektovat individualitu pacienta. Jen správně stanovená diagnóza, přesně odpovídající a důsledně prováděná terapie a preventivní opatření vedou ke zlepšení kvality života pacientů s chronickou ránou.

## Summary

In dermatology, as in many other fields of medicine, we often have to deal with wounds and their healing. In the submitted study that is based on research carried out in the Department of Dermatology of the Military Hospital in Olomouc, Czech Republic we want to explore healing of chronic wounds, which represent a serious medical, social and economic problem.

We dealt with diagnosing, treatment and prevention of chronic wounds in connection with the application of the new wound dressing and various methods of treatment. The aim of this study is to summarize knowledge and experience gained with healing of chronic wounds, to draw the attention to the serious conditions of diabetic and neoplastic ulcerations as well as present new possibilities in the systemic therapy.

We carried out clinical examination and laboratory testing of the bio-active dressing influence on the chronic wounds markers production (MMP-2, MMP-9 a TNF- $\alpha$ ) and on wound-healing. In laboratory testing we followed the sandwich ELISA method; during the clinical examination we evaluated the wound and its surrounding, the pain, microbiological colonisation and the contentedness with the therapy in the patients' and in the doctors' evaluations.

The dressing used positively influenced the character of the wound and its surrounding, its size, the pain and the tolerance of the material by the patients and their assessment of the effect of the therapy.

During the treatment we experienced a notable reduction of pathogens in the wound, and the balance between MMP-2, MMP-9 and TNF- $\alpha$  indicated wound-healing. Results of this research shall improve the development of a proteinase test in the Czech Republic.

In the clinical study where we locally used a preparation containing silver and hyaluronic acid we wanted to prove the benefits of the so called moist wound-healing. We monitored the size of the wound, microbiological population, and intensity of pain, tolerance of the preparation and the efficiency of the treatment. The study proved reduction of the size of the ulcers and even their complete

healing in some cases. There was a substantial decrease in pain and infections. The tolerance and efficiency was positively evaluated. Our assumptions proved to be true. The impact of the study is in broadening the possibilities of application of preparations with silver in wound healing in the common practice and in elimination of superstitions connected with silver.

We addressed the issue of wound healing and swellings and described cases from our practice. We accentuated the application of compressive treatment and physical therapy in most frequent varicose ulcers. We also described various interesting cases and experience with examination and treatment of ulceration resulting from diabetes or tumours. We pointed out the benefits of biologic treatment in chronic wounds and referred to our particular case history.

The approach to the patients should be complex and must respect the individuality of each patient. Only an exact diagnosis, precisely corresponding with the conditions and a consequent therapy together with preventive measures may lead to improvement of the quality of life of patients with chronic wounds.

# Obsah

<b>SOUHRN</b> .....	<b>3</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>4</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK</b> .....	<b>8</b>
<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Vliv působení hydrogenvápenaté soli oxidované celulózy na produkci matrixových metaloproteináz a TNF-<math>\alpha</math> a na hojení chronických ran</b> .....	<b>14</b>
1.1 Teoretický úvod .....	14
1.2 Hydrogenvápenatá sůl oxidované celulózy .....	15
1.3 Soubor nemocných .....	16
1.4 Výsledky vyšetření .....	16
<b>2. Klinické sledování efektu terapie kombinací kyseliny hyaluronové a koloidního stříbra</b> .....	<b>20</b>
2.1 Kyselina hyaluronová .....	20
2.2 Koloidní stříbro.....	20
2.3 Soubor nemocných .....	21
2.4 Výsledky vyšetření .....	21
2.4.1 Velikost plochy rány .....	21
2.4.2 Intenzita bolesti.....	22
2.4.3 Snášlivost přípravku a účinnost léčby .....	23
2.4.4 Mikrobiální osídlení rány .....	23
<b>3. Syndrom diabetické nohy</b> .....	<b>26</b>
3.1 Teoretický úvod .....	26
3.2 Terapie ulcerace syndromu diabetické nohy .....	27
3.3 Popis případu diabetické nohy.....	28
<b>4. Otoky a hojení ran</b> .....	<b>29</b>
4.1 Bércové vředy a otoky .....	29
4.2 Kompresivní terapie .....	30
4.3 Popis případu sekundárního lymfedému a kožních metastáz karcinomu prsu.....	30
<b>5. Specifické případy</b> .....	<b>32</b>
5.1 Neoplastické vředy .....	32
5.1.1 Popis případu nemocné s tumorem ve vředu.....	32
5.2 Nové možnosti v celkové léčbě chronických ran .....	32
5.2.1 Popis případu nemocné s morbus Crohn a hidradenitis suppurativa .....	32

<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>34</b>
<b>SEZNAM LITERATURY .....</b>	<b>36</b>
<b>PODĚKOVÁNÍ.....</b>	<b>41</b>
<b>SEZNAM PŘÍLOH.....</b>	<b>42</b>
Příloha 1 .....	43
Příloha 2 .....	59
Příloha 3 .....	68
Příloha 4 .....	69
Příloha 5 .....	76
Příloha 6 .....	79
Příloha 7 .....	81
Příloha 8 .....	83
Příloha 9 .....	89
Příloha 10 .....	93
Příloha 11 .....	95
Příloha 12 .....	100

## Seznam zkratek

CD	Crohnova choroba
CRP	C reaktivní protein
ČSLR	Česká společnost pro léčbu a hojení ran
EGF	Epidermální růstový faktor
EWMA	Evropská společnost hojení ran
FDA	Federální úřad USA pro dohled nad zdravotní bezpečností potravin a léků (angl. Food and Drug Administration)
HA	Kyselina hyaluronová
HS	Hidradenitis suppurativa
CHŽI	Chronická žilní insuficience
IL-1 $\alpha$	Interleukin 1- $\alpha$
IL-12	Interleukin 12
IL-23	Interleukin 23
MMP	Matrixové metaloproteinázy
MMP-2	Gelatináza A
MMP-9	Gelatináza B
MRSA	Meticilin rezistentní Stafylococcus aureus
NCO NZO	Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů
NPWT	Uzávěr rány pomocí podtlaku
PDGF	Destičkově-derivovaný růstový faktor
PG	Pyoderma gangrenosum
TIMP	Tkáňové inhibitory metaloproteináz
TNF- $\alpha$	Faktor nekrotizující tumor $\alpha$
TGF- $\beta$	Transformující růstový faktor $\beta$
V.A.C.	Podtlakový systém (angl. Vacuum Assisted Closure)
VAS	Vizuální analogová škála
VERSAJET	Firemní označení pro metodu hydrochirurgii
VIVANO	Firemní označení pro metodu hydrochirurgie
WHC	Kontinuum hojení rány (angl. The Wound Healing Continuum)



# Úvod

V dermatovenerologii jako i v jiných oborech se často setkáváme s problematikou hojení ran. Dorlandův lékařský slovník definuje ránu jako porušení integrity tělesného krytu (38). Podle průběhu dělíme rány na akutní a chronické. Akutní rány vznikají ve zdravé kožní tkáni a hojí se obvykle v krátkém čase a bez komplikací. Chronické rány označujeme jako rány sekundárně se hojící, které i přes adekvátní terapii nevykazují po dobu 6–9 týdnů tendenci k hojení (42). Tato definice vznikla na základě konsenzu odborníků pracujících ve výboru České společnosti pro léčbu a hojení ran (ČSLR).

Ve své práci jsme se zaměřili na otázku hojení chronických ran, která představuje závažný medicínský, sociální a ekonomický problém.

V České republice je léčba chronických ran v kompetenci řady odborností, jako jsou dermatologové, chirurgové, plastičtí chirurgové, angiologové, geriatři, diabetologové, onkologové, praktičtí lékaři, mikrobiologové, protetici, fyzioterapeuti, ergoterapeuti a nutriční terapeuti. Dále jsou to zdravotní sestry, které pracují v nemocnicích, agenturách domácí péče a charitách. V současné době pracují s nemocnými rovněž zdravotní sestry specialistky, které absolvovaly certifikované kurzy, akreditované Ministerstvem zdravotnictví České republiky, jejichž absolvování jim dává možnost pracovat samostatně s pacienty trpícími nehojícími se vředy. Výuka probíhá na třech pracovištích – na Masarykově univerzitě v Brně, fakultě ošetřovatelství, v Národním centru ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů (NCO NZO) Brno a v Centru cévní a miniinvazivní chirurgie nemocnice Podlesí a.s., Třinec (42). Na území České republiky existuje i řada specializovaných center pro léčbu chronických ran.

Zastřešující společností odborníků je ČSLR, která spolupracuje na mezinárodní úrovni s Evropskou společností hojení ran (EWMA). Tato společnost navrhla na svém XX. výročním kongresu v Ženevě v roce 2010 upustit od označení chronická rána a nahradit je termínem nehojící se rána, angl. non healing-wound.

S chronickými nehojícími se ránami se můžeme setkat u obou pohlaví a ve všech kategoriích věkových i sociálních. Existuje více klasifikací ran. Dělení ran podle Knightona (21) rozlišuje rány povrchové, hluboké, rány postihující fascie, svalstvo, šlachy, vazy, kosti a velké dutiny. Klasická klasifikace zohledňující charakter spodiny rány dělí rány na povleklé, nekrotické, granulující a epitelizující. Všechny dostupné klasifikace jsou zatím bohužel pro praxi nedostatečné, protože v hodnocení rány převažuje subjektivní hledisko. Klasická ikonografie rány je poměrně složitá. Kolektiv autorů Gray, White a Cooper publikoval v roce 2002 tzv. The Wound Healing Continuum (WHC) – jako pomůcku barevnou škálu a nazval ji Kontinuum hojení ran (13). Principem této pomůcky je rozpoznání barvy, která převažuje na spodině rány a je nejdůležitější v procesu hojení. Podle barevné škály rozeznáváme ránu černou, černo-žlutou, žlutou, žluto-červenou, červenou, červeno-růžovou a růžovou.

V dermatologii je pro chronickou ránu preferovaný termín chronický vřed; ten se definuje jako ztráta kůže v celém jejím rozsahu, která zasahuje až do podkoží (38). Nejčastější jsou bércové ulcerace. Diferenciálně diagnosticky rozlišujeme vředy vzniklé na podkladě chronické žilní insuficience, ischemické choroby dolních končetin, vředy vzniklé v důsledku metabolických nemocí, vředy krevní, vředy vzniklé v terénu lymfedému, vředy trofické, vředy autoimunní, vředy infekční, vředy neoplastické a ulcerace vzniklé v rámci genetických chorob (32).

Otázkám diagnostiky, léčby a prevence chronických ran se věnuje zvýšená pozornost odborné veřejnosti České republiky od 90. let minulého století, kdy se na našem trhu začaly postupně objevovat moderní prostředky pro ošetřování ran, které jsou založeny na principu tzv. „vlhkého hojení“. Vlhký způsob ošetřování ran se dnes již považuje za součást standardní léčby. Poprvé byla tato metoda léčby popsána v roce 1962 profesorem Wintrem, který dokázal, že udržování rány ve vlhkém prostředí urychluje reepitelizaci. V roce 1991 Hutchinson a Lawrence potvrzují, že udržování rány ve vlhkém prostředí nezvyšuje výskyt infekce. Bohužel dosud neexistuje ideální krytí vhodné pro všechny typy ran a vředů. Při rozhodování o způsobu léčby je nutno přihlížet k individualitě pacienta a jeho rány.

Dnes již existují i novější léčebné postupy a technologie, které vedou k rychlejšímu hojení ran. Je potřeba si uvědomit, že faktory ovlivňující hojení

ran jsou celkové a místní a jejich znalost je nutná pro pochopení patofyziologie hojení ran. Z celkových faktorů je to na prvním místě výživa a hydratace, dále jsou to stáří (věk pacienta), úroveň metabolických změn (vyrovnanost nebo kompenzace cukrovky, poruchy funkcí některých orgánů, např. ledvin a jater, celkový zánětlivý stav organismu), porucha imunity, vliv léků (antikoagulancia, kortikoidy, imunosupresiva), centrální hypoxie, hematologické choroby, nádorová onemocnění, psychický stav, spánek, kouření, konzumace alkoholu a drog, způsob života, dostupnost krycích materiálů a jejich cena. K místním faktorům řadíme dobré prokrvení s transportem stavebních látek, kyslíku, hojivou schopnost tkáně, vyřazení místního tlaku, kontrolu infekce. Nutná je i příprava spodiny rány a udržování vlhkého prostředí v ráně (14). Znalost těchto faktorů je důležitá pro správnou volbu léčby jak místní, tak celkové.

Hojení ran je složitým dynamickým biologickým procesem s účastí mnoha komplikovaných interakcí, které nejsou doposud dostatečně prozkoumány na molekulární úrovni. Významná je znalost průběhu jednotlivých fází hojení rány. Za normálních okolností je hojení rozděleno na úvodní fázi exsudativní (koagulace, zánět), která je přítomna v průběhu hojení každé rány. Trvá asi tři dny. Po poranění nastupuje proces koagulace s adhezí, agregací a degranulací. Současně je aktivována řada působků a růstových faktorů, které připravují okolí poraněné tkáně k její reparaci. Prvotní krátkodobá vazokonstrikce (nezbytná k zástavě krvácení) je vystřídána vazodilatací, zvýšením permeability cév, migrací buněk a exsudací tekutiny do intersticia – vzniká otok vedoucí k ischemii. Dochází k hypoxii, k lokální acidóze a k hromadění laktátu. Zvýšená hladina laktátu aktivuje makrofágy, které uvolňují celou řadu cytokinů, chemotaktických látek a růstových faktorů. Laktát rovněž podporuje angiogenezi. Probíhá fagocytóza, která je rozhodující pro přirozený débridement rány. Makrofágy přispívají fagocytózou také k dekontaminaci rány a připravují ránu k další fázi hojení. Další fází je proliferační fáze (kolagenová, granulační). Trvá asi 4–14 dní. Pro tuto fázi hojení rány je charakteristická vysoká replikace fibroblastů a angiogeneze. Začíná se tvořit granulační tkáň, v ráně se množí fibroblasty, které produkují zejména v okrajích rány kolagen a proteoglykany, jež se mění ve vysokomolekulární látky slepující okraje rány a následně zajišťující její pevnost. Lokální nedostatek energie, chemotaktanty uvolňované z přítomných trombocytů a následně makrofágů a vysoká hladina laktátu a fibrinu je zodpovědná za novotvorbu cév. Třetí fází v procesu hojení ran je fáze reparační (jizvení, epitelizace), kdy asi desátého dne po poranění je

provizorní fibrózní tkáň postupně nahrazována kolagenovými vlákny, které jsou produkovány fibroblasty. Z kolagenových monomerů postupně vznikají polymery, které však ještě nemají definitivní uspořádání. Tímto procesem je postupně nahrazována primitivní matrix v ráně, která má pouze omezenou pevnost. Již s určitým časovým předstihem dochází z bazálních keratinocytů k reepitelizaci rány. Epitelové buňky částečně migrují z okrajů rány nebo kožních adnex, částečně se množí mitózami v bazální vrstvě pokožky. Výsledkem reepitelizace je jizva, tenká náhradní epidermis chudá na cévy, bez adnex. Poslední konečnou fází hojení ran je fáze diferenciační. Může trvat několik měsíců až let. Dochází k přestavbě primárních, nahodile uspořádaných polymerizovaných kolagenních vláken ve svazky orientované již podle mechanického zatížení rány. Jejím výsledkem je pevná, epitelizovaná a retrahovaná rána. Retrakce rány je zajištěna kontrakcí membrány fibroblastů, které se ve zrající jizvě fixují do kolagenní sítě (46).

Za patologických podmínek však pozorujeme u chronických ran změny ve schématu jednotlivých fází hojení. Často bývají prodlouženy první dvě fáze nebo jednotlivé partie rány mohou být současně v odlišných fázích hojení. Pozoruhodná je i skutečnost, že u chronických ran jsou vysoké hladiny matrixové metaloproteinázy (MMP) a naopak snížené tkáňové inhibitory (TIMP) metaloproteináz. Tím dochází k odbourávání extracelulární matrix, růstových faktorů, receptorů pro růstové faktory a zastavení hojivého procesu.

Na našem pracovišti jsme měli v letech 2009 a 2010 možnost u pacientů sledovat, jaký má vliv působení hydrogenvápenaté soli oxidované celulózy na produkci matrixových metaloproteináz, TNF- $\alpha$  a na hojení chronických ran. Naše práce byla podpořena grantem MSM 6198959216. Pozorování jsme popsali v literatuře (přílohy 1, 2).

Tak jako jiná specializovaná centra pro léčbu chronických ran v České republice jsme začali od 90. let minulého století používat moderní prostředky na ošetřování ran založené na principu tzv. „vlhkého hojení“. S přicházejícími novými materiály jsme provedli řadu studií. V posledních letech se věnuje zvýšený zájem o použití stříbra v léčbě ran. Provedli jsme klinické sledování efektu terapie kombinací kyseliny hyaluronové a koloidního stříbra (příloha 3). Studie byla provedena za podpory společnosti Medicom International s.r.o.

Mezi našimi nemocnými jsou také diabetici. Problematika syndromu diabetické nohy je v současnosti více než aktuální z důvodu nárůstu nových případů onemocnění cukrovkou. Diabetické rány a zajímavý popis případu z naší praxe uvádí přílohy 4, 5.

V rámci komplexní léčby bérceových vředů se využívá standardně i kompresivní terapie, která je základní součástí léčby onemocnění žilního a lymfatického systému. Cílem terapie je úprava cirkulačních poměrů v končetinách, odstranění otoku měkkých tkání a zlepšení místních podmínek pro hojení. Fungování obou systémů je pro hojení ran nesmírně důležité. Svoji pozornost jsme zaměřili na téma lymfedému, otoků nohou, celulitidy, s prezentací konkrétního případu z praxe (přílohy 6, 7, 8, 9).

Pozorovali jsme také některé zajímavé případy související s diagnostikou a léčbou chronických ran (přílohy 10, 11, 12).

Hojení chronických ran se na našem pracovišti věnujeme dlouhodobě a průběžně jsme o svých pozorováních, zjištěních a výsledcích léčby referovali v odborném tisku. Dizertační práce je koncipována jako aktualizované shrnutí poznání, k němuž jsme v oboru hojení doposud dospěli, tedy jako komentovaný soubor publikací.

# 1. Vliv působení hydrogenvápenaté soli oxidované celulózy na produkci matrixových metaloproteináz a TNF- $\alpha$ a na hojení chronických ran

## 1.1 Teoretický úvod

Proteinázy (také známé jako proteázy) sehrávají klíčovou roli v normálním procesu hojení ran (16). Jsou to enzymy, které štěpí bílkoviny na peptidy a aminokyseliny. Při hojení ran jsou hlavními proteinázami matrixové metaloproteinázy (MMP) a serinové proteinázy, např. elastáza.

MMP se řadí k enzymům schopným štěpit většinu komponent mezibuněčné hmoty. Regulují se transkripcí a za účasti přirozených inhibitorů. MMP se podílejí na tkáňové remodelaci a rovněž na angiogenezi nádorového bujení. Vysoká hladina jejich exprese nebo jejich aktivace se spojuje s hojením ran (9). U chronických ran, jsou detekovatelné prozánětlivé cytokiny a vysoké hladiny MMP umožňující migraci buněk v mezibuněčné hmotě. Bezprostředně po zranění nebo během hojení mohou různé typy buněk (makrofágy, neutrofilní granulocyty, endoteliální buňky, keratinocyty nebo fibroblasty) produkovat MMP (7). Nejvýznamnějšími zástupci MMP jsou MMP-2 (gelatináza A) a MMP-9 (gelatináza B) s fibronektinovou doménou pro navázání kolagenu (49). Společně se nazývají kolagenázy IV a jsou s to štěpit kolagen typu I, V, VII, XI a laminin. Díky této své způsobilosti se účastní na remodelaci bazální membrány a jejich aktivita reguluje buněčnou migraci a proliferaci během nádorového bujení stejně jako při hojení ran (4). Produkci MMP zvyšují prozánětlivé cytokiny, např. IL-1 $\alpha$ , EGF, PDGF a TNF- $\alpha$  (faktor nekrotizující tumor  $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  je důležitým mediátorem, který se účastní zánětlivé fáze hojení ran. Zatímco syntéza tohoto cytokinu je nezbytná pro hojení ran, jeho nadbytečné množství naopak způsobuje vznik ran špatně se hojících, jako jsou bércové vředy a chronická zánětlivá onemocnění. Han a jiní prokázali, že TNF- $\alpha$  stimuluje produkci MMP-2, typ kolagenázy IV v orgánových kulturách lidských kožních vzorků (15). Na MMP regulačně působí, jak u nás dále shrnuly Franková a Ulrichová, tkáňové inhibitory metaloproteináz, TIMP (9). Produkci TIMP podporuje transformující růstový faktor (TGF- $\beta$ ). Amjad a jiní řadí TGF- $\beta$  do skupiny multipotentních růstových faktorů, které se podílejí na regulaci proliferace, adheze, buněčné migrace, diferenciaci a ukládání mezibuněčné hmoty, jeho účinek je znám při hojení ran a formování jizvy (1). TGF- $\beta$

ovlivňuje ukládání proteinů mezibuněčné hmoty stimulací fibroblastů k větší produkci proteinů, jako je kolagen, fibronectin a proteoglykan, snížením produkce proteináz degradujících matrix, a také podporu produkce inhibitorů proteináz a exprese integrinů (47).

## 1.2 Hydrogenvápenatá sůl oxidované celulózy

Hydrogenvápenatá sůl oxidované celulózy je účinnou látkou zdravotnického prostředku Traumacel biodress. Podle indikační skupiny jde o vstřebatelné lokální hemostatikum. Oxidovaná celulóza je produkt selektivní oxidace celulózy z bavlny. Traumacel biodress je plně biodegradabilní, je resorbován do 48–72 hodin v závislosti na množství exsudátu. V Traumacelu biodress je částečně neutralizovaná oxidovaná celulóza 100% hydrogenvápenatou solí zachovávající kyselý charakter látky.

V medicíně se používá v chirurgických oborech řadu let pro své hemostatické účinky. Dále má využití v léčbě jak akutních ran (popáleniny, traumata), tak ran chronických (bércové vředy, dekubity). Prostředek je hypoalergenní – nevykazuje žádné senzibilizační vlastnosti a nevyvolává imunitní reakce organismu. Má bakteriostatický a baktericidní účinek proti širokému spektru grampozitivních a gramnegativních bakterií. Traumacel biodress ovlivňuje hojení rány snížením pH v ráně, čímž dochází ke snížení aktivity proteináz, které jsou součástí exsudátu chronických ran. Proteinázy zpomalují hojení ran tím, že poškozují granulační tkáň a podporují zánětlivou fázi hojení. Hladina pH v ráně je zásadní pro aktivitu proteináz. Průměrná hodnota pH v chronické ráně je 7,4. Při této hodnotě proteinázy vykazují maximální aktivitu. Již při lehké kyselém pH aktivita proteináz klesá. Snížením pH v ráně tedy dochází ke snížení aktivity proteináz a tím k urychlení hojení. Ionty kalcia přítomné v hydrogenvápenaté soli zvyšují osmotický tlak a kapilární tok v ráně, což podporuje přísun růstových faktorů, makrofágů a jiných chemických prvků do rány. Výsledkem je aktivace fibroblastů. Ionty kalcia se také vážou na receptory bolesti a způsobují tzv. blokovací efekt (17). Důsledkem je úleva od bolesti v ráně, kterou nemocní vítají jako velmi pozitivní. Přispívá to významně ke zlepšení jejich kvality života. Traumacel biodress je definován jako bioaktivní krytí ovlivňující tkáňovou remodelaci.

### 1.3 Soubor nemocných

Od ledna 2009 do března 2010 probíhalo klinické vyšetřování a laboratorní testování bioaktivního krytí Traumacel biodress u pacientů léčených s těmito chronickými ránami: s bérčovými ulceracemi venózní nebo smíšené etiologie, s trofickým vředem a s dekubitem. Do studie bylo zařazeno celkem 20 pacientů, 10 mužů a 10 žen (příloha 1). Všichni prošli podrobným vyšetřením (anamnéza, klinické vyšetření, dopplerovská ultrasonografie). Byly rovněž provedeny laboratorní odběry (sedimentace, krevní obraz a diferenciál, biochemické vyšetření – glykémie, urea, kreatinin, cholesterol, transaminázy, bilirubin, celková bílkovina, albumin, C reaktivní protein (CRP), glykovaný hemoglobin). Také jsme prováděli stěry ze spodiny ulcerací na bakteriologické vyšetření. S léčbou a laboratorním testováním MMP-2, MMP-9 a TNF- $\alpha$  jsme započali během jejich hospitalizace a pokračovali ambulantně. Každý pacient byl během klinické studie čtyřikrát vyšetřován v intervalu dvou týdnů včetně vstupní a závěrečné prohlídky.

### 1.4 Výsledky vyšetření

Stanovení hladin MMP-2, MMP-9 a TNF- $\alpha$  se provádělo metodou sendvičové ELISA, metoda využívá kombinace enzymaticky značené protilátky s adsorpcí některé reakční složky na vhodný povrch, např. na důlek serologické destičky (příloha 1). Produkce TNF- $\alpha$  byla signifikantně zvýšena u pacientů po 2 týdnech ( $p$ -value = 0.03528) a 6 týdnech léčby ( $p$ -value = 0.01099). Signifikantní výsledky byly též získány pro MMP-2 po 2 týdnech léčby, přestože produkce MMP-2 nebyla signifikantní pro jiná testovací období. Produkce MMP-9 byla nezměněna během období hojení.

Hladina TNF- $\alpha$  korelovala s hladinou MMP-2. Vyváženost mezi MMP a TNF- $\alpha$  indikuje, jak se rány hojí. Změny v produkci TNF- $\alpha$ , MMP-2, MMP-9 v čase byly statisticky vyhodnoceny (příloha 2).

Výsledky klinických vyšetření u každého nemocného se opírají o údaje, které jsme postupně nasbírali při každé jeho návštěvě. Celková doba sledování jednotlivého pacienta byla 6 týdnů. Sledovali jsme lokalizaci a velikost vředu, charakter spodiny, okraje rány, sekreci, přítomnost zápachu, okolí rány. Při každé kontrole byla prováděna fotodokumentace vředu. Dále jsme sledovali bolest, spokojenost s terapií hodnocenou jak pacientem, tak lékařem. Rovněž se pravidelně provádělo mikrobiologické vyšetření stěrů ze spodiny vředů.



Závěry vyšetření jsou následující: Studii dokončilo šestnáct nemocných. Čtyři nemocní se nedostavili na poslední kontrolu z rozdílných důvodů. Jeden z nich byl přeložen k další následné péči do léčebny dlouhodobě nemocných na severní Moravě, druhý zemřel na centrální mozkovou příhodu a dva se odstěhovali na velmi vzdálená místa, jeden z nich dokonce do zahraničí.

Při hodnocení velikosti vředu lze konstatovat, že u 14 nemocných došlo k redukci velikosti vředu, u 2 nemocných se velikost vředu nezměnila (příloha 1). Také u 4 nemocných, kteří se nedostavili na poslední kontrolu, se velikost vředu zmenšila, jak jsme zjistili při jejich třetí návštěvě. Spodina vředů byla zpočátku u všech sledovaných částečně nebo zcela povleklá. Barva povlaku byla u 12 nemocných žlutá, u 2 nemocných žluto-zelená, u 1 nemocného žluto-šedá a u 5 nemocných červeno-růžová. Na konci sledování byl u 2 nemocných částečně nažloutlý povlak. Ostatní vředy byly již bez povlaku. Granulační tkáň byla vytvořena ve všech vředech. Epitelizaci z okrajů a v centru jsme pozorovali u 5 nemocných na 25 % plochy, u 7 nemocných na 50 % plochy a u 4 nemocných na 75 % plochy. Počáteční výrazná sekrece z rány během léčby ustala. Okraje rány byly zpočátku ve většině případů nepravidelné, zhrubělé, podminované a kalózní, u 2 nemocných hladké. Na konci sledování se zmírnilo podminování a zhrubění okrajů. Na začátku byl foetor u 2 nemocných výrazný, u 13 nemocných přítomný, 2 nemocní měli foetor minimální a 3 nemocní byli bez foetoru. Při skončení studie zůstal foetor jen u 2 nemocných, a to mírný. Při zahájení studie bylo okolí ran ve většině případů zarudlé, oteklé, se suchou kůží, s četnými exkoriacemi. Tyto patologické projevy díky léčbě vymizely. Varikozity a hyperpigmentace zjištěné u 17 nemocných zůstaly beze změny stejně jako lipodermatoskleróza u 4 nemocných.

V poslední době je oprávněně věnována zvýšená pozornost otázce bolesti chronických vředů a ran. Jde o optimální medikaci u pacientů. Zvláště nemocní vyššího věku bývají polymorbidní a často se chronická bolest řeší v centrech pro léčbu bolesti. Bolest je závažným faktorem, který výrazně ovlivňuje kvalitu života. U nemocných s chronickými vředy a ránami má problém bolesti zásadní důležitost.

U prováděných klinických studií se osvědčují funkční škály bolesti. U starších nemocných jsou to škály kvantifikační nebo semikvantifikační. Nejběžněji využívanou jednoduchou stupnicí, podle níž nemocný vyjádří intenzitu své

bolesti, je od 0 do 5 podle klíče: 0 = žádná bolest, 1 = mírná bolest, 2 = obtěžující bolest, 3 = silná stresující bolest, 4 = velmi silná až nesnesitelná bolest, 5 = zničující, šoková bolest. U starších nemocných je vhodná také tzv. funkční škála bolesti, která doplňuje intenzitu bolesti o zhodnocení vlivu bolesti na denní aktivitu pacienta a která byla validizována pro pacienty vyššího věku v roce 1999 (43). Cílem léčby je dosáhnout funkčního stupně 0–2, v optimálním případě 0–1. Stupeň 0 = bez bolesti, 1 = bolest snesitelná, nebrání v žádných činnostech a aktivitách, 2 = bolest snesitelná, brání v některých činnostech a aktivitách, 3 = nesnesitelná, ale pacient může telefonovat, číst nebo sledovat televizi, 4 = nesnesitelná, pacient nemůže telefonovat, číst ani sledovat televizi, 5 = nesnesitelná, pro bolest není pacient schopen slovní komunikace (11). Pro děti, přestárlé nemocné a pro pacienty s poruchou vědomí se doporučuje speciální obrázková Wong-Bakerova obličejová stupnice.

U našich pacientů jsme hodnotili bolest a její intenzitu numerickou desetistupňovou škálou bolesti, angl. visual analogue scale – VAS, kde 0 znamená žádná bolest a 10 označuje maximální nesnesitelnou bolestivost (42). U všech nemocných se bolest snížila nebo zcela vymizela (příloha 1). To hodnotíme jako velice přínosný a pozitivní fakt. Projevilo se to i v hodnocení léčby pacientem.

Hodnocení efektu terapie nemocnými na konci sledování: efekt velmi dobrý 6x (43,75 %), dobrý 7x (18,75 %), uspokojivý 3x (37,50 %). Efekt léčby hodnocený lékařem: velmi dobrý 4x (25 %), dobrý 7x (43,75 %), uspokojivý 5x (31,25 %). U 4 nemocných, kteří absolvovali pouze tři návštěvy, efekt terapie 2x dobrý, 2x uspokojivý. Byla aplikována zjednodušená hodnotící škála (efekt velmi dobrý, dobrý, uspokojivý, špatný).

Snášenlivost materiálu byla u všech pacientů velmi dobrá, což se projevilo u některých nemocných přáním pokračovat v další terapii s tímto materiálem i po ukončení klinického sledování. Během studie jsme nezaznamenali žádné nežádoucí účinky. Pacienti zejména ocenili jednoduchou a snadnou manipulaci s materiálem v domácím prostředí, bezbolestnost a rychlost převazu. Všichni naši pacienti byli pečlivě a opakovaně edukováni při každé návštěvě.

U všech nemocných jsme opakovaně prováděli stěry ze spodiny vředu na mikrobiologické vyšetření. Víme, že infekce negativně ovlivňuje mechanismus hojivého procesu ve vředu. Ne vždy se jedná o infekci, často jde pouze

o kontaminaci. Všechny rány se kontaminují bakteriemi z okolní kůže z místního prostředí atd. (41). V chronických vředech se setkáváme jak s aerobními, tak s anaerobními bakteriemi. Také v našem souboru se tento jev potvrdil (příloha 1). V otevřených ránách se nejčastěji setkáváme s různými druhy stafylokoků a streptokoků (20). U našich nemocných jsme zjistili, stejně jako Debats a kolektiv, následující druhy bakterií: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* (8). Během léčby došlo k výrazné redukci patogenů (příloha 1).

Závěrečná laboratorní vyšetření potvrdila, že v důsledku léčby nedošlo k žádným zhoršením výsledků.

Proteinázy významně zasahují na molekulární úrovni do procesu hojení, což se projevuje v klinické praxi. Proto je nezbytné pečlivě sledovat fáze hojení s ohledem na výběr správného terapeutického postupu. Před námi je celá řada úkolů k identifikaci významu proteináz v procesu hojení. Doposud existuje množství nezodpovězených otázek: jaké jsou spouštěcí faktory zvýšení proteináz v procesu hojení, které faktory a jak na straně pacientů ovlivňují aktivitu proteinázy (věk, hormonální hladiny, genetické faktory, komorbidity), jaký je vliv bakteriální zátěže na hladinu proteináz a též problém, jaká je vhodná či akceptovatelná hladina proteináz v období autolytického debridementu (31).

Výsledky našeho sledování a výsledky i z jiných studií by měly přispět v praxi k vývoji proteinázového testu v České republice.

## **2. Klinické sledování efektu terapie kombinací kyseliny hyaluronové a koloidního stříbra**

### **2.1 Kyselina hyaluronová**

Kyselina hyaluronová (HA) je přirozeně se vyskytující glukosaminoglykan. Má podobu lineárního polysacharidu o velké molekulové hmotnosti, který je přirozenou součástí extracelulární matrix téměř všech orgánů v lidském organismu. Je součástí pojivových, epiteliálních a nervových tkání. HA tvoří více než 50 % kožní tkáň, dále ji nacházíme ve velkém množství v očním sklivci a v synoviální tekutině. U kůže sehraává zásadní roli v její fyziologii, strukturální funkci a při reparačních procesech. HA patří mezi nejvíce hygroskopické molekuly v přírodě. Schopností vázat vodu se podílí na hydrataci kůže. Její úbytek vede k tvorbě vrásek. Pro své zcela výjimečné hygroskopické, rheologické a viskoelastické vlastnosti zajišťuje vlhké prostředí v ráně, stimuluje proces tkáňové obnovy, zpomaluje průchod bakterií a virů přes pericelulární zónu a chrání před mechanickým poškozením. HA není imunogenní ani toxická a nezpůsobuje senzitivitu a podráždění (18). Je silný antioxidant a působí stimulačně ve všech fázích hojení rány. Specificky se váže na povrch buněk a také na další složky mezibuněčné hmoty. HA ovlivňuje zánětlivou a granulační fázi, podporuje epitelizaci a remodelaci tkáň (18). HA výrazně urychluje hojení akutních i chronických ran (45). Brání ukládání kolagenu a tím podporuje bezjizevnaté hojení tkáň. Vasquez popsal rovněž analgetický efekt. Pro své účinky se HA začala využívat již v 60. letech 20. století k lokální léčbě popálenin a kožních vředů. V současné době se s úspěchem používá v léčbě bércových a diabetických vředů (44). HA mohou ve výrobním procesu produkovat geneticky změněné kmeny bakterií *Escherichia coli*. Dalším užívaným způsobem biotechnologické výroby je získávání HA z buněčných stěn bakterií druhu *Streptococcus zooepidemicus*.

### **2.2 Koloidní stříbro**

Koloidní stříbro je tekutou disperzí elementárního stříbra v destilované vodě. Velikost částic se pohybuje od 1 nanometru až do 1 mikrometru. Pro srovnání velikost bakterií je 40 až 16 000krát větší než jedna částice koloidního stříbra, proto koloidní stříbro může pronikat k jádru patogenů a ničit je (29). Neukládá se v tkáních díky disperzi. Vědecky bylo prokázáno, že má bakteriostatický

účinek na bakterie včetně MRSA (meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus*). Působí též na viry, plísně a kvasinky. Lze ho také použít jako dezinfekci. Má rovněž antioxidační aktivitu. Vyrábí se elektrochemickým procesem. Používají se elektrody z čistého stříbra, které se ponoří nejčastěji do destilované vody, obsahující konkrétní stopová množství vybraných látek – sodík, měď, vápník a jiné. Následně na ně působí impulzy střídavého proudu o nízkém napětí a dalších specifických fyzikálních veličinách. Ve vlhkém prostředí jsou z elementárního stříbra postupně uvolňovány ionty stříbra (29).

## **2.3 Soubor nemocných**

Do studie bylo zařazeno celkem 30 pacientů, z toho 10 žen a 20 mužů. Průměrný věk nemocných byl 64 let (v rozmezí 29–90 let). Celková doba trvání studie byla 4 měsíce. Každý nemocný byl klinicky vyšetřen a ošetřen celkem 4x v intervalu 3 týdnů po celkovou dobu 9 týdnů. Do sledování byli zařazeni pacienti s těmito rány: akutní chirurgické rány (řezné rány) zasahující až do podkoží, chronické bércové vředy venózní nebo smíšené etiologie, diabetické vředy, trofický vřed a dekubitus (příloha 3).

## **2.4 Výsledky vyšetření**

Studii řádně ukončili všichni probandi. Sledovali jsme velikost plochy rány, intenzitu bolesti, snášenlivost přípravku a účinnost léčby, mikrobiální osídlení spodiny rány při vstupním a závěrečném vyšetření. Při každé kontrole byla provedena fotodokumentace rány.

### **2.4.1 Velikost plochy rány**

Celková plocha ran 250 cm<sup>2</sup> se v úhrnu zmenšila. Po 9 týdnech léčby došlo k redukci postižené plochy celkem o 160 cm<sup>2</sup>, tj. o 64 %. Postup hojení je zachycen v tabulce 1. V 7 případech došlo ke kompletnímu uzávěru a zhojení rány.

**Tabulka 1 – Průběh redukce plochy ran během 9 týdnů**

Návštěvy	Plocha rány	
	cm <sup>2</sup>	% redukce
1. návštěva	250	0
po 3 týdnech	190	24
po 6 týdnech	110	56
po 9 týdnech	90	64

### 2.4.2 Intenzita bolesti

Příčinou akutní a chronické bolesti je otevřená rána. Bolest vyčerpává nemocného psychicky i fyzicky. U našich nemocných jsme hodnotili bolest a její intenzitu na škále od 0 do 5 podle klíče: 0 = žádná bolest, 1 = mírná bolest, 2 = obtěžující bolest, 3 = silná stresující bolest, 4 = velmi silná až nesnesitelná bolest, 5 = zničující, šoková bolest. Celková průměrná bolest se ze stupně 3 v úhrnu zmenšila. Po 9 týdnech léčby došlo ke snížení bolesti o 1,5 stupně, tj. o 50 %. Příznivé snížení bolesti uvítali jak pacienti, tak ošetřující personál.

**Tabulka 2 – Vývoj intenzity bolesti během 9 týdnů**

Návštěvy	Průměrná bolest	
	Stupeň bolesti	% redukce
1. návštěva	3	0
po 3 týdnech	1,9	37
po 6 týdnech	1,7	44
po 9 týdnech	1,5	50

### 2.4.3 Snášenlivost přípravku a účinnost léčby

Snášenlivost přípravku hodnotilo 30 nemocných. Byla použita zjednodušená hodnotící škála (snášenlivost velmi dobrá, dobrá, špatná). Velmi dobrou snášenlivost jsme zaznamenali v 19 případech (63%). Špatná snášenlivost u 2 nemocných (7%) vyplývala z jejich nespokojenosti s rychlostí léčby.

**Tabulka 3 – Snášenlivost přípravku**

Snášenlivost	Pacienti	%
Velmi dobrá	19	63
Dobrá	9	30
Špatná	2	7

Pro hodnocení účinnosti léčby lékařem u 30 nemocných byla použita zjednodušená hodnotící škála (snášenlivost velmi dobrá, dobrá, špatná). Velmi dobrá účinnost se prokázala v 17 případech (57 %), špatná účinnost v 5 případech (16 %), vysvětlitelná zpomaleným procesem hojení.

**Tabulka 4 – Hodnocení účinnosti léčby lékařem**

Účinnost léčby	Pacienti	%
Velmi dobrá	17	57
Dobrá	8	27
Špatná	5	16

### 2.4.4 Mikrobiální osídlení rány

Při vstupním a závěrečném vyšetření jsme provedli stěry ze spodiny vředů na mikrobiologická vyšetření s nálezy aerobní a anaerobní flóry. Léčba výrazně prokázala snížení výskytu bakterií.

**Tabulka 5 – Aerobní bakteriální osídlení**

Týden 0		Týden 9	
Proteus mirabilis	12	Proteus mirabilis	3
Escherichia coli	11		
Enterobacter	10	Enterobacter	4
Staphylococcus aureus	10	Staphylococcus aureus	3
Streptococcus agalactiae	9		
Escherichia cloacae	9	Escherichia cloacae	1
Proteus vulgaris	8		
Pseudomonas aeruginosa	7		
Pseudomonas species	7		
Klebsiella species	6		
Corynebacterium	6		
Serratia marcescens	4		
Streptococcus beta-haemolyticus	3		
Acinetobacter baumannii	3		

**Tabulka 6 – Anaerobní bakteriální osídlení**

Týden 0		Týden 9	
Bacteroides ureolyticus	3	Bacteroides ureolyticus	1
Peptococcus	3	Peptococcus	1
Eubacterium lentum	2		
Fusobacterium ureolyticus	2		
Leilonella species	2		

Výsledek odráží působení dvou účinných látek v používaném přípravku, kde stříbro sehrává nemalou úlohu. Profesor mikrobiologie a chirurgie Ian Alan Holder z Univerzity Cincinnati charakterizoval účinnost stříbra v jednom ze svých příspěvků jako jednu z alternativ k antibiotikům, protože těžké kovy mají své vlastní mechanismy, jimiž působí na mikroorganismy. Autoři studie Vulcan publikované v roce 2009 uvádějí, že stříbro vede ke snížení biologické zátěže (26). Byla provedena celá řada metaanalýz a systémových přehledů, ze kterých vyplývá, že účinnost krytí obsahující stříbro vede ke zlepšení kvality života nemocných s chronickou ránou (24). Další analýzy potvrzují, že materiály se stříbrem prokazatelně mění velikost rány (5). Zajímavý je i prokázaný fakt, že materiál se stříbrem používaný v popáleninové medicíně snižuje počet převazů



a je nákladově výhodnější než jiná krytí (3). O stříbře jako takovém podotýká prof. Pospíšilová, že jeho toxicita je nízká, rezistence na stříbro není obecně známá a jsou popsány jen ojedinělé případy této rezistence (35).

Na posledním XI. celostátním kongresu s mezinárodní účastí na téma Mezioborová spolupráce při léčbě ran a kožních defektů, který se konal v lednu 2013 v Pardubicích, zazněla přednáška prof. Davida Leopera z Londýna nazvaná Léčba ran a riziko infekce, podle níž skupina předních, světově uznávaných odborníků na léčbu ran vytvořila konsenzus o použití stříbra v léčbě ran, shrnující přímé a jasné pokyny, jak uvážlivě používat materiály se stříbrem i v zájmu pacientů.

Účinek kyseliny hyaluronové se odrazil při zhojení některých ran sníženým jizvením.

## 3. Syndrom diabetické nohy

### 3.1 Teoretický úvod

S nárůstem civilizačních nemocí přibývá i diabetes mellitus. V současnosti se odhaduje, že v České republice (ČR) je asi 800 000 nemocných. Jednou z nejzávažnějších a nejdražších komplikací je syndrom diabetické nohy (příloha 4). Tímto syndromem je postiženo asi 15–25 % diabetiků, gangréna vznikne u 4–10 % diabetiků, amputace dolních končetin je nutná u 0,5–1 % diabetiků (což je 30krát více než u nediabetiků) (30). V knize *Kožní změny u interních onemocnění Cetkovské, Pizingera a Štorcka* je uvedeno, že diabetická gangréna představuje až 40 % všech gangrén (6). Diabetické ulcerace se vyskytují přibližně u 10 % všech rizikových nemocných s cukrovkou (10).

Podle etiologie ulcerací rozlišujeme nohu neuropatickou, ischemickou a neuroischemickou. Ulcerace mají tendence k recidivám (příloha 4). Opožděné hojení výrazně mění kvalitu života, představuje značné psychické strádání, může narušit mobilitu pacienta a významně zvýšit riziko vzniku závažných komplikací včetně infekce rezistentní na léčbu. Ulcerace mohou vést k trvalé invaliditě nebo dokonce k amputaci končetiny. Dochází k nárůstu nákladů na léčbu, hospitalizaci i následnou péči (12, 48, 23).

Pro diabetickou nohu a vyšetření vředů existují různé klinické klasifikace. V praxi se nejčastěji používá standardní Wagnerova klasifikace (příloha 4). Jejím problémem je ne dost diferencované rozlišení lézí s ischemií a bez ischemie. Toto rozlišení je však nutné při rozhodování, zda amputace končetiny je nezbytná, protože v současné době se řada stavů již řeší zachovnými operacemi – mikroangioplastické a angioplastické výkony (19). Druhou klasifikaci navrhli Lavery a Armstrong, kteří vytvořili systém rozdělení podobný systému rozdělení na stupně a stadia zhoubných nádorů. Protože při zrodu své práce působili na univerzitě v Texasu, dostala jméno *Texaská klasifikace*. Rány jsou rozděleny podle hloubky ulcerace stupni 0–III a každý stupeň má stadium A, B, C, D. Infekce se hodnotí podle klinických známek zánětu (zarudnutí, otok, zvýšená kožní teplota, bolest, lymfangoitida, lymfadenopatie, porucha funkce). Ischemie je hodnocena podle klinického nálezu a neinvazivního cévního vyšetření (zda neabsentuje přinejmenším jedna z periferních pulzací či není v pořádku poměr tlaku nad kotníkem a na paži, tzv. Doppler index, angl. ankle

brachial index). Mezi jednotlivými stupni je vysoce signifikantní prevalence amputací, s výjimkou všech stadií stupně I. Pro praxi je tato klasifikace složitá a nevýhodná. Naopak pro klinické studie s většími soubory je příhodná (22, 2). Obě klasifikace napomáhají ke správnému hodnocení klinického stavu, což je rozhodující pro kvalitní léčbu.

### **3.2 Terapie ulcerace syndromu diabetické nohy**

Snahou léčby je zhojit ulceraci a předejít komplikacím, které mohou vyústit až v amputaci postižené končetiny. Nejběžnější faktory vedoucí k amputaci končetiny jsou tři: chronická nehojící se ulcerace, infekce a gangréna. Rozdílná a cílená je léčba ulcerace neuropatické, ischemické a ulcerace smíšené, neuroischemické. Každodenní praxe se však bohužel nutností tohoto rozlišování někdy neřídí. Léčba musí respektovat obecné zásady (příloha 4).

V praxi je dobrá zkušenost s hyperbarickou oxygenoterapií, zatím však v ČR není dostatek spádových pracovišť. Další moderní terapií je podtlakový uzávěr rány (NPWT – Negative Pressure Wound Therapy). V ČR se používá podtlakový systém V.A.C. (Vacuum Assisted Closure), který je chráněnou značkou firmy KCI, a systém Vivano, který je chráněnou značkou firmy Hartmann. Součástí moderní péče je i hydrochirurgie, u nás metoda s firemním označením Versajet. K čištění ulcerací se používá proudící sterilní fyziologický roztok. Účinnou terapií je i larvální terapie, angl. maggot therapy. Používá se k débridementu rány. S touto metodou máme na pracovišti velice dobré a opakované zkušenosti. Používají se sterilní larvy mouchy bzučivky zelené (*Lucilia sericata*). Vyměšováním trávicích enzymů čistí spodinu rány enzymaticky, působí baktericidně a podporují hojení rány.

V literatuře se uvádí, že v moderní léčbě se využívají také růstové faktory. V procesu hojení sehrává důležitou roli PDGF (destičkově-derivovaný růstový faktor). Naděje se vkládají do rekombinovaného destičkově-derivovaného růstového faktoru – BB (rhPDGF-BB), produkovaného *Saccharomyces cerevisiae* rekombinantní DNA technologií, obsaženého v přípravku Regranex gel (35). Dále jsou to epidermální a dermální náhrady. Jsou výsledkem bioinženýrských metod. Epidermální náhradou je Apligraf. Kultivované alogenní keratinocyty tvoří epidermis, hovězí kolagen a lidské fibroblasty, derivované z neonatální předkožky, tvoří dermis. Dermální náhradou je

Dermagraft. Na biodegradabilní mřížku jsou nakultivovány humánní alogenní fibroblasty (35). V USA jsou tyto tři produkty oficiálně schváleny Federálním úřadem USA pro dohled nad zdravotní bezpečností potravin a léků (FDA). V ČR dosud (únor 2013) schváleny nejsou.

### **3.3 Popis případu diabetické nohy**

Jako příklad diabetické nohy jsme popsali případ 60leté ženy, léčené pro diabetes mellitus 1. typu. Současně s ulceracemi jsme léčili lymfedém a nově zjištěnou osteomyelitidu. Během dvou měsíců se podařilo zhojit ulcerace, stabilizovat lymfedém a osteomyelitidu zvládnout konzervativní cestou. Léčba byla úspěšná díky včasnému a komplexnímu přístupu s použitím moderní vlhké terapie (příloha 5).

## 4. Otoky a hojení ran

### 4.1 Bércové vředy a otoky

V každodenní praxi jsou našimi nejběžnějšími chronickými ránami bércové vředy. Podle etiologie jsou nejčastější vředy venózní (85 %), dále arteriální (10 %), diabetické a také ulcerace lymfatické. To odpovídá literárně popsáním spektrům procentuálního zastoupení jednotlivých etiologických skupin (33). Ostatní vředy nejsou tak časté. U všech těchto vředů je součástí klinického obrazu otok. Je to důležitý příznak, kterému však v praxi nebývá věnována dostatečná pozornost. O příčinách vzniku a rozdělení otoků nohou obecně pojednávají přílohy 6, 7. Obecně je známo, že při hojení každé rány v její první zánětlivé fázi mechanismy vzniku místního otoku velmi úzce souvisí s tvorbou ranného exsudátu. Infekci v ráně provází zvýšená sekrece. Dochází k maceraci nejen spodiny rány, ale i v okolí vředu. Otok s exsudací zpomalí hojení. V okolí vředu se naruší trofika tkání a hrozí vznik komplikací v podobě zánětlivého poškození kůže a fibrotizace podkoží. Původní vřed se může zvětšit nebo může přejít do chronického stadia (36).

Bércové vředy venózní etiologie vznikají na podkladě chronické žilní insuficience (CHŽI), která je nejčastější příčinou otoků dolních končetin; v literatuře se uvádí až v 90 % zastoupení (34). CHŽI je termín, který zahrnuje celou řadu subjektivních obtíží a klinických příznaků vznikajících na dolních končetinách v souvislosti s chronickou žilní hypertenzí. Otok při CHŽI prochází několika fázemi, které na sebe postupně navazují. Od stadia latentního otoku bez jeho klinické manifestace přes stadium flebedému, kdy je již otok viditelný a přechodný, až do konečného stadia flebolymfedému, kdy je otok trvalý a nevratný a často způsobuje pacientům značné komplikace zdravotní, psychické i finanční.

U našich pacientů máme více než 15leté výborné zkušenosti s pravidelným prováděním manuálních a přístrojových lymfodrenáží, které zařazujeme jako součást komplexní léčby k redukci otoku. K lymfodrenážím používáme kompresivní pneumatické přístroje, firemně označené Pneuven Bevuk a Lymfoven. U řady nemocných došlo ke zhojení i stagnujících bércových vředů, trvajících řádově roky až desetiletí. Kolektiv našich lymfoterapeutek publikoval zajímavý případ v roce 2006 v časopise Sestra (28).

Bércové vředy arteriálněischemické nemají otok jako typický příznak. Ten pozorujeme při zánětlivém prosáknutí podkoží a také u nemocných při svěšování končetiny jako úlevovém manévru od bolesti. U části pacientů můžeme sledovat otok i v rámci kombinované poruchy končetinové ischemie a CHŽI. Otok narušuje a zpomaluje hojení.

Diabetické ulcerace jsou pravidelně provázeny chronickými otoky, které mohou být zhoršeny ještě přítomností infekce, např. při erysipelu. Otok pozorujeme také při Charcotově osteoartropatii. Zvládnutí otoku je stěžejním předpokladem pro hojení diabetické nohy.

Lymfatické ulcerace vznikají v terénu dlouhodobého postižení končetiny lymfedémem (přílohy 8, 9).

## **4.2 Kompresivní terapie**

V rámci komplexní léčby výše uvedených bércových vředů má kompresivní terapie své nezastupitelné místo, zvláště tam, kde je základní součástí terapeutického postupu u onemocnění žilního a lymfatického systému (přílohy 6, 7, 8, 9). Z praxe vyplývá, že je často nemocnými podceňována a ne vždy správně indikována a prováděna. V posledních 15 letech používáme stejně jako na jiných pracovištích v ČR nové materiály – kompresivní obinadla, kompresivní elastické punčochy, polstrovací materiály a mobilizační bandáže. Důležitý je aktivní přístup pacienta a nezbytná je také pacientova pečlivá a opakovaná edukace. Správně prováděná kompresivní terapie má viditelný efekt a významně urychluje proces hojení bércového vředu (přílohy 6, 7, 8, 9).

## **4.3 Popis případu sekundárního lymfedému a kožních metastáz karcinomu prsu**

Po ablaci prsu postiženého karcinomem často vzniká sekundární lymfedém. V praxi převažuje benigní typ sekundárního lymfedému. U onkologicky nemocných je však nutné vždy myslet také na maligní variantu sekundárního lymfedému či na možný výskyt kožních metastáz v terénu lymfedému. U 55leté pacientky jsme při nálezů červených nodulů v průměru 0,5 cm a erozí červenofialové barvy v terénu lymfedému začali diferenciatně diagnosticky

zvažovat obě varianty. Opakovaně prováděná histologická vyšetření prokázala kožní metastázy karcinomu prsu. Karcinom prsu má časté metastázy do kůže a nejčastěji se šíří na kůži přední strany hrudníku. U žen vzniká z nádoru prsu asi 75 % všech kožních metastáz (6). Pacientka i přes opakovanou onkologickou léčbu zemřela v domácím prostředí (příloha 10).

## **5. Specifické případy**

### **5.1 Neoplastické vředy**

Celosvětově dochází k nárůstu počtu nádorových onemocnění. I v problematice chronických ran se můžeme setkat s vředy, jejichž příčinou mohou být exulcerovaný bazaliom, spinaliom (+ karcinom v jizvě po spálení – Marjolinův syndrom), melanom, Kaposiho sarkom, angiosarkom či kožní metastázy. Tyto nádory jsou agresivnější a hrozí větší riziko lokálního relapsu a metastázování. Počet metastáz, které vycházejí např. z Marjolinova vředu, je vyšší než počet metastáz při karcinomu vzniklém následkem aktinického poškození (37). Při léčbě úporných bércových vředů, které nereagují adekvátně na komplexní léčbu, je vždy nutné myslet i na nádorovou příčinu. Schwartze s kolektivem navrhli postulát, aby z okraje každé chronické rány, neúspěšně léčené déle než 3 měsíce a z rány, která nevykazuje žádné znaky reepitelizace, byla provedena biopsie s histologickým vyšetřením (40).

#### **5.1.1 Popis případu nemocné s tumorem ve vředu**

Příkladem ulcerace při neoplázii byl případ 67leté ženy, která byla přijata k hospitalizaci pro téměř rok se nehojící vřed levého bérce, léčený pouze praktickým lékařem. Již při vstupním vyšetření jsme pozorovali nápadné krvácení z vředu. Anamnesticky pacientka udávala váhový úbytek 20 kg během 2 měsíců. Vyslovili jsme podezření na maligní tumor. Histologicky byl verifikovaný angiosarkom. Pacientce byla doporučena paliativní radioterapie. Od propuštění z nemocnice se již na kontroly stavu nedostavila ani po opakovaných výzvěch. Zemřela na srdeční selhání po 4 měsících od své první návštěvy u nás (příloha 11).

### **5.2 Nové možnosti v celkové léčbě chronických ran**

S rozvojem současného poznání v medicíně přibývá také nových terapeutických možností v celkové léčbě chronických ran. K novým lékům patří i biologika. V ČR je v dermatologii zatím schválena a hrazena zdravotními pojišťovnami pouze indikace léčby středně těžké až těžké psoriázy, v jiných indikacích jde o tzv. off label podání. Biologika aplikovaná v dermatologii můžeme rozdělit do dvou skupin: léky blokující TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab) a léky blokující IL-12 a IL-23 (ustekinumab). Pozorovali jsme úspěšné léčení



chronických píštělí hidradenitis suppurativa u nemocné s Crohnovou chorobou adalimumabem – viz 5.2.1.

### **5.2.1 Popis případu nemocné s morbus Crohn a hidradenitis suppurativa**

Zajímavý byl případ 50leté pacientky, která měla Crohnovu nemoc (CD) se 2 extraintestinálními manifestacemi, jimiž byly pyoderma gangrenosum (PG) a hidradenitis suppurativa (HS). PG byla diagnostikována krátce po nástupu CD a došlo ke kompletnímu zhojení do 10 měsíců. Po 4 letech se objevily v tříselech zánětlivé léze s postupným rozvojem abscesů a píštělí. Zpočátku při vzniku lézí jsme se domnívali, že jde o recidivu PG, ale s postupnou změnou klinického obrazu jsme přehodnotili diagnózu na HS. V literatuře se udává, že postižení CD nastupuje obecně dříve než HS, v průměru o 3,5 roků (27, 25, 39). Vzhledem k další výrazné progresi HS a CD byla nasazena biologická léčba – adalimumab. Do 2 měsíců od zahájení terapie došlo ke kompletnímu zhojení obou chorob dosud bez následných recidiv (příloha 12).

## Závěr

Cílem této práce bylo shrnout zkušenosti a poznatky při hojení chronických ran, především bércových vředů, při použití efektivních krycích materiálů a různých léčebných metod a zmínit některé zajímavé klinické případy pozorované na našem pracovišti.

Sledovali jsme a prokázali pozitivní vliv bioaktivního krytí při hojení bércového vředu na molekulární úrovni i klinicky. Na základě našich výsledků bychom měli přispět k vývoji proteinázového testu v České republice, který by měl zejména uplatnění v běžné praxi, zvláště je vhodný jako indikátor hladin proteináz u ran, které se nehojí.

Provedli jsme klinické sledování lokálního přípravku se stříbrem v léčbě rány a zaznamenali zmenšení velikostí vředů a u některých i zhojení. Bolest se výrazně snížila, snášenlivost a účinnost byla hodnocena kladně a zvolená léčba výrazně zredukovala infekci v ráně. Moderní přípravek výrazně přispěl ke zlepšení kvality života. Touto studií jsme si opětovně ověřili výhody tzv. vlhkého způsobu hojení ran a přesvědčili pacienty, že se nemusí obávat přípravků se stříbrem. Získanou zkušeností potvrzujeme i nově vytvářený konsenzus o použití stříbra v léčbě ran, shrnující přímé a jasné pokyny, jak používat uvážlivě materiály se stříbrem i v zájmu pacientů.

Upozornili jsme na závažnou problematiku diabetických ulcerací, které pokud nejsou včas a dobře diagnostikovány a léčeny, vedou k amputacím dolních končetin a podstatně zhoršují kvalitu života. V terapii se zavedla již celá řada nových a účinných metod včetně larvální terapie, se kterou máme na pracovišti opakovaně výborné výsledky. Jako příklad diabetické nohy jsme popsali případ zhojení diabetické ulcerace komplikované přítomností lymfedému a osteomyelitidy.

Zabývali jsme se rovněž otázkami hojení ran a otoků. Z praxe vyplývá, že této problematice nebývá věnována dostatečná pozornost. Součástí komplexní léčby nejčastějších bércových vředů je i kompresivní a fyzikální terapie, se kterou máme dlouholeté zkušenosti. Používáním nových materiálů rozšiřujeme každodenně léčebné možnosti hojení bércových vředů. Zdůrazňujeme nutnost pečlivé a pravidelné edukace. S tématem otoků souvisí také popis případu sekundárního lymfedému a kožních metastáz karcinomu prsu.

Připomněli jsme rovněž možnost vzniku nehojících se vředů na podkladě nádoru, a to přílohou o vředu způsobeném angiosarkomem. V praxi musíme vždy u dlouhodobě se nehojících vředů myslet na neoplastické vředy, na jejich správnou včasnou diagnostiku a léčbu.

Zajímaly nás i nové možnosti v celkové léčbě chronických ran a výsledek svého pozorování jsme popsali v kazuistice nemocné, která byla úspěšně přeléčena biologikem. Před námi se otvírá nová léčebná oblast u vředů a ran, které dosud nereagovaly na žádnou dostupnou terapii.

Závěrem lze konstatovat, že proces hojení chronických ran zůstává otevřeným předmětem vědeckého výzkumu, avšak jeho výsledky už dnes průběžně slouží klinické praxi ve prospěch pacientů.

## Seznam použité literatury

1. **AMJAD, SB., CARACHI, R., EDWARD, M.** Keratinocyte regulativ of TGF- $\beta$  and connective tissue growth factor expression: A role in suppression of scar tissue formation. *Wound Repair Regen*, 2007, 15, 5, s. 748-755.
2. **ARMSTRONG, DG., LAVERY, LA., HARKLESS, LB.** Validation of a diabetic wound classification systém. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*, 1998, 21, 5, s. 855-859.
3. **AYELLO, EA., CARVILLE, K., EDWARDS-JONES, V., HURLOW, J. et al.** *International consensus: Appropriate use of silver dressings in wounds. An expert working group consensus.* London: Wounds International, 2012, s. 11-12.
4. **BIRKEDAL- HANSEN, H., MOORE, WG., BOODEN, MK. et al.** Matrix metalloproteinases: a review. *Crit rew Oral Biol med*, 1993, 4, 2, s. 197-250.
5. **CARTER, MJ., TINGLEY-KELLEY, K., WARRINER, RA.** Silver treatments and silver - impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63, s. 668-679.
6. **CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J.** *Kožní změny u interních onemocnění.* 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2010, s. 71, 181-191.
7. **DANIELS, JT., Cambery, AD., OCCLESTON, NL. et al.** Matrix metalloproteinase inhibition modulates fibroblasts - mediated matrix concentration and collagen production in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44, 3, s. 1104-1110.
8. **DEBATS, IJG., BOOI, D., DEUTZ, NEP. et al.** Infected chronic wounds show different local and systemic arginine conversion compared with acute wounds. *J Surg Res*, 2006, 134, s. 205-214.
9. **FRANKOVÁ, J., ULRICHOVÁ, J.** Vliv Traumacelu biodress na produkci matrixových metaloproteináz. *Hojení ran*, 2009, 2, 3, s. 4-7.

10. **FEJFAROVÁ, V.** Syndrom diabetické nohy. *Lékařské listy*, 2008, 57, 17, s. 23.
11. **GLOTH, FM., SCHEVE, AA., STOBER, CV. et al.** The Functional Pain Scale: reliability, validity, and responsiveness in an elderly population. *J Am Med Dir Assoc*, 2001, 2, s. 110-114.
12. **GOODRIDGE, D., TREPMAN, E., SLOAN, J. et al.** Quality of life of adults with unhealed and healed diabetic foot ulcers. *Foot Ankle Int*, 2006, 27, 4, s. 274-280.
13. **GRAY, D., White, RJ., Cooper, P.** The wound healing continuum. *British Journal of Community Nursing*, 2002, 7, 12, s. 15-19.
14. **GRÓFOVA-KALA, Z.** *Dieta na podporu hojení ran*. 1. vyd. Praha: Forsapi, 2012, s. 12-15.
15. **HAN, YP., TUAN, TL., WU, H. et al.** TNF-  $\alpha$  stimulates activation of pro-MMP-2 in human skin through NF- $\kappa$ B mediated induction of MT1-MMP. *J Cell Sci*, 2001, 114, s. 131-139.
16. **HARDING, K., ARMSTRONG, DG. et al.** *The role of proteases in wound diagnostics*. London: Wounds International, 2011, 3 s.
17. **HOFMAN, D., WILSON, J., POORE, S. et al.** A pilot study using a new dressing material: Traumacel. *J Wound Care*, 2000, 9, s. 393-396.
18. **CHEN, WY., ABATANGELO, G.** Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen*, 1999, 7, 2, s. 79-89.
19. **KADLÍKOVÁ, J.** Syndrom diabetické nohy – klinické klasifikace. *Diagnóza v ošetrovatelství*, 2009, 1, s. 10-11.
20. **KINGSLEY, A.** The wound infection continuum and its application to clinical practise. *Ostomy Wound Manage*, 2003, 49, s. 1-7.

21. **KNIGHTON, DR., Ciresi, KF., Fiegel, VD. et al.** Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg*, 1986, 204, 3, s. 322-330.
22. **LIVERY, LA., ARMSTRONG, DG., HARKLESS, LB.** Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*, 1996, 35, 6, s. 528-531.
23. **LIVERY, LA., ARMSTRONG, DG., WUNDERLICH, RP. et al.** Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29, 6, s. 1288-1293.
24. **LO, SF., CHANG, CJ., HU, WY., HAYTER, M., CHANG, YT.** The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis. *J Clin Nurs*, 2009, 18, 5, s. 716-728.
25. **MARTÍNEZ, F., NOS, P., BENLLOCH, S., PONCE, J.** Hidradenitis Suppurativa and Crohn's Disease: Response to Treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*, 2001, 7, 4, s. 323-326.
26. **MICHAELS, JA., CAMPBELL, B., KING, B., PALFREYMAN, SJ., SHACKLEY, P., STEVENSON, M.** Randomized controlled trial and cost – effectiveness analysis of silver – donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (Vulcan trial). *Br J Surg*, 2009, 96, 10, s. 1147-1156.
27. **MÜHLSTÄD, M., Bechara, FG., Kunte, C.** Acne inversa (hidradenitis suppurativa): From diagnosis to therapy. *Hautartz*, 2013, 64, 1, s. 55-62.
28. **PETRŮ, J., PERŮTKOVÁ, D.** Hojení chronických ran za pomoci lymfodrenáže. *Sestra*, 2006, 6, s. 12-13.
29. **PIES, J., REINELT, U.** *Koloidní stříbro*. Olomouc: Fontána, 2012, s. 10-12.
30. **PIŤHOVÁ, P.** *Syndrom diabetické nohy*. 1. vyd. Praha: Medica Healthworld, 2011, 5 s.

31. **POKORNÁ, A.** Význam hladiny proteináz v procesu hojení rány. *Hojení ran*, 2013, 7, 1, s. 21-22.
32. **POSPÍŠILOVÁ, A., ŠVESTKOVÁ, S.** *Léčba chronických ran*. Brno: IDVPZ, 2001, s. 26-29.
33. **POSPÍŠILOVÁ, A.** Bércový vřed. *Lékařské listy*, 2008, 57, 17, s. 13.
34. **POSPÍŠILOVÁ, A.** Otoky, varixy a chronická žilní insuficience. *Medicina po promoci*, 2009, 10, 2, s. 63.
35. **POSPÍŠILOVÁ, A.** Bioaktivní prostředky – nové trendy v místní terapii chronických ran. *Česká dermatovenerologie*, 2012, 2, 3, s. 173-180.
36. **PRIOLLET, P.** Venous oedema of the lower limbs. *Phlebolympology*, 2006, 13, s. 183-187.
37. **RATLIFF, C.** Two case studies of Marjolin's ulcers in patients referred for management chronic pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2002, 29, 5, s. 266-268.
38. **SHAI, A., MAIBACH, HI.** *Wound Healing and Ulcers of the Skin*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2005, 1 s.
39. **SHUJA, F., CHAN, CS., ROSEN, T.** Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: An evidence-based review. *Dermatol Clin*, 2010, 28, s. 511-524.
40. **SCHWARTZE, H., LOCHE, F., GORGUET, M., KUČHTA, J., BAZEX, J.** Basal cell carcinoma associated with chronic venous leg ulcer. *Int J dermatol*, 2000, 39, 1, s. 78-79.
41. **SIDDIQUI, AR., BERSTEIN, JM.** Chronic wound infection: Facts and controversies. *Clin dermatol*, 2010, 28, s. 519-526.

42. **STRYJA, J. et al.** *Repetitorium hojení ran 2*. 1. vyd. Semily: Geum, 2011, s. 18, 27, 189.
43. **TOPINKOVÁ, E.** *Geriatric pro praxi*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, 232 s.
44. **VASQUEZ, JR., Short, B., FINDLOW, AH. et al.** Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 59, 2, s. 123-127.
45. **VOINCHET, V., VASSEUR, P., KERN, J.** Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. *Am J Clin Dermatol*, 2006, 7, 6, s. 353-357.
46. **WALD, M.** Hojení ran za patologických podmínek. *Interní medicína pro praxi*, 2002, 10, s. 494-498.
47. **YAMANE, K., IHN, H., ASANO, Y. et al.** Antagonists effects of TNF- $\alpha$  on TGF- $\beta$  signalling trough down -regulation of TGF- $\beta$  receptor type II in human dermal fibroblasts. *J Immunol*, 2003, 171, 7, s. 3855-3862.
48. **YATES, C., MAY, K., HALE, T. et al.** Wound chronicity, inpatient care and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 2009, 32, 10, s. 1907-1909.
49. **YU, A., MURPHY, AN., STEVENSON, WG.** 72- KDa gelatinase (gelatinase A): structure, activation, regulation, and substrate specificity. In: *Parks, W.C. (ed.) Matrix Metalloproteinases*. New York: Academic Press, 1998, s. 85-113.



## Poděkování

Děkuji všem, kteří mi dopřáli, abych absolvovala postgraduální studium na LF UK v Plzni a vypracovala dizertační práci. Bez jejich porozumění a vstřícnosti bych sotva mohla úspěšně projít náročným studiem a důvěrně poznat, jak se lze alespoň skromně podílet na rozvoji lékařské vědy. Jmenovitě děkuji především svým školitelům, doc. MUDr. Petře Cetkovské, Ph.D. za obětavou pomoc během studia a při přípravě dizertace a as. MUDr. Tomáši Fikrlovi, Ph.D. za cenné připomínky. Za umožnění postgraduálního studia náleží můj dík přednostovi Dermatovenerologické kliniky FN a vedoucímu oborové rady LF UK v Plzni prof. MUDr. Karlu Pizingerovi, CSc., a ovšem i mým nadřízeným ve Vojenské nemocnici v Olomouci, tj. řediteli VN plk. MUDr. Lubomíru Dobešovi a náměstkovi ředitele VN plk. MUDr. René Drymlovi, Ph.D. Za spolupráci při výzkumu děkuji svým kolegům a sestřím z Dermatovenerologického oddělení VN Olomouc, za spoluautorství studie o metaloproteinázách Mgr. Janě Frankové, Ph.D., z LF UP v Olomouci a za spoluautorství popisu případu nemocné s morbus Crohn a hidradenitis suppurativa MUDr. Ivě Tatarkové z Dermatovenerologické kliniky FN a LF UK v Plzni. V neposlední řadě nesmím zapomenout poděkovat své rodině za trpělivost a časté převzetí péče o domácnost v průběhu studia.

## Seznam příloh

1. FRANKOVÁ, J., **DIAMANTOVÁ, D.**, VRBKOVÁ, J., ULRICHOVÁ, J. Influence of hydrogencalcium salts of oxidised cellulose on MMP-2, MMP-9 and TNF- $\alpha$  production and wound healing of non-healing wounds. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. Přijato do tisku 21. 3. 2013. *IF 0,360*
2. Statistické vyhodnocení změn v produkci parametrů TNF- $\alpha$ , MMP-2, MMP-9 v čase.
3. **DIAMANTOVÁ, D.** Klinické sledování efektu terapie kombinace kyseliny hyaluronové a koloidního stříbra. *Hojení ran*, 2011, 5, 1, s. 21.
4. **DIAMANTOVÁ, D.** *Léčba rány*. Praha: Galén, 2006, s. 38-44.
5. **DIAMANTOVÁ, D.** Diabetická noha. *Kazuistiky v diabetologii*, 2009, 7, 2, s. 11-13.
6. **DIAMANTOVÁ, D.** Otoky nohou v dermatologii. *Lékařské listy*, 2008, 57, 17, s. 6-7.
7. **DIAMANTOVÁ, D.** Celulitida. *Dermatologie pro praxi*, 2009, 3, 2, s. 67-70.
8. **DIAMANTOVÁ, D.** Lymfedém. *Čs Derm*, 2009, 84, 3, s. 126-132.
9. **DIAMANTOVÁ, D.** Problematika lymfedému v ordinaci praktického lékaře. *Medicína pro praxi*, 2011, 8, 4, s. 172-176.
10. **DIAMANTOVÁ, D.** Sekundární lymfedém a kožní metastázy karcinomu prsu. *Remedia*, 2010, 20, 4, s. 248-249.
11. **DIAMANTOVÁ, D.** *Dermatologie v kazuistikách*. Praha: Mladá fronta 2008, s. 43-47.
12. **DIAMANTOVÁ, D.**, TATARKOVÁ, I., CETKOVSKÁ, P. Adalimumab treatment for hidradenitis suppurativa associated with Crohn's disease. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. Přijato do tisku 21. 3. 2013. *IF 0,360*

Title page

a) Influence of hydrogencalcium salts of oxidised cellulose on MMP-2, MMP-9 and TNF- $\alpha$  production and wound healing of non-healing wounds

b) Frankova J<sup>#</sup>\*, Diamantova D<sup>§</sup>, Vrbkova J<sup>†</sup>, Ulrichova J<sup>#</sup>

c) <sup>#</sup>Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc,

<sup>§</sup>Department of Dermatovenerology, Military Hospital in Olomouc, Olomouc

<sup>†</sup>Department of Mathematical Analysis and Applications of Mathematics, Faculty of Science, Palacky University, Olomouc

d)\*corresponding author: Jana Frankova, Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Hnevotinska 3, Olomouc 775 15, phone: +420 585 632 314, fax: +420 585 632 302,

e-mail: [frankova0@seznam.cz](mailto:frankova0@seznam.cz)

e) grant: 6198959216

f) Influence of oxidised cellulose on non-healing wounds

## **Abstract**

Levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) may influence wound healing in non-healing wounds and wound closure. The aim of the study was to test the hypothesis that the hydrogencalcium salts of oxidised cellulose change the production of matrix metalloproteinase (MMPs) and TNF- $\alpha$ , wound size and number of bacterial strains in non-healing wounds. We analyzed MMP-2, MMP-9 and TNF- $\alpha$  in the wound fluid from 20 patients by ELISA every fourteens days over six weeks. Wound size, pain, wound closure and bacterial strains in the wound were also investigated. The wound size was reduced at 14 patients and pain in 16 patients. Bacterial contamination of the wound was significantly decreased after treatment. The level of MMP-2 correlated with TNF- $\alpha$  production. The level of MMP-9 was unchanged during the healing period. We concluded that the hydrogencalcium salts of oxidised cellulose have positive effect on reduction of bacterial contamination, wound size and pain.

Key words: MMP-2, MMP-9, TNF- $\alpha$ , chronic wound, oxidised cellulose

## **Introduction**

The wound healing process can be divided into phases of inflammation, proliferation and remodelling (1). During the inflammatory phase, neutrophils and macrophages, phagocytes, bacteria and debris secure the proper function of the immune system. In the proliferation phase, fibroblasts begin to produce collagen into the extracellular matrix (ECM), new blood vessels are formed and the provisional ECM controls the migration of cells. During the remodelling phase, fibroblasts reorganise and synthesise the collagen matrix, modulate into myofibroblasts and the wound begins to contract (2). The formation of new collagen is controlled by MMPs (3). The balance between the activities of MMPs and tissue inhibitors of MMPs is also critical to wound repair and remodelling. Several cytokines like interleukin 1 (IL-1) and TNF- $\alpha$  are inducers of MMPs (4). Although the presence of MMPs is essential for wound maturation, the presence of MMPs may also be responsible for the inability of chronic wounds to heal.

The typical non-healing wounds are four types: pressure ulcers, diabetic ulcers, ischemic ulcers and venous ulcers (5). The ulcers of venous aetiology arise as a result of chronic venous insufficiency. The prevalence of this diagnose is around 1% of population of European countries (6). The ulcers of arterial-venous aetiology, apart from the venous insufficiency; these ulcers are also caused by ischemia. Trophic changes of skin and skin adnexes arise, as well as non-healing ulcers, the most ischemic changes we can observe on the sacral parts of the body. Decubitus, i.e. a wound caused by local pressure on tissue, can be usually found in so called endangered areas.

The aim of the study was evaluated the changes in MMP-2, MMP-9 and TNF- $\alpha$  production during wound healing process non-healing wounds after treatment patients with hydrogencalcium salts of oxidised cellulose.

## **Methods**

### **Hydrogencalcium salts of oxidised cellulose**

Twenty patients with non-healing wounds were treated with gauze hydrogencalcium salts of oxidised cellulose (Traumacel Biodress, Bioster,a.s., Veverska Bityska, Czech Republic) at the Military Hospital in Olomouc, Department of Dermatovenerology according to the informed consent agreement of the Ethics Committee of the Military Hospital. Exclusion criteria included: decompensated diabetes mellitus, decompensated ischemic heart disease, excessive anaemia, excessive hypoproteinemia, cancer; abuse of prescription and non prescription drugs and, alcohol, immunosuppressive treatment, use of other medications and / or substances for the wound treatment, known allergy to the preparation tested, size of ulcer smaller than 2 cm, participation in clinical tests within the last 30 days.

The wound was treated with gauze of hydrogencalcium salt of oxidised cellulose. Before the dressing the wound was treated with a physiological solution for 10 minutes. The surrounding area was treated with a neutral cream or paste and dressing was cut to the shape of the wound and inserted in the wound. Then the wound was dressed with a secondary dressing and compressed according to the kind of wound. Redressing was carried out after 24, 48 or 72 hours, according to the saturation of the dressing.

There were 4 examinations for every patient. The first was at the outset of the study. During each check-up, the condition of the wound was examined and a square centimetre of the tested dressing was cut out from the middle and placed into a labelled test tube. Each wound was photographed and a skimming of the wound was taken for microbiological examination. All patients were allowed to use their general medication such as vasopharmaceutical treatment and analgetics. No antibiotics were used.

### **Sample collection and preparation**

Wound fluid was collected from patients with non-healing by absorption onto a piece of gauze hydrogencalcium salts of oxidised cellulose which was placed directly on the wound. Gauze samples were collected every 14 days during bandage and were frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  in RIPA buffer with protease inhibitors (Sigma-Aldrich, USA). Before measurement, the gauze was eluted in 1 ml of RIPA buffer with protease inhibitors and diluted according to protocol for MMP and TNF- $\alpha$  detection.

### **MMPs and TNF- $\alpha$ determination**

Total MMP-2 (pro-, active- and TIMP complexed MMP-2), total MMP-9 (pro-, active- and TIMP complexed MMP-9) and TNF- $\alpha$  in supernatants were determined by sandwich ELISA according to the manufacturer's protocol for MMP-2 (total), MMP-9 (total) and TNF- $\alpha$  (R&D system, USA). The colour product is measured at 450 nm with a reference wavelength of 570 nm, using a microplate reader (Sunrise Remote, Tecan, Austria).

### **Statistical analysis**

Changes in production of TNF- $\alpha$ , MMP-2 and MMP-9 in time were statistically evaluated by the nonparametric two-tailed one sample Wilcoxon test for differences in time with the significance level. Absolute values of parameters TNF- $\alpha$ , MMP-2 and MMP-9 are graphically presented by boxplots (Fig. 2).

## Results

The study included twenty patients (10 men and 10 women), 16 patients completed the study. The patients with non-healing wound (venous leg ulcers 15, arterial-venous leg ulcers 3, decubites 1, trophic leg ulcers 1) were treated with gauze hydrogencalcium salts of oxidised cellulose over 6 weeks (Table 1). The median age was 65.7 year (SD  $\pm$  7.1). The wound size was reduced by about 46.5% (SD  $\pm$  36.1), 14 patients reduced size during the healing period and 2 patients showed no changes in wound size (Table 2). The representative photo shows the wound size reduction and the wound healing (Fig. 1). The level of pain was characterized on a 10 point scale (10 meant maximum pain). The pain level decreased in all 16 patients. All patients were examined for aerobic and anaerobic bacterial strain occurrence (Table 3 and 4). The presence of aerobic bacterial strains was reduced after 6 weeks treatment. In 55% of patients the bacterial strains changed, in 15% they were the same and in 10% of patients only some bacterial strains were changed and 10% of patients dropped out. The wound in 15 patients was free of anaerobic bacterial strains.

The wound fluid was extracted from gauze from all patients for MMP-2, MMP-9 and TNF- $\alpha$  determination. The production of TNF- $\alpha$  was significantly increased in patients after 2 (p-value = 0.03528) and 6 weeks (p-value = 0.01099) of treatment. As Fig. 2 shows, significant results were also obtained for MMP-2 production after 2 weeks of treatment (p-value = 0.02026), although MMP-2 production was not significant for the other tested period. The production of MMP-9 was unchanged during the healing period.

## Discussion

Non-healing wounds are defined as those wounds lasting longer than 6 weeks (7). Standard therapy for non-healing wounds mainly ulcers is compression and topical dressing is



used. The dressing selection is complicated (8). The treatment of non-healing wounds is aimed at reducing the levels of proteolytic enzymes in the wound bed. This should decrease tissue destruction and prevent growth factor degradation, leading to an overall increase in granulation tissue formation and faster wound repair. In our study, we used a dressing of hydrogencalcium salt of oxidised cellulose that support decrease in matrix metalloproteinase production. The mechanism through which this material reduces protease activity is unclear. Studies comparing wound fluid from healing and non-healing wounds have found that non-healing wounds have high concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and TNF- $\alpha$ ), matrix metalloproteinase and low levels of protease inhibitors and growth factors (9). The level of MMPs activity in wound fluid samples collected in patients has been shown to decrease significantly as healing progresses (10). Falanga et al reported that fluid collected from non-healing wounds blocked cellular proliferation, angiogenesis and contains excessive amount of matrix metalloproteinases (11). Some studies report that levels of MMP-2 and MMP-9 in non-healing wounds too are shown to be higher than in acute wounds. Of interest in inflammatory models are MMP-2 and MMP-9 which degrade type IV collagen, a major component of basement membrane (12). However, changes in cytokine, growth factors and matrix metalloproteinase production in the wound fluid during the wound healing process is not described.

All wounds become contaminated by bacteria from the surrounding skin, local environment etc (13). Non-healing wounds have complex colonizing flora that change over time. Hence, non-healing infected wounds are polymicrobial and of mixed aerobe/anaerobe populations. The first is the interplay between the aerobe and anaerobe species within wounds. Open wound pathogens are commonly considered to be aerobic, essentially Staphylococci and Streptococci species (14). Recent *in vitro* research has shown how anaerobic species cause healing delay by inhibiting fibroblast and keratinocyte proliferation,

keratinocyte wound repopulation and endothelial tubule formation (15). One study evaluated the occurrence of new bacterial groups in wounds after treatment (16). Debats et al found, like us, the following species in non-healing wounds: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis* (17).

These results presented here show that hydrogencalcium salt of oxidised cellulose, change the production of MMP-2 and TNF- $\alpha$ , wound size, bacterial contamination and pain.

### **Acknowledgements**

This work was supported by grant MSM 6198959216.

## Reference

1. Kondo T, Ishida Y. Molecular pathology of wound healing. *Forensic Sci Int* 2010; 203: 93-98.
2. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 9-18.
3. Valenti DMZ, Silva J, Teodoro WR, Velosa AP, Mello SB. Effect of topical clay application on the synthesis of collagen in skin: an experimental study. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 164-168.
4. Eming S, Smola H, Hartmann B, Malcau G, Wegner R, Krieg T et al. The inhibition of matrix metalloproteinase activity in chronic wounds by a polyacrylate superabsorber. *Biomaterials* 2008; 29: 2932-2940.
5. Jaul E. Non-healing wounds: The geriatric approach. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49: 224-226.
6. Klode J, Stoffels I, Weindorf M, Weindorf M, Dissemond J. Relationship between the seasonal onset of chronic venous leg ulcers and climatic factors. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011; 25:1415-1419.
7. Reichenberg J, Davis M. Venous ulcers. *Sem Cutan Med Surg* 2005; 24: 216-226.
8. Kantor J, Margolis DJ. Management of leg ulcers. *Sem Cutan Med Surg* 2003; 22: 212-221.
9. Charles AC, Romanelli P, Martinez ZB, Roberts B, Kirsner RS. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in nonhealing venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 951-955.
10. Mwaura B, Mahendran B, Hynes N, Defreitas D, Avalos G, Adegbola T et al. The impact of differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2 and PDGF-AA on the chronicity of venous leg ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 3: 306-310.

11. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 88-94.
12. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011; 25: 544-548.
13. Siddiqui AR, Bernstein JM. Chronic wound infection: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 519-526.
14. Kingsley A. The wound infection continuum and its application to clinical practise. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49: S1-7.
15. Stephens P, Wall I, Wilson M, Hill KE, Davies CE, Hill CM et al. Anaerobic cocci populating the deep tissues of chronic wounds impair cellular wound healing responses in vitro. *Br J Dermatol* 2003;148: 456-466.
16. Trengone N, Stacey M, McGeachie D, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996; 5: 277-280.
17. Debats IBJG, Booi D, Deutz NEP, Buurman WA, Boeckx WD, van der Hulst RR. Infected chronic wounds show different local and systemic arginine conversion compared with acute wounds. *J Surg Res* 2006; 134: 205-214.

**Fig. 1** 53-year-old man had a painful ulcer of venous etiology on the outer ankle of the left lower extremity for 7 months. The ulcer of the patient was photographed (a) before the treatment;



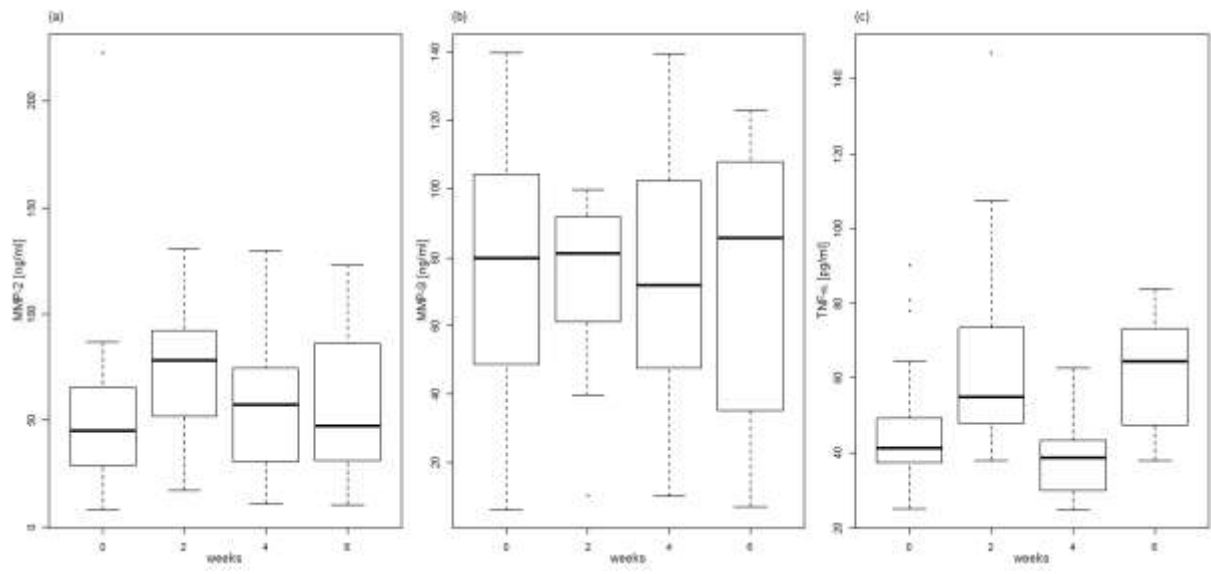
(b) 14 days after the beginning of the treatment;



(c) 6 weeks after the treatment.



**Fig. 2** Production of (a) MMP-2, (b), MMP-9 and (c), TNF- $\alpha$  during the treatment.





**Table 1** Characteristic of patients.

Patients, n	20
Age (mean $\pm$ SD)	65.7 $\pm$ 7.1
Gender M/F	10/10
Disease, n	Venous leg ulcers 15 Arterial-venous leg ulcers 3 Decubites 1 Trophic leg ulcers 1

**Table 2** Characterization of pain level and wound size.

Therapy time	Week 0	Week 6
Pain level (mean $\pm$ SD)	5 $\pm$ 2.2	1.9 $\pm$ 1.7
Wound size (mean $\pm$ SD), cm <sup>2</sup>	40.9 $\pm$ 45.9	33.9 $\pm$ 47.6

**Table 3** Aerobic bacterial strains in the wound

Week 0		Week 6	
<i>Enterococcus faecalis, n</i>	8	<i>Proteus mirabilis, n</i>	3
<i>Staphylococcus aureus, n</i>	7	<i>Enterococcus faecalis, n</i>	2
<i>Proteus mirabilis, n</i>	6	<i>Staphylococcus aureus, n</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa, n</i>	5	<i>Enterococcus sp, n</i>	2
<i>Escherichia coli, n</i>	4		
<i>Morganella morganii, n</i>	4		
<i>Klebsiella oxytoca, n</i>	2		
<i>Proteus vulgaris, n</i>	2		
<i>Streptococcus beta-haemol., n</i>	2		

\* n is number of patients

**Table 4** Anaerobic bacterial strains in the wound

Week 0		Week 6	
<i>Veillonella sp., n</i>	1	<i>Bacteroides fragilis, n</i>	1
<i>Bacteroides sp., n</i>	1	<i>Bacteroides capillosus, n</i>	1
<i>Peptococcus anaerobius, n</i>	1	<i>Bacteroides sp., n</i>	1
<i>Acidaminococcus sp., n</i>	1		
<i>Fusobacterium ureolyticus, n</i>	1		
<i>Bacteroides ureolyticus, n</i>	1		
<i>Bacteroides capillosus, n</i>	1		
<i>Eubacterium lentum, n</i>	1		

\* n is number of patients.

## Biodress – Vojenská nemocnice

Vstupní data:

- 20 pacientů, 3 laboratorní parametry: TNF- $\alpha$  (tnfa), MMP-2 (mmp2), MMP-9 (mmp9), 4 odběry T1 (0. den), T2 (14 dnů), T3 (1 měsíc), T4 (1,5 měsíce)

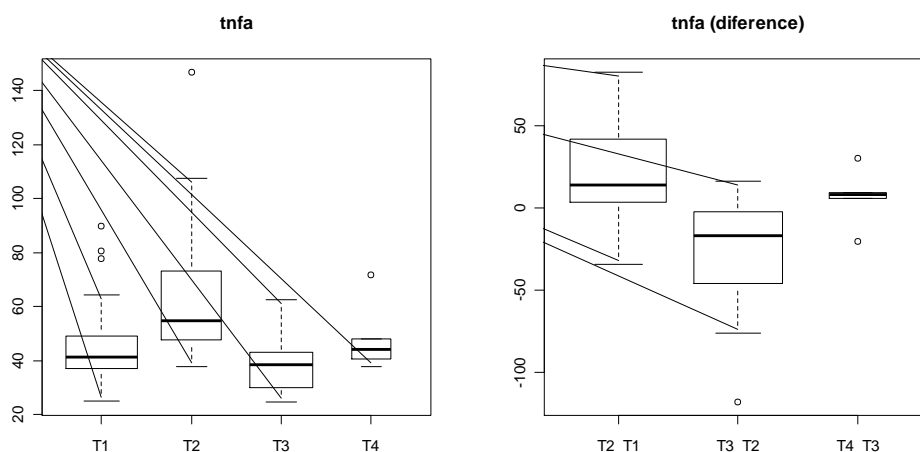
### TNF-A

- porovnání hodnot parametrů v jednotlivých odběrech pomocí Kruskalova-Wallisova testu (neparametrická ANOVA)

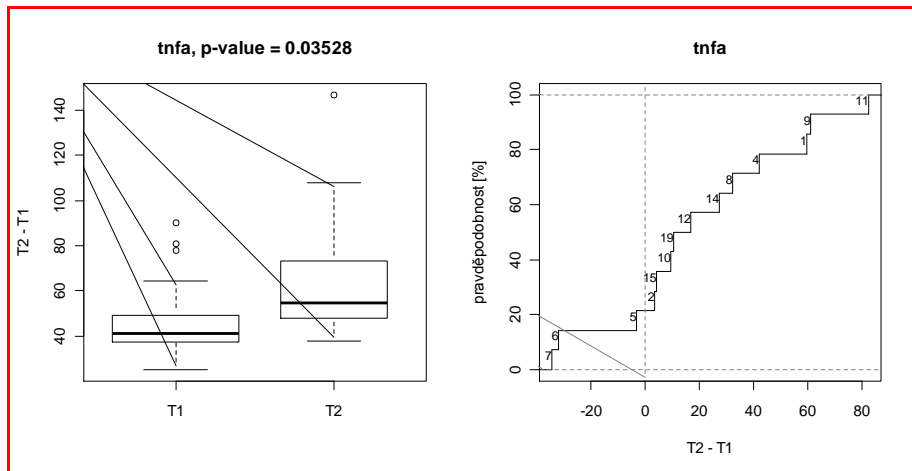
Kruskal-Wallis rank sum test  
Kruskal-Wallis chi-squared = 13.3086, df = 3, **p-value = 0.004015**

- porovnání diferencí pomocí Kruskalova-Wallisova testu (neparametrická ANOVA)

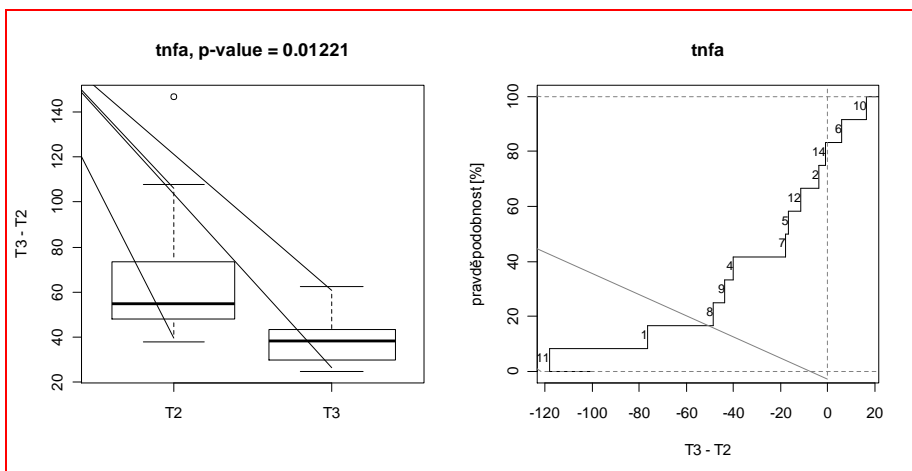
Kruskal-Wallis rank sum test  
Kruskal-Wallis chi-squared = 10.9274, df = 2, **p-value = 0.004238**



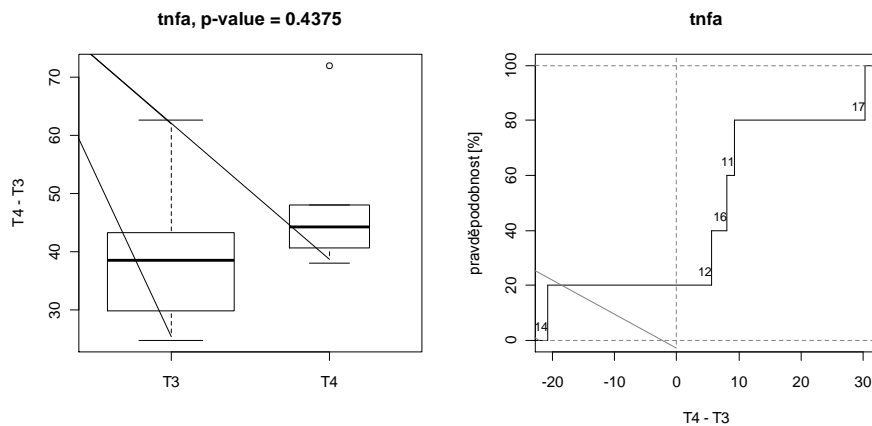
- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T1 a T2 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T2-T1)



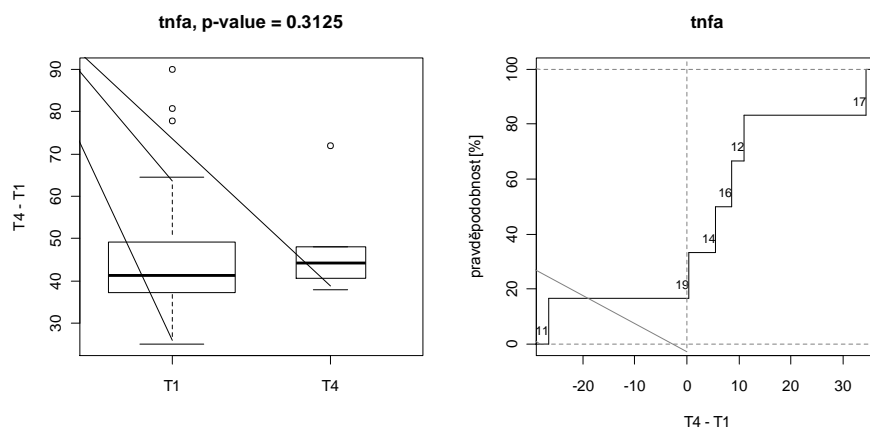
- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T2 a T3 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T3-T2)



- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T4 a T3 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T4-T3)



- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T1 a T4 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T4-T1)



**Závěr:** Na základě výsledků Kruskalova-Wallisova testu lze říci, že se statisticky významně v parametru NMF-A liší jak samotné laboratorní hodnoty v jednotlivých odběrech, tak i vypočítané difference bezprostředně po sobě jdoucích odběrů. Na otázku, které dvojice odběrů tuto odlišnost způsobují, odpovídá Wilcoxonův test. Pro parametr NMF-A se statisticky významně liší odběry T1 a T2, T2 a T3. Mezi hodnotami parametru v odběru T1 a T4, stejně jako mezi T3 a T4, není rozdíl statisticky významný.

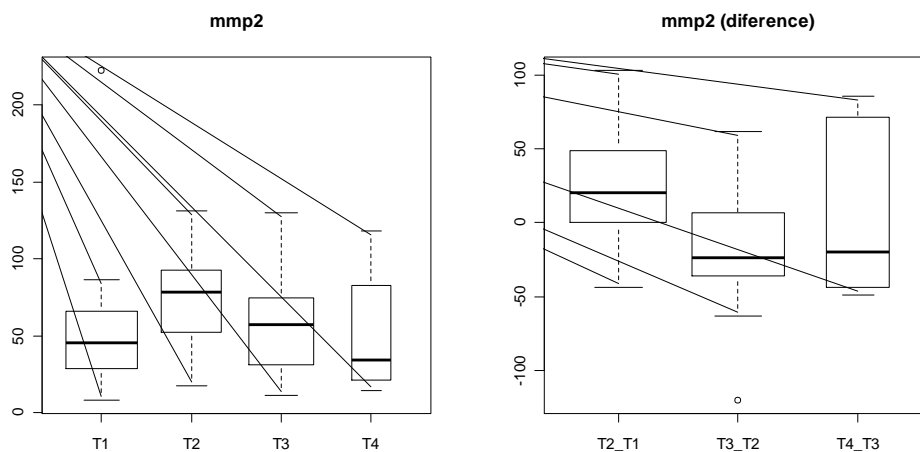
## MMP-2

- porovnání hodnot parametrů v jednotlivých odběrech pomocí Kruskalova-Wallisova testu (neparametrická ANOVA)

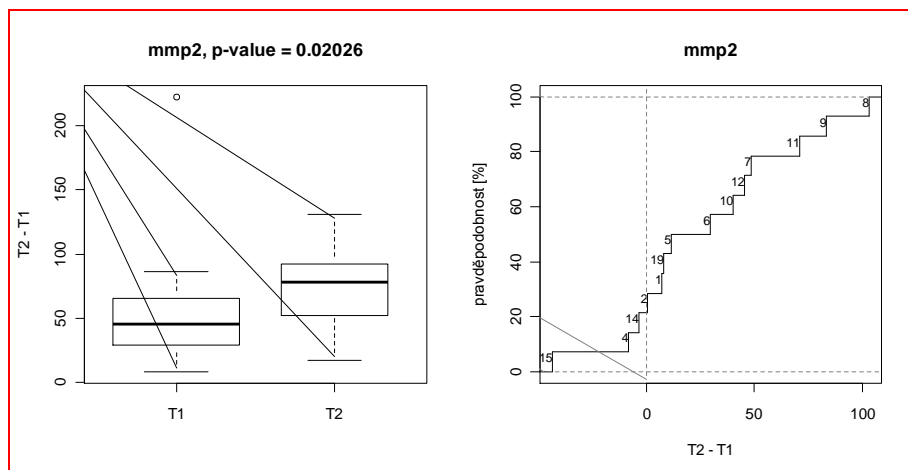
Kruskal-Wallis rank sum test  
Kruskal-Wallis chi-squared = 5.8957, df = 3, p-value = 0.1168

- porovnání diferencí pomocí Kruskalova-Wallisova testu (neparametrická ANOVA)

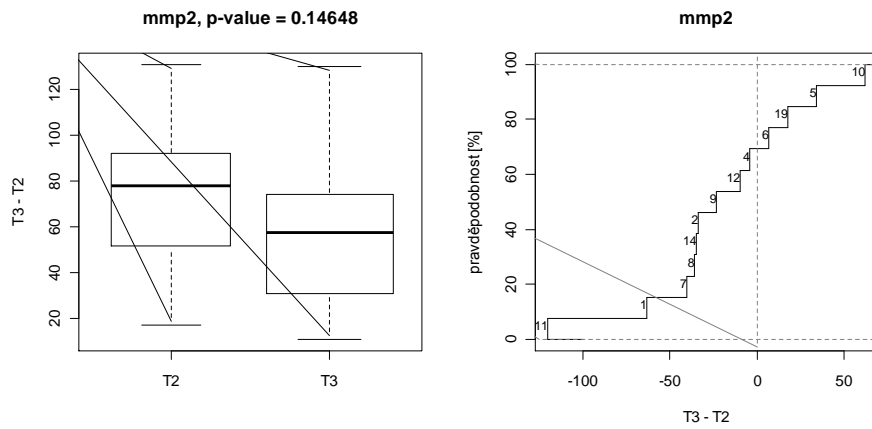
Kruskal-Wallis rank sum test  
Kruskal-Wallis chi-squared = 6.3413, df = 2, **p-value = 0.04198**



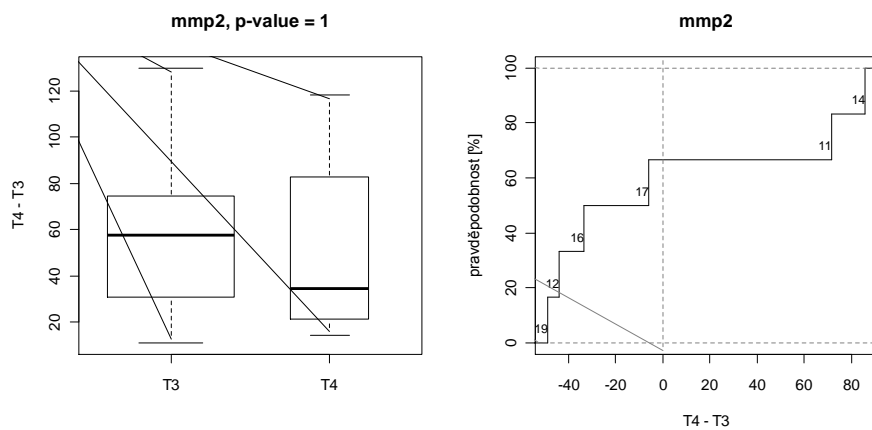
- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T1 a T2 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T2-T1)



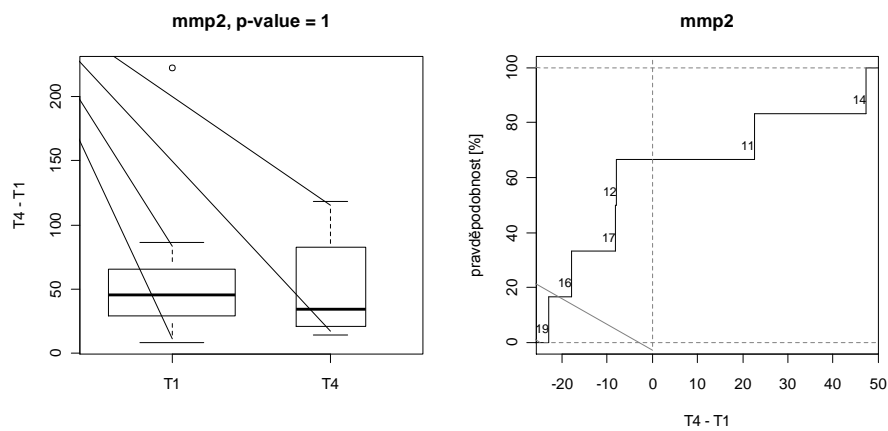
- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T2 a T3 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T3-T2)



- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T4 a T3 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T4-T3)



- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T1 a T4 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T4-T1)



**Závěr:** Na základě výsledků Kruskalova-Wallisova testu lze říci, že se statisticky významně v parametru MMP-2 liší jen vypočítané diference bezprostředně po sobě jdoucích odběrů. Na otázku, které dvojice odběrů tuto odlišnost způsobují, odpovídá Wilcoxonův test. Pro parametr MMP-2 se statisticky významně liší jen odběry T1 a T2.



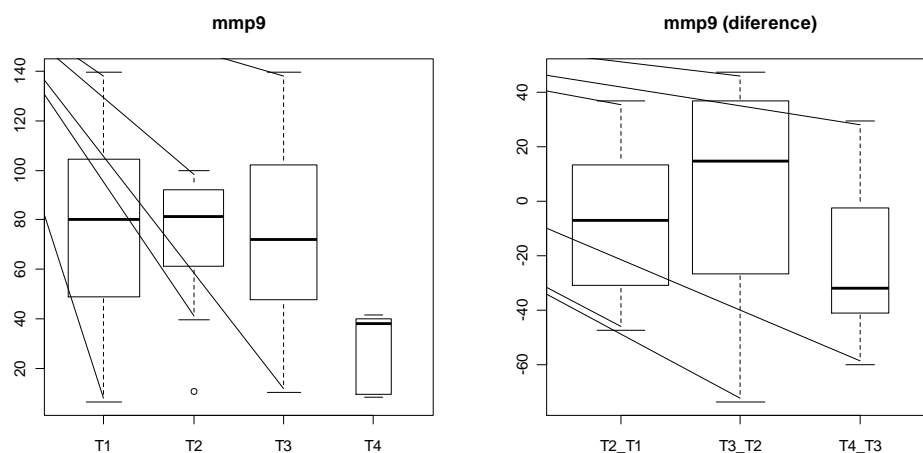
## MMP-9

- porovnání hodnot parametrů v jednotlivých odběrech pomocí Kruskalova-Wallisova testu (neparametrická ANOVA)

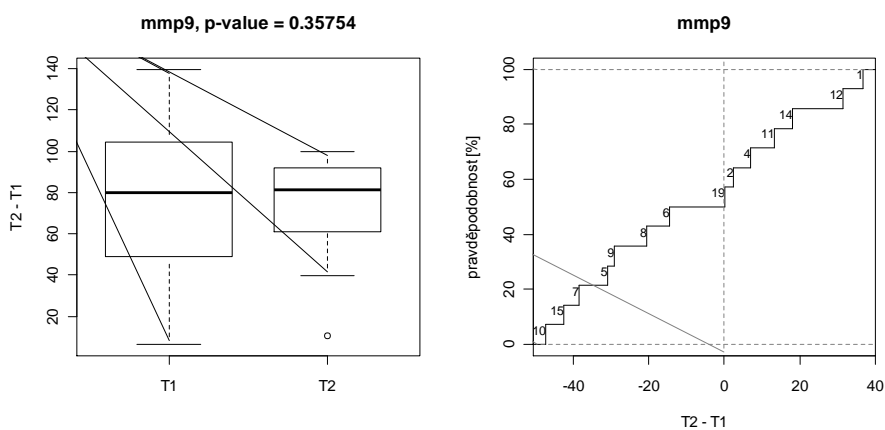
Kruskal-Wallis rank sum test  
 Kruskal-Wallis chi-squared = 8.278, df = 3, **p-value = 0.0406**

- porovnání diferencí pomocí Kruskalova-Wallisova testu (neparametrická ANOVA)

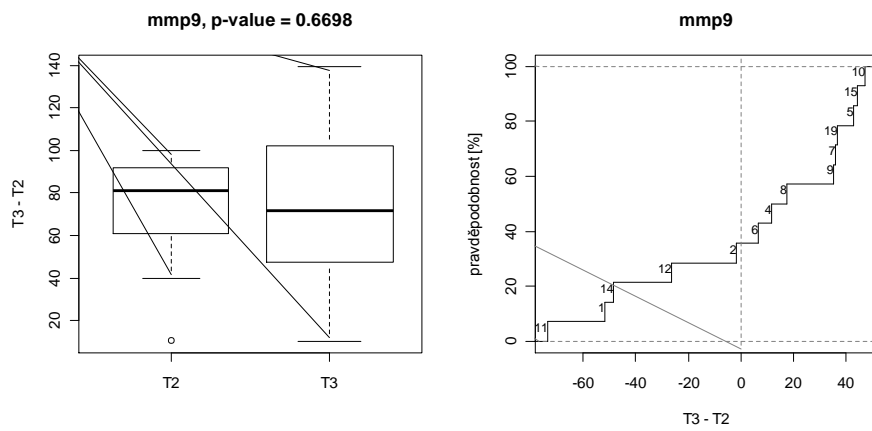
Kruskal-Wallis rank sum test  
 Kruskal-Wallis chi-squared = 2.9933, df = 2, p-value = 0.2239



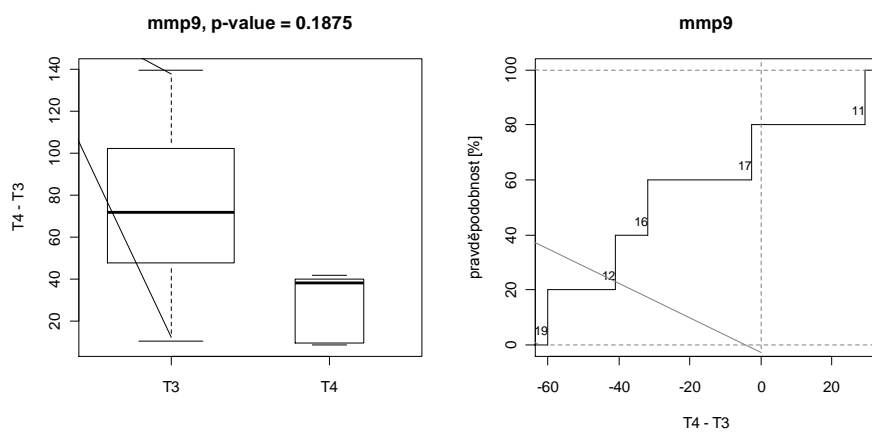
- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T1 a T2 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro diference T2-T1)



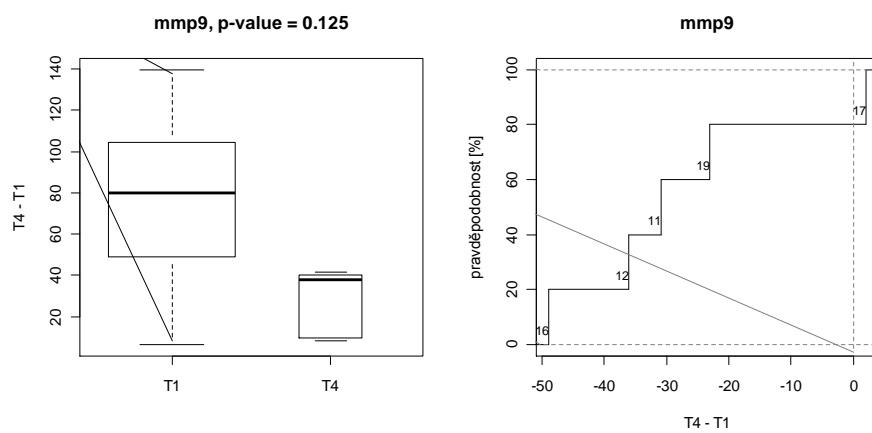
- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T2 a T3 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T3-T2)



- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T4 a T3 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T4-T3)



- porovnání hodnot laboratorních parametrů v T1 a T4 (Wilcoxonův jednovýběrový test pro difference T4-T1)



**Závěr:** Na základě výsledků Kruskalova-Wallisova testu lze říci, že se statisticky významně v parametru MMP-2 liší jen samotné laboratorní hodnoty v jednotlivých odběrech. Wilcoxonův test neodhalil ani v jednom případě porovnávaných dvojic odběrů statisticky významný rozdíl, což je zřejmě způsobeno vysokou variabilitou hodnot v odběrech T1 a T3.

## **Klinické sledování efektu terapie kombinace kyseliny hyaluronové a koloidního stříbra**

(Předneseno na IX. celostátním kongresu s mezinárodní účastí na téma Mezioborová spolupráce při léčbě ran a kožních defektů)

D. Diamantová  
Kožní oddělení, VN Olomouc

V léčbě akutních a chronických ran se s dobrými efekty využívá jak stříbro, tak kyselina hyaluronová. Na kožním oddělení Vojenské nemocnice Olomouc probíhala od října 2010 do února 2011 studie s lokálním přípravkem obsahujícím kyselinu hyaluronovou 0,2 % a koloidní stříbro 2,0 % ve formě práškového spreje. Cílem bylo ověřit si výhody tzv. vlhkého způsobu hojení ran akutních a chronických.

Soubor tvořilo 30 probandů. Procentuální zastoupení jednotlivých typů ran bylo následující: bércové vředy venózní nebo smíšené etiologie x %, diabetické vředy x %, akutní chirurgické rány x %, trofický vřed x % a dekubitus x %. Sledovali jsme věk, pohlaví, velikost plochy rány, mikrobiální osídlení, intenzitu bolesti, snášenlivost přípravku a účinnost léčby. Převasy jsme prováděli 1krát denně po celou dobu studie (9 týdnů, nebo do fáze zhojení rány, pokud nastala dříve). Aplikace přípravku byla jednoduchá. Nejdříve se provedl oplach rány fyziologickým roztokem. Na důkladně očištěnou ránu byl rovnoměrně nanesen sprej 1–2 krátkými nástřiky a následně přiložena sterilní gáza a obvaz. Nemocný byl upozorněn, že může dojít po aplikaci k přechodnému podráždění či pálení rány nebo ke zbarvení okolní mokré kůže do zelenohnědé barvy, kterou však lze lehce smýt.

Studie prokázala zmenšení velikosti vředů a u některých i zhojení. Došlo k rychlému ústupu bolesti a k výrazné redukci infekce v ráně. Snášenlivost a účinnost byla hodnocena pozitivně.

Přípravek byl hodnocen jak pacienty, tak lékaři jako vhodná léková forma a výrazně přispěl ke zlepšení kvality života.

## SYNDROM DIABETICKÉ NOHY

**MUDr. Dominika Diamantová**

*Kožní oddělení, Vojenská nemocnice Olomouc*

**Souhrn:** Diabetes mellitus (cukrovka, úplavice cukrová) je závažné onemocnění s četnými komplikacemi. Cílem článku je upozornit na problematiku diabetické nohy, její diagnostiku, klasifikaci a komplexní léčbu.

**Klíčová slova:** cukrovka, hyperglykémie, diabetická noha, makroangiopatie, mikroangiopatie, neuropatie, omezená kloubní pohyblivost, tlak, otok, diagnostika, terapie.

**Diabetes mellitus** je velmi častá porucha metabolismu sacharidů, u některých forem také tuků a bílkovin. Choroba je způsobena nedostatkem inzulínu nebo jeho nedostatečným účinkem ve tkáních. Onemocnění nemá jednotnou etiologii ani patogenezi. Proto je vhodnější používat označení diabetický syndrom. Charakteristickým znakem je hyperglykémie. Diabetes mellitus je léčebně ovlivnitelné, ale celoživotní onemocnění se sklonem k častým komplikacím. Postihuje muže i ženy, bez rozdílu věku, rasy či etnika. V Evropě se odhaduje výskyt onemocnění asi u 3,5–4% obyvatel.

**Diabetická noha** je označení pro postižení dolních končetin (DK) u diabetiků. Z komplikací cukrovky je nejzávažnější.

Zahrnuje škálu chorob – neuropatický vřed, ischemickou gangrénu, infekční gangrénu, osteomyelitidu, osteoartritidu a jejich kombinace.<sup>(1)</sup> V roce 1989 se v Saint Vincent sešla skupina odborníků WHO a vydala deklaraci doporučující zakládání center komplexní péče o diabetickou nohu, která budou zajišťovat prevenci, léčbu a dispenzarizaci.<sup>(17)</sup> Bylo zjištěno, že více než 50% diabetických defektů vede k amputaci. Deklarace si dala za cíl snížit počet amputací pro diabetickou nohu o 50% v průběhu 10 let. Amputace pod kolenem a výše jsou 12–15krát častější u diabetiků ve srovnání s nediabetickou populací, amputace transmetatarsální jsou 400krát vyšší.<sup>(8)</sup> Na vzniku diabetické nohy se podílejí neuropatie (viscerální a senzomotorická), ischemie končetiny, snížená kloubní pohyblivost a působení tlaku na plantu nohy. Podle některých autorů se na vzniku diabetické nohy podílí neuropatie přibližně v 60%,<sup>(2,4)</sup> jiní nacházejí viscerální a distální neuropatii prakticky



u všech pacientů.<sup>(8)</sup> Víme, že diabetici se hůře a pomaleji hojí, průměrně se zpožděním 14 dní. Na vzniku diabetické nohy se podílí hyperglykémie, ischemická choroba DK, mediokalcinóza, mikroangiopatie, neuropatie, omezená kloubní pohyblivost a působení tlaku.

**Hyperglykémie** je akutní komplikací diabetu. Vzájemný vztah mezi chronickou hyperglykémií a rozvojem pozdních komplikací, zvláště neuropatií, je prokázán. Krátkodobá hyperglykémie zřejmě ovlivňuje mikrocirkulaci, zhoršuje obranyschopnost organismu i reologické poměry krve.<sup>(5)</sup>

**Makroangiopatie** – ateroskleróza. Ischemická choroba DK je u diabetiků 20krát častější než u nediabetiků. K faktorům, které urychlují aterosklerózu u diabetiků, patří změny destičkových funkcí, hyperlipoproteinémie, hyperkoagulační stavy a porucha endotelu.<sup>(18)</sup> Tepenné uzávěry jsou lokalizovány distálněji než u nediabetiků. Častěji jsou postiženy arterie v oblasti bérce a prstů DK.<sup>(12)</sup> Klaudikační obtíže se vyskytují u diabetiků s obliterujícím postižením tepen pouze ve 25–37 % oproti nediabetikům, u kterých jsou kludikační bolesti přítomny v 95 %.<sup>(15)</sup> Ischemická choroba DK byla diagnostikována u 60 % diabetiků s nehojícími se vředy, u 46 % těchto pacientů byla provedena amputace.<sup>(3)</sup>

**Mediokalcinóza** je definována jako difúzní kalcifikace medie arterií. U osob postižených diabetickou nohou je výskyt asi 50 %. Provází viscerální neuropatii.

**Mikroangiopatie** u diabetiků je vyvolána změnami metabolickými a hemoreologickými. Vede k těžké tkáňové hypoxii u nemocných s ischemickou chorobou DK. Klinicky nacházíme oteklé, teplé, zarudlé a nebolestivé nohy s rozšířeným žilním systémem. Porucha je způsobena bloádou sympatické inervace při viscerální neuropatii, ale vyskytuje se také u diabetiků v časném stadiu onemocnění.<sup>(10)</sup>



**Neuropatii** známe senzoricou, motorickou a Charcotovu artropatií. Senzorická neuropatie často vzniká v noci, manifestuje se pálivou a bodavou bolestí, pocitem chladných nohou, hyperestézií. Dochází k poruše algického a taktilního čítí. Motorická neuropatie působí atrofii drobných svalů nohy. Dochází ke změně architektury nohy, vzniká trvalá flexe prstů – kladívkové prsty. Charcotova artropatie je nebolestivá destrukce skeletu nohy při viscerální a senzoricke neuropatii.

**Omezená kloubní pohyblivost** je pozorována asi u 30% diabetiků. Dochází ke ztrátě plné extenze prstů. Postiženy bývají klouby rukou a subtalární klouby nohou.

**Působení tlaku.** Tlak na plantu je velice důležitý etiologický faktor vzniku diabetické nohy, ale sám o sobě defekt nevyvolává. V současné době se prevence i léčba diabetické nohy zaměřují na identifikaci pacientů s plantárním tlakem a na optimální odlehčení tlaku.<sup>(14)</sup> Působením uvedených faktorů, ke kterým se přidružuje zvýšená suchost kůže a otok při viscerální neuropatii, dochází k tvorbě náslapků. Ty se chovají jako cizí tělesa v botě, pod náslapkem se plantární tlak zvyšuje o 26%.<sup>(8)</sup> K diabetickým defektům dochází při poranění kůže, při mechanickém zánětu (při chůzi vede trvale se opakující mírný tlak ke vzniku puchýře a vředu), dále při nošení nevhodné obuvi. Defekty bývají často nad hlavíčkami metatarzů a nad patní kostí.<sup>(11)</sup> Nejčastější lokalizace silně bolestivých ischemických defektů je na akrálních částech nohy, zejména na prstech a na patě. Z hlediska vzniku a hojení diabetické nohy představují rizikovou skupinu nemocní v renální insuficienci, po transplantaci ledviny, slepí a staří diabetici a pacienti s diabetickým vředem či amputací v anamnéze.<sup>(7)</sup>

**Diabetická neuropatie** patří k pozdním diabetickým komplikacím. Je to periferní postižení somatických nebo autonomních nervů, které se

zvyšuje spolu s délkou trvání diabetu. Formu má subklinickou a klinicky manifestní. Dochází ke dvěma základním poruchám periferních nervů – axonální degeneraci a demyelinizaci. Při dlouhotrvajícím diabetu zanikají myelinizovaná a nemyelinizovaná nervová vlákna. Vyskytuje se jak axonální, tak segmentovaná degenerace. V etiologii a patogenezi se uplatňují faktory metabolické a vaskulární. K nejzávažnějším řadíme hyperglykémii. Ze subjektivních příznaků pacientů jsou to snížené číti až úplná necitlivost a brnění, pálení, mravenčení, svědění a bolestivost. Dále bývá přítomna svalová slabost, nejistá chůze a zvýšená únava končetin. Základem terapie je normalizace glykémie a kompenzace diabetu. Z léků pro ovlivnění neuropatie jsou to antidepressiva, antiarytmika, antikonvulziva, antioxidanta.

**Otok** diabetické nohy je další komplikací a rizikovým faktorem. Nutné je odlišení etiologie otoků diabetické nohy. Pokud jde o otoky diabetické nohy typu jiného než kardiálního, renálního či metabolického, jsou to otoky typu lymfedému či flebedému. Komplexní terapií, která zahrnuje manuální a přístrojovou lymfodrenáž, bandážování, speciální cvičení a perorální léčbu (Detralex, Ginkor fort, Cyclo 3 fort), lze dosáhnout významného zlepšení stavu otoku.

**Periferní tepny a cukrovka.** Diabetes mellitus je rizikový faktor aterosklerózy. Incidence periferní gangrény je u diabetiků 50krát větší než u nediabetiků. Nejčastější lokalizací tepenných stenóz a uzávěrů na DK je distální řečiště hluboké stehenní tepny, distální bérčové řečiště společně s tepnami nohy, kde však v řadě případů může aterosklerotických změn ubývat. U diabetiků se můžeme setkat se všemi stupni ischemických potíží, od klaudikací přes klidové bolesti až ke vzniku ulcerace a gangrény. Intermitentní klaudikace dělíme na hýžděvé, stehenní, lýtkové a nožní podle výše lokalizace tepenné stenózy či uzávěru. U diabetiků jsou nejčastěji postiženy dolní podkolenní tepny a bérčové řečiště.<sup>(9)</sup> S klidovou bolestí se setkáváme při málo vyjádřené neuropatii s kritickou ischemií končetin. Nemocný ale přichází nejčastěji s obrazem diabetické nohy, která je kombinací ischemie, neuropatie a infekce. Defekty nejčastěji vznikají pod hlavičkami metatarzů, bývají hluboké, s progresí infekce do kloubu a se vznikem osteomyelitidy – malum perforans. Gangréna postihuje obvykle akrální části končetin (prsty, patu) a má tendenci k rychlému šíření na proximální oblasti končetiny. Vzniká vlhká gangréna. Nemocný v úvodu pocítuje parestézie, mívá noční křeče, stav přechází do stadia ztráty vjemu dotyku a lehké bolesti a kon-



čí ztrátou hlubokých šlachových reflexů. Postižena je i motorická funkce periferních nervů, což vede ke vzniku deformit nohy (pes cavus, kladívkové prsty, prominence hlaviček metatarzů s posunutím tukového tělesa proximálně).<sup>(13)</sup> Právě tyto změny společně s postižením senzitivní funkce vedou u diabetika ke snadnému poranění s následným vznikem ulcerací, především v oblasti hlaviček metatarzů, a s rozvojem infekce, jejíž šíření je podporováno nejen metabolickými změnami, ale v řadě případů i nedostatečným krevním zásobením periferních tkání.<sup>(6)</sup>

### **Diagnostika**

Diagnostika se opírá o pečlivě odebranou anamnézu, fyzikální vyšetření a dále o speciální funkční a morfologická vyšetření – dopplerometrie, pletysmografie, angiografie, měření tzv. palcových tlaků detektorem, test na pohyblivém chodníku, duplexní sonografie, pulse-generated run-off technika, transkutánní měření parciálního tlaku kyslíku na dorzu nohy, laser flow dopplerometrie, počítačová angiografie a magnetická rezonance, počítačová angiografie, magnetická rezonanční angiografie, intravaskulární ultrasonografie a angioskopie.

### **Klasifikace**

Ke klasifikaci diabetické nohy se nejčastěji užívá klasifikace Wagnerova.<sup>(16)</sup> Má 5 stupňů: stupeň 0 – noha s vysokým rizikem ulcerací, stupeň 1 – povrchová ulcerace, stupeň 2 – hluboká ulcerace bez zánětu, stupeň 3 – hluboká ulcerace + flegmóna, absces, osteomyelitida, stupeň 4 – lokalizovaná gangréna, stupeň 5 – gangréna celé nohy.

Termínem nehojící se vřed označujeme stav, kdy nedochází ke zhojení defektu po řadu měsíců či roků. Tento stav pozorujeme u některých nemocných s nedostatečnou kompliancí, kteří mají nevhodnou obuv, nadměrně chodí, dochází u nich ke vzniku nášlapků, mívají na končetině otok, mají často mykotické infekce a dekompenzovaný diabetes.

### **Komplexní terapie**

Komplexní terapie zahrnuje kompenzaci diabetu, léčbu infekčních komplikací, terapii antibiotiky podle závažnosti infekce, chirurgickou léčbu včetně provádění amputací, lokální terapii s možností použití nových materiálů speciálního krytí, edukaci a protetiku. Od počátku 90. let se v České republice zintenzivnil zájem o problematiku diabetické nohy, se založením průkopnických center ve Zlíně, Praze a Plzni. Do dneš-

ních dní registrujeme vznik dalších pracovišť. Všechna mají společný cíl – zajištění prevence, léčby a dispenzarizace nemocných s diabetickou nohou.

#### Literatura

1. BRAND, PW., COLEMAN, WC. The Diabetic Foot. In RIFKIN, H., *Diabetes Mellitus Brand Theory and Practice*. New York : Elsevier, 1990, p. 792–811.
2. BOULTON, AJM. *Clinical presentation and Management of Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration*. Diab Med, 1991, 8, p. 52–57.
3. CAPUTO, GM., CAVANAGH, PR., ALBRECHT, JS., et al. *Assesment and management of Foot Disease in Patiens with Diabetes*. N Engl J Med, 1994, 29, p. 854–860.
4. COLEMAN, WC., BRAND, PW. The Diabetic Foot. In DAVIDSON, JK., *Clinical Diabetes Mellitus*. New York : Thieme Medical Publishers, 1991, p. 496–554.
5. DEFRONZO, R. A., REASNER, C. *The Diabetes Control and Complications Trial Study: Implications for the Diabetic Foot*. J Foot Antle Surg, 1994, 33, p. 531–545.
6. DUFFY, JC., PATOU Jr., CA. *Management od the Intensive Foot in Diabetes: Lessons Learned from Hansen's Disease*. Mil Med, 1990, 155, p. 575.
7. FOSTER, AV., SNOWDEN, S., GRENFELL, A., et al. *Diabetic Foot Clinic, Konga College Hospital, London, UK*. Diabet Med, 1995, 12, p. 632–635.
8. HOELDTKE, RT., DAVIS, KM., HSHIEH, PB., et al. *Are There Two Types od Diabetic Foot Ulcers?* J Diab Compl, 8, 1994, p. 117–125.
9. JONASON, T., RINGQVIST, I. *Diabetes Mellitus and Intermittent Claudication: Relation between Peripheral Vascular Comlications and Location of the Occlusive Atherosclerosis in the legs*. Acta Med Scand, 1985, 218, p. 217.
10. JÖRNESKOG, G., BRISMAR, K., FAGRELL, B. *Skin Capillary Circulation is More Impaired in the Toes of Diabetic than Non-diabetic Patiens with peripheral vascular Disease*. Diab Med, 1995, 12, p. 36–41.
11. LEVIN, ME., O'NEAL, LW., BOSKET, JH. (Eds). *The Diabetic Foot*. St. Louis : Mosby Zdar book, 1993, p. 587–604.
12. LOGERFO, FW., HOFFMAN, JD. *Vascular and Microvascular Disease of the Foot in Diabetes*. N Engl J Med, 1984, 311, p. 1615–1619.
13. SELLA, EJ. *Diabetic Neuro-osteoarthopathy of the Tarsus*. Bonn Med, 1979, 43, p. 70.
14. VEVES, A., MURRAY, HJ., et al. *The Risk of Foot Ulceration in Diabetic Patiens with High Foot Pressure: a Prospective Study*. Diabetologia, 1992, 35, p. 660–663.
15. VOHRADNÍKOVÁ, O. *Subjektivní obtíže v důsledku neurovaskulárních poruch dolních končetin při diabetu*. Prakt Lék, 1992, 72, p. 126–127.

16. WAGNER, FW. *Orthopedic Rehabilitation of the Divascular Limb-Orthop.* Clin North Amer, 1978, 9, p. 325–349.
17. WHO/IDF Europe. *Diabetes Care and Researching Europe – the Saint Vincent Declaration.* Diab Med, 1990, 7, p. 360–362.
18. YOUNG, MJ., VEVES, A., BOULTON, AJM. *The Diabetic Foot: Aetiopathogenesis and Management.* Diab Metab Rew, 1993, 9, p. 109–127.

(dominikdiamantova@seznam.cz)

Ilustrační foto z archivu Vojenské nemocnice Olomouc

# Diabetická noha



**Dominika Diamantová**

Dermatovenerologické oddělení, Vojenská nemocnice, Olomouc

## Souhrn:

Prezentace případu léčby vředů na dorzu a patě levé dolní končetiny u nemocné se základní diagnózou diabetes mellitus 1. typu. Stav byl komplikován lymfedémem a nově zjištěnou osteomyelitidou. Během hospitalizace došlo postupně k odhojení vředů při celkové terapii antibiotiky a při lokální léčbě vředů prostředky moderního hojení ran v kombinaci s komplexní terapií lymfedému.

## Summary:

### Diabetic foot

The case of a treatment of ulcers at dorsum and heel of a left lower extremity in a female patient with underlying diagnosis of diabetes mellitus type 1 is presented. The condition was complicated by lymphedema and a newly diagnosed osteomyelitis. A systemic antibiotic treatment, local ulcer treatment by modern healing remedies combined with a complex treatment of lymphedema led to a gradual healing of the ulcers during the hospitalization.

*Diamantová, D. Diabetická noha. Kazuistiky v diabetologii 7, č. 2: 11–13, 2009.*

### Klíčová slova:

- diabetický vřed
- osteomyelitida
- lymfedém

### Key words:

- diabetic ulcer
- osteomyelitis
- lymphedema

## Úvod:

Diabetes mellitus (cukrovka, úplavice cukrová) je závažné onemocnění s četnými komplikacemi. Cukrovka postihuje muže i ženy bez rozdílu věku, rasy či etnika. V Evropě se odhaduje onemocnění u 3,5–4 % obyvatel. Diabetická noha je označení pro postižení dolních končetin u diabetiků. Z komplikací cukrovky je nezávažnější. Zahnuje škálu chorob – neuropatický vřed, ischemickou gangrénu, infekční gangrénu, osteomyelitidu, osteoartritidu a jejich kombinace.

## Kazuistika:

Pacientkou je žena, ročník 1953, která byla přijata na kožní oddělení Vojenské nemocnice Olomouc dne 16. ledna 2009 s diagnózou ulcus diabetorum. Do nástupu k hospitalizaci byla v péči praktického lékaře.

Anamnesticky: otec nemocné je zdravý a matka zemřela stářím. Pacientka se léčí pro diabetes mellitus 1. typu na inzulinové pumpě a na dietě, též léčena pro diabetickou polyneuropatii. Pro kataraktu a krvácení do sítnice provedena oboustranná implantace čočky v roce 2007, 2008. Alergií nesudívá. Pravidelně užívá inzulin aspart (NovoRapid), flavonoidorum fractio purificata micronisata, disodium, flavonoida (Detradex), magnesi osidum ponderosum, acidum ascorbicum, pyridoxini hydrochloridum (Magnesium + B6), rutosidum trihydratum, acidum ascorbicum (Ascorutin). Nemocná

prodléžala jeden porod, potraty neměla, menopauza nastala ve 30 letech po gynecologické operaci (hysterektomie), poslední prohlídka v prosinci 2008. Nyní je v důchodu, nekouří, alkohol a káva požívá příležitostně. Při vstupním vyšetření udává normální stolici, močení bez obtíží, dobrou chuť k jídlu. Sluch má přiměřený věku. Zrak má postižený v rámci cukrovky.

K hospitalizaci na lůžkové oddělení byla odeslána 56letá žena lékařem naší kožní ambulance, který prováděl konziliární vyšetření, k dosycení stavu a k léčbě vředů a sekundárního lymfedému na levé dolní končetině.

Status localis při přijetí odhalil dva vředy. První vřed na dorzu levé nohy, nepravidelného tvaru, velikosti 2,5×1,7 cm, se spodinou žlutavé povleklou, při okrajích s gramlační tkání, okraje navážitější, druhý vřed v oblasti paty, nepravidelného tvaru, velikosti 3,5×2,1 cm, spodina s centrální hyperkeratózou, při okrajích gramlační tkáň, okraje v nivěu okolní kůže. Okolí vředů a bérce oteklé, s bílou a napjatou kůží, na patě výrazná hyperkeratóza v okolí vředu, místy se čírovitě olupující, na nártu nohy naznačena výrazná bombáž, dále nacházíme zvláštní tvar prstů, tzv. kvadrátní prsty, které vznikají působením tlaku okolí na měkké tkáně prstu. Stemmerovo znamení je pozitivní (na 2. prstu nohy nelze vytvořit kožní řasu – průkaz lymfedému), na bércích jsou ektázie. Pohmatová ani spontánní bolestivost není přítomna. Pro otok končetiny je palpace v periférii špatně hmatná.

V laboratorních a pomocných vyšetřeních byly hodnoty v normě. Rentgenologické vyšetření levé nohy se závěrem: pokračovala osteolýza

Obr. č. 1: Vřed na nártu levé nohy



Obr. č. 2: Vřed na patě levé nohy



Obr. č. 3: Zhojený vřed na levé noze



karpálních kůstek, ze kterých zůstávají pouze fragmenty, ty jsou výrazně porotické se zneostřenými, místy vymizelými konturami. Vymizelá kontura se zvýšenou transparentí v okolí je také v oblasti přední hrany kosti patní a v oblasti distální části talu dorzálně. Vymizelé jsou také báze 1.–4. metatarzu. Výše popsané změny mají vzhled spíše čerstvé osteomyelitidy. Defekt je také na bázi 5. metatarzu, zde se zdá kontura zachována. Akroosteolýza spíše staršího vzhledu se sklerotickými konturami v oblasti hlavičky 5. metatarzu. Neostrá, špatně diferencovatelná kontura hlaviček 2. a 3. metatarzu plantárně. Skelet je difúzně profidlý. Chirurgické konziliární vyšetření doporučuje přeléčení stavu celkovými antibiotiky – clindamycin dihydrogenophosphas (Dalacin C), zatím bez chirurgického řešení.

#### Shrnutí průběhu

Nemocná byla hospitalizována na kožním oddělení pro diabetickou nohu a sekundární lymfédém (již ambulantně lymfoscintigraficky potvrzen) levé dolní končetiny (obr. č. 1, obr. č. 2). Provedeny základní laboratorní odběry s negativními nálezy, dále provedeno rentgenologické vyšetření levé nohy s průkazem známek osteomyelitidy. Následovalo chirurgické konzilium, které doporučilo pouze konzervativní postup. Zahájena celková léčba antibiotiky – clindamycin dihydrogenophosphas (Dalacin C), lokální léčba vředů a okolí – hydrogel s alginátem (Nu-gel), silikonové pěnové krytí (Mepilex), natrii fusidas (Fucidin), krytí s obsahem kyseliny hyaluronové 0,05%

Obr. č. 4: Zbytkový strup na patě levé nohy



(Bionect), clotrimazolom (Imazol krém pasta), Ung. leniens. Součástí léčby byla i komplexní dekongestivní terapie lymfedému (manuální lymfodrenáž, přístrojová lymfodrenáž, kompresivní terapie a dekongestivní cvičení). V průběhu hospitalizace sledujeme odhojování vředů a ústup otoku.

Ke zhojení vředů došlo v pokračující ambulanci a domácí léčbě (obr. č. 3, obr. č. 4).

### Diskuse:

Víme, že diabetici se hůře a pomaleji hojí průměrně se zpožděním 14 dní. Na vzniku diabetické nohy se podílí hyperglykémie, ischemická choroba dolních končetin, mediokalcinóza, mikroangiopatie, neuropatie, omezená kloubní pohyblivost a působení tlaku.

U naší nemocné došlo k úplnému zhojení vředů levé dolní končetiny do dvou měsíců od počátku naší terapie díky komplexní léčbě. Rentgenologické známky osteomyelitidy se podařilo zvládnout konzervativně. V léčbě lymfedému nemocná dále pokračuje, protože se jedná o dlouhodobou terapii. Při lokální léčbě vředů se nám opětovně výborně osvědčily i prostředky moderního hojení ran, se kterými máme na našem pracovišti více než 15leté zkušenosti.

### Závěr:

V roce 1989 se v Saint Vincent sešla skupina odborníků WHO a vydala deklaraci doporučující zakládání center komplexní péče o diabetickou nohu, která budou zajišťovat prevenci, léčbu a dispenzarizaci. Bylo zjištěno, že více než 50 % diabetických vředů vede k amputaci. Deklarace si dala za cíl snížit počet amputací pro diabetickou nohu o 50 % v průběhu 10 let. Amputace pod kolenním a výše jsou 12 až 15krát častější u diabetiků ve srovnání s nediatetic-

kou populací, amputace transmetatarzální jsou 400krát vyšší. Česká republika na iniciativu zareagovala již na počátku 90. let zřizováním prvních průkopnických center v Praze, Plzni a ve Zlíně, ke kterým se postupem času přidala i ostatní města na území našeho státu.

### Literatura:

- Boulton, A. J. Clinical presentation and management of diabetic neuropathy and foot ulceration. *Diabet Med* 8 (spec No): S52–57, 1991.
- Caputo, G. M., Cavanagh, P. R., Albrecht, J. S. et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 29, 331: 854–860, 1994.
- Coleman, W. C., Brand, P. W. The diabetic foot. In: Davidson, J. Clinical diabetes mellitus. New York: Thieme Medical Publishers, 1991.
- DeFronzo, R. A., Reasner, C. The Diabetes Control and Complications Trial Study: Implications for the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 33, 6: 551–556, 1994.
- Diamantová, D. Syndrom diabetické nohy. In: Bureš, I. Léčba rány. Praha: Galén, 2006.
- Duffy, J. C., Patout, C. A. Management of the insensitive foot in diabetes: Lessons learned from Hansen's disease. *Military Medicine* 55, 12: 575–579, 1990.
- Foster, A. V., Snowden, S., Grenfell, A. et al. Reduction of gangrene and amputations in diabetic renal transplant patients: the role of a special foot clinic. *Diabet Med* 12, 7: 632–635, 1995.
- Jonason, T., Ringqvist, I. Diabetes mellitus and intermittent claudication. Relation between peripheral vascular complications and location of the occlusive atherosclerosis in the legs. *Acta Med Scand* 218, 2: 217–221, 1985.
- Levin, M. E., O'Neal, L. W., Bosket, J. H. (eds). *The Diabetic Foot*. St. Louis: Mosby, 1993.
- LoGerfo, F. W., Coffman, J. D. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Engl J Med* 311, 25: 1615–1619, 1984.
- Vohradníková, O. Subjektivní obtíže v důsledku neurovaskulárních poruch dolních končetin při diabetu. *Prakt Lék* 72, 4: 126–127, 1992.
- WHO/IDF Europe. Diabetes Care and Researching Europe – the Saint Vincent Declaration. *Diab Med* 7: 360–362, 1990.

**MUDr. Dominika Diamantová**  
 Kožní oddělení  
 Vojenská nemocnice  
 Sušilovo nám. 5  
 771 11 Olomouc

**HOJENÍ  
 RAN** ČASOPIS, KTERÝ SPOJUJE  
[www.geum.org/hojeni](http://www.geum.org/hojeni)

# Otoky nohou v dermatologii

MUDr. Dominika Diamantová  
kožní oddělení Vojenské nemocnice Hradisko, Olomouc



**Problematika otoků nohou je multidisciplinární. Kromě systémových příčin sehrávají v etiologii důležitou roli i příčiny místní, jejichž objasnění je smyslem článku.**

V dermatologii se denně setkáváme s nemocnými, kteří přicházejí s problémem otoků nohou. **Otok (edém)** je definován jako místní nahromadění tkáňového moku v intersticiu. Příčina může být banální, ale i život ohrožující. Při každém vyšetření je nezbytné pečlivě odebrání anamnézy a stanovení příslušných klinických vyšetření. Správná a včasná diagnostika má rozhodující význam pro úspěšnou léčbu.

V praxi se setkáváme s otoky, které vznikají **na podkladě zánětu** a je pro ně typický náleznepřítomnost bolestivého zarudnutí, dále je to skupina otoků vznikajících **na nezánětlivém podkladě**, který ovlivňují následující činitele:

**Hydrostatický tlak** – v normální končetině je hydrostatický tlak sloupce krve v žilách vyrovnán lýtčovou svalovou pumpou. Podstatný je její výkon, kontraktilní schopnost svalů a integrity žilních chlopní. Při otoku dochází zvýšením hydrostatického tlaku k vytlačování tekutiny z cév do tkání. Dále je to **onkotický tlak** určený molekulami bílkovin, jejichž koncentrace je podstatně vyšší než ve tkáních. Onkotický tlak má tendenci přitahovat tekutinu ze tkání a působí proti hydrostatickému tlaku. Důležitou roli sehrává i **koncentrace elektrolytů**, zvláště sodíku, **chování cévní stěny**, **chování mizních cév** a **tkáňový činitel**.

Otoky dělíme na **akutní** a **chronické**. Mohou vzniknout v **důsledku retence tekutin** (srdeč-

ní a ledvinné selhání, hypoproteinemie), z dalších příčin je to **nedostatečnost žilní a lymfatické**, poslední skupinu tvoří otoky vzniklé **na podkladě zánětu** – trauma, infekce, alergie.

## Akutní otoky nohou

Příčinou akutních otoků jsou alergie, trauma, infekce, hluboká žilní trombóza, bodnutí hmyzem nebo uštknutí hadem, revmatologická onemocnění.

Po důkladném odběru anamnestických dat již při prvním pohledu na otok končetiny můžeme často velice rychle rozeznat vyvolávající příčinu. U **alergií** pátráme po vyvolávajícím alergenu, u **traumat** vyšetřujeme místo poranění a hledáme eventuální příčinu – ztmoždění, fluktuaci, zlomeninu. Z **infekcí** to bývá etiologicky nejčastěji bakteriální agens (erysipel, flegrmona). Při **bodnutí hmyzem a uštknutí hadem** pátráme po vstupní bráně infekce, **revmatologické příčiny** by měly být brány v úvahu při nález otoku kloubu nebo při záchytu zarudlých a bo-

lestivých kožních uzlů (erythema nodosum). Při podezření na **hlubokou žilní trombózu** nastává nejjednodušší situace, neboť si nevystačíme pouze s klinickým obrazem, ale je nutné provést vyšetření D-dimer a ultrazvukové vyšetření dopplerem. Diferenciálnědiagnosticky je nutné též vyloučit možný vzniklý otok končetiny u nemocných s centrální mozkovou příhodou.

**Terapie a prognóza** vycházejí ze základní diagnostiky a opírají se o výsledky laboratorních a pomocných vyšetření.

## Chronické otoky nohou

Příčinou bývají vrozené malformace, nedostatečnost žilní a lymfatické. V diagnostice se můžeme setkat s rozpaky u arteriální insuficience. Edém končetiny může nastat u imobilizovaného nemocného na lůžku s klidovou bolestí, který svědí končetinu podél postele nebo který spí vsedě v křesle.

**Žilní příčiny** Nemocní přicházejí s problémem otoků nohou v rámci **chronické žilní insufi-**



Obc. 3 – Žilní otok. (Foto: autor)



■ Obr. 2 – Lymfém levé dolní končetiny. (Foto: autor)

**cience.** Ta zahrnuje vlečná onemocnění vycházející z poruch podmíněných zpětným tokem krve na podkladě zánětu či anatomických změn. K vyšetření přicházejí pacienti s varikozitami, s otoky, které nastupují záhy, se změnami pigmentace, s dermatoposklerózou, indurací, ekzémy a vředy. Stavů mohou být doprovázeny bolestí. V praxi se zavádí i nová tzv. CEAP klasifikace z roku 1994 zahrnující hlediska **klinická** (C stupeň 0–6: C1 teleangiektázie, retikulární varixy; C2 varixy; C3 otok; C4 kožní změny – pigmentace, ekzém, lipodermoskleróza, atrophie; C5 kožní změny a jizva po vředu; C6 kožní změny a floridní vřed), dále zahrnuje hlediska **etiologická** (Et – kongenitální, Ep – primární, Es – sekundární), **anatomická** (As – postižení povrchových žil, Ad – hlubokých žil, Ap – perforátorů) a **patofyziologická** (Pr – reflux, Po – obstrukce, Pv, o – reflux i obstrukce).

Otoky se zpočátku tvoří po celodenní zátěži. Vzniká polštářovitý, retromaleolární kulisový edém – **Bisgaardova kulisa**, postupně se edém šíří přes kotníky na hřbet nohy a dozadu na nohu. Často vidíme výrazné otoky v rámci **posttrombotického syndromu**, které se objevují již dříve po zátěži (dopoledně). Nutné je i vyloučení hluboké žilní trombózy. V **diagnostice** využíváme klinická, přístrojová a flebologická vyšetření. V **terapii** je důležité odstranění rizikových faktorů a vyvolávající příčiny. Farmakologická léčba má jen podpůrný charakter. Využíváme terapie místní a celkové (venotonika a reologika, enzymoterapie). **Základem léčby** chronických otoků nohou je **kompresivní terapie**, kterou by měl nemocný provádět pečlivě

denně a pravidelně. V praxi se používá bandáž krátkotahnými obinadly na den nebo lze použít kompresivní elastické punčochy příslušné kompresivní třídy podle doporučení flebologa.

**Lymfatické příčiny.** Do ordinace většinou přicházejí nemocní s nebolestivým unilaterálním otokem končetiny, který může v některých případech nabývat obrovských rozměrů připomínající elefantiázu. Otok je vysokoproteinový a vzniká při dysfunkci lymfatického systému a při neadekvátní proteolýze. Ohrožuje nemocné opakovanými infekcemi podkoží a nebezpečím maligního zvratu v lymfangiosarkom. Výrazně narušuje kvalitu života – psychické problémy, poruchy hybnosti a bolestivost. Rozlišujeme **primární** a **sekundární** lymfém. U **primárního lymfedému** není příčina vzniku známa, bývá vrozený na podkladě anomálií lymfatického systému. **Sekundární lymfém** má různé příčiny, pozorujeme u něho časový interval mezi postižením lymfatického systému a vznikem otoku. Manifestuje se během měsíce až několika roků u desetiletí. K častým příčinám patří traumata, záněty typu lymfangitidy, recidivující erysipeli, malignity, dále může vzniknout po chirurgickém výkonu či po radioterapii. V tropech je nejčastější příčinou filarióza. Otok začíná většinou pozvolně, je měkké konzistence, doléčuje, je nebolestivý, zpočátku je pouze viditelný přes den, na noc mizí. Postupem času dochází ke změně kvality kůže, která tuhne v důsledku fibrotizace podkoží a otok bledne, tuhne, je plastický a nedoléčuje. **Upozornění.** Pro lymfém je příznačné pozitivní Štemmerovo znamení na hřbetu druhého prstu nohy neteže provést kožní řas. U **primárního lymfedému** postupuje otok z distálních partií končetin centrálně.



■ Obr. 3 – Lymfém levé dolní končetiny po proběhlém buřtném erysipele. (Foto: autor)



■ Obr. 4 – Pošlapaní lymfem. (Foto: autor)

U **sekundárního lymfedému** začíná otok před překážkou a postupuje směrem k periférii. Časté jsou doprovodné kožní změny ve smyslu zesílení kůže, ovlivnění růstu ochlupení, postupně dochází k bradavičnaté proliferaci epidermis, někdy s tvorbou puchýřků vyplněných lymfou. **Diagnóza** bývá většinou jednoduchá, již při prvním pohledu často vidíme výraznou asymetrii v porovnání s druhou končetinou. Dále porovnááme obě končetiny měřením obvodu. Součástí vyšetření je i lymfoscintigrafické vyšetření (nejčastěji, případně magnetická rezonance k ozřejmění příčiny otoku a k průkazu stavu lymfatického řečiště). **Terapie** musí být komplexní a zahrnuje provádění manuální a přístrojové lymfodrenáže, dále je to kompresivní terapie – bandáže jednoduché, vícevrstevné, kompresivní punčochy podle doporučení flebologa (III. a IV. kompresivní třída), pohybová a dechová cvičení. Důležitá je elevace končetiny a důraz též klademe na zvýšenou hygienu kůže. Terapie probíhá ve dvou základních fázích. První fáze je zaměřena na redukci otoku a druhá je již udržovací. Součástí léčby je i farmakoterapie (kumariny, flavonoidy, enzymoterapie). V indikovaných případech lze využít i chirurgické metody – metody jeřevující a rekonstruktivní.

### Závěr

I když se s otoky setkáváme v praxi pravidelně, je nutné vždy přistupovat k této problematice pozorně, neboť některá z uváděných onemocnění mohou vést k dlouhodobé pracovní neschopnosti a trvalé invaliditě, pokud nejsou včas a dobře léčena. ■



## Celulitida

MUDr. Dominika Diamantová

Kožní oddělení, Vojenská nemocnice Olomouc

Celulitida je označení pro tzv. pomerančovou kůži. Projevu se ztlustěním a zhruběním kůže a podkožní vaziva v oblasti hýždí, stehen, boků, břicha a paží. Článek podává přehled o etiologii, klasifikaci, klinickém obraze a komplexní péči.

**Klíčová slova:** celulitida, klasifikace, komplexní péče.

### Cellulite

Cellulite is a name for so-called orange peel syndrome. It manifests by thickening and roughening of the skin and subcutaneous connective tissue in the area of pelvis, hips, abdomen and upper limbs. This article summarizes etiology, classification, clinical picture and complex therapy.

**Key words:** cellulite, classification, complex therapy.

Dermatol. prakt. 2009; 3(2): 67–70

### Úvod

Někez nevhledných hrboleů, důlků, rýh a nerovnosti v kůži na problematických místech těla (stehna, boky, hýždě, břicho, paže) je typický pro celulitidu – „pomerančovou kůži“. Jedná se o kosmetický problém, související s retencí vody v tukových tkáních (1). Postihuje většinu žen obézních a někdy i štíhlých, výjimečně i muže. Problematikou celulitidy se zabývají kosmetické salóny a centra, v případě komplikací řeší klinický stav odborní lékaři (fyziolog, gynekolog, flebolog, event. plastický chirurg). Označení celulitida pro tyto kožní projevy není správné, ale je vžitě a stále „obecně používané“. Správně bychom měli hovořit o celulitě, neboť termín celulitida znamená zánět buněk.

Celulitida vzniká v podkožní tkáni, kterou tvoří láložky tukové tkáně oddělené pojivovými septy s centrální arteriolkou. Venózní odtok je zajištěn venulami. V podkožní tkáni mají též zakončení lymfatické cévy. Podkožní tuková tkáň slouží jako izolátor tepla, má ochrannou funkci proti mechanickým vlivům (tlak, náraz) a je zásobárnou vody a energie (2). Ženy mají ve srovnání s muži dvojnásobek tukových buněk, které jsou schopny ukládat více tuku a při nadměrné výživě zvětšují svůj objem dvěstěkrát. Vlákná vazivové tkáně u žen jsou svátá, kůže je pružnější a roztažitelnější. Tukové láložky se naplňují nepravidelně. V predilekčních lokalitách těla pozorujeme nebo hmatáme hrbole. Naopak muži mají uspořádání vazivové tkáně síťovité. U nich se celulitida vyskytuje v místech působení mechanického tlaku prádla, oděvu, opasku (bedra, hýždě a břicho) nebo v důsledku konzumace některých potravin obsahujících hormony.

### Etiologie

Vnik celulitidy je podmíněn narušenou látkovou výměnou. Etiologie je multifaktoriální,

na jejím vzniku se podílí řada vnitřních i zevních faktorů.

### Dědičnost

Ke klíčovým faktorům při vzniku celulitidy patří dědičnost. Značnou úlohu zde sehrává typ postavy a slabost vazivové tkáně.

### Hormony

Estrogeny zvyšují propustnost stěn krevních cév, rozvolňují vazivovou tkáň, přispívají k ukládání vody a tuku. Záhy jsou utlačeny okolní lymfatické a krevní cévy, zpomalí se lokální cirkulace, přísun živin a postlžená oblast se zaplaví odpadovými produkty látkové výměny.

V pubertě a v těhotenství dochází k zadržování tekutin v podkoží a k častému vzniku celulitidy. Také hormonální přípravky zadržují vodu v podkoží.

### Nedostatečná pohybová aktivita

Nedostatek pohybu vede k ochabování svalů a vazivové tkáně. Tuky se nedokonale spalují a zvýšeně ukládají v podkoží. Cirkulace krve a lymfy se zpomaluje, zpomaluje se látková výměna, organizmus strádá.

### Nadváha

Při nadměrném přísunu živin dochází ke zvýšení tělesné váhy. Tukové buňky se plní nerovnoměrně a pronikají oslabenou vazivovou tkání na povrch kůže. Vznikají důlky, hrbole a nerovnosti.

### Špatné stravovací návyky

Špatné stravovací návyky, především nadměrná konzumace cukrů, živočišných tuků, soli, pití kávy, alkoholu, nedostatek ovoce a zeleniny,

vedou ke zvýšenému ukládání odpadních látek v mezibuněčné tekutině a ve tkáni paží. K tomu přispívá i nedostatečný pitný režim. Tyto negativní faktory se uplatňují při vzniku celulitidy, která se projevuje zvláště v lokalitách stehen, boků a paží. Dietologové uvádí v článku uveřejněném v časopise Shape, že „celulitida vzniká v kyselém prostředí a mizí, když je biotop vazivové tkáně opět zásaditý“ (3).

### Nevhodná obuv a spodní prádlo

Při nošení vysokých podpatků se zkracuje lýtkový sval a nemůže se uplatnit svalová pumpa. Těsné a škrtící prádlo zpomaluje lymfatickou drenáž a krevní cirkulaci.

### Dlouhé stání a lety

Dlouhé stání na místě nebo dlouhé cesty autobusy a lety nad 10 hodin vedou k městnání krve v žilách a postupně k tvorbě otoků nohou.

### Mikrovarixy a varixy

Celulitida může postupně vést k tvorbě mikrovarixů a varixů. K typickým projevům řadíme otěkání nohou kolem kotníků, pocit těžkých nohou, noční křeče a bolesti lýtek.

### Další faktory

Kouření a stres jsou jedny z dalších faktorů, které přispívají ke vzniku celulitidy.

### Klasifikace

Podle klinického vzhledu rozlišujeme čtyři základní stupně celulitidy:

I. stupeň – lehká porucha, viditelná lipomatóza pouze na bocích, prokazatelná při štipacím testu (obrázek 1).

II. stupeň – celulitida viditelná při sezení, vestoje, při ostrém světle, při zatáčení svalu, vleže nerovnosti mizí (obrázek 2).

III. stupeň – vleže vestoje patrné důlky a hrbolky, nález bledé a chladné kůže, hrozí fibróza: zaci podkoží (obrázek 3).

IV. stupeň – kůže je napjatá a tuhá, patrné výrazné nerovnosti s výraznou bolestí a degenerací vaziva a další průvodní zdravotní porážky (obrázek 4).

### Klinický obraz

Kůže je v místě postižení chladnější a další klinický obraz se odvíjí od zmíněných stupňů klasifikace. Mezi tři nejčastější místa, kde se celulitida projevuje, patří hýždě, stehna, paže, dále pak břicho a boky. Prsty nohou, nártý, prsty a hřbety rukou zůstávají štíhlé.

Podle lokalizace postižení se můžeme setkat i s jinými odbornými názvy označujícími celulitidu, např. jezdecké kalhoty, morčecí tvářičky, rajtky aj.

### Průkaz celulitidy

Jedním ze základních vyšetření je „štipací“ test. Štipací test je pozitivní, když při stlačení kůže oběma rukama na přední straně stehna se utvářejí důlky a prohlubně (obrázek 5).

Z dalších vyšetření lze doporučit termografi, která zobrazí chladná místa, která jsou postižena celulitidou.

### Komplexní péče

Léčba celulitidy, má-li být úspěšná, musí mít komplexní charakter.

Zahrnuje jednotlivé postupy, které tvoří ucelenou strategii.

#### 1. Péče o pokožku

- tzv. suché kartáčování celého těla jemnými kartáči různých velikostí a délek nebo používáním masážních rukavic,
- peeling – exfoliace, odstranění zrohovatělých buněk,
- autolymfomasáže,
- aplikace krémů, gelů a termogelů za účelem aktivace mízního systému (k nejčastěji používaným patří gely s rostlinnými extrakty – skořicové, břečťanové a jalovcové).

#### 2. Pohyb

- speciální cvičení a pravidelný trénink zaměřený na problematická místa,
- sportovní aktivity, ze kterých se zejména doporučuje: plavání, chůze, jízda na kole,

Obrázek 1. I. stupeň celulitidy



Obrázek 2. 2. stupeň celulitidy



Obrázek 3. 3. stupeň celulitidy



Obrázek 4. 4. stupeň celulitidy



Obrázek 5. Štipací test



jízda na koni, jízda na kolečkových bruslích, tanec.

- izometrická cvičení zaměřená k posílení svalových skupin v oblasti s celulitidou,
- dechová cvičení, zejména hluboké dýchání.

#### 3. Zdravá výživa

Strava musí být upravena tak, aby byla vyvážená – skladba bílkovin, tuků, cukrů, vitamínů a minerálních látek, s dostatečným množstvím ovoce a zeleniny. Součástí zdravé výživy je dodržování pitného režimu, tzn. 2–3 litry neslazené, neperlivé vody denně. Vhodné je pít i zeleného čaje. Doporučují se také potravinové doplňky obsahující rostlinné extrakty (Cellasene), které podporují vnitřní výživu podkožních tkání a odbourávají tuky (4).

#### 4. Manuální lymfodrenáž

Nebolestivě, pro nemocného příjemně, jemné hmatové techniky manuální lymfodre-

náže podporují odtok lymfy ze tkání bez posílení přítoku krve. Lymfodrenážní masáž musí provádět zkušený lymfoterapeut malým tlakem kolem 30–40 mm Hg, kterým působí na kůži a podkoží. Při manuální lymfodrenáži se používají čtyři základní hmaty: většinou kruhové či spirálovité, maloplošné i velkoplošné s pomalou frekvencí. Nutná je dokonalá znalost anatomie lymfatického systému a respektování směru toku lymfy, aby směřovala ke sblíženým uzlinám.

## Lymfedém

Diamantová, D.

Dermatovenerologické oddělení Vojenské nemocnice Olomouc  
primářka MUDr. Dominika Diamantová

### Souhrn

#### Lymfedém

Lymfedém je závažné chronické onemocnění lymfatického systému, které nejčastěji postihuje končetiny, ale může se manifestovat i v oblasti hlavy, krku, trupu nebo na genitálu. Nemocným působí fyzické, ale často i psychické trauma. Článek podává přehled o etiologii, klasifikaci, klinickém obraze a o možnostech diagnostiky a terapie.

**Klíčová slova:** lymfedém – diagnóza – terapie

### Summary

#### Lymphedema

Lymphedema is a serious chronic disease of the lymphatic system most frequently affecting the limbs but also manifesting on the head, neck, trunk or genitals. It causes physical and often psychological discomfort as well. The article reviews etiology, clinical picture and possibilities of diagnostics and therapy of lymphedema.

**Key words:** lymphedema – diagnosis – therapy

## ÚVOD

Problematikou lymfedému se zabývá lymfologie, kterou jako obor v České republice zastřešuje Česká lymfologická společnost založená v Praze roku 1992. Obor má interdisciplinární charakter a podlejí se na něm dermatologové, internisté, angiologové, onkologové, chirurgové, gynekologové, revmatologové, rehabilitační lékaři, pediatři, dorostoví lékaři, fyzioterapeuti, zdravotní sestry a lymfoterapeuti. K odbornému vyšetření lymfedému se dostávají nemocní dvojitou cestou. Větší část nemocných přichází na doporučení svého lékaře, ostatní si vyhledávají ošetření sami, protože dlouhodobě trpí poruchou lymfatického systému bez adekvátního vyšetření a léčby. U všech pacientů jde o zatěžující chronické onemocnění, které významně ovlivňuje kvalitu života jak po stránce fyzické, tak psychické.

Lymfedém je definován jako **vysokoproteinový otok**, vzniklý nahromaděním vysokomolekulárních látek a volné tekutiny v intersticiu při dysfunkci lymfatického systému a neadekvátní proteolýze. Je výsledkem narušené lymfatic-

ké drenáže tkání při normální či narušené kapilární filtraci (6).

## MÍZNÍ SYSTÉM

Drenážní funkce v organismu zajišťují souběžně probíhající systémy žilní a mízní. Mízní systém zahrnuje jednak mízní cévy, jež přijímají z tkáňového moku tekutinu zvanou lymfa a vedou ji postupně do žil, jednak lymfatické buňky, tkáně a orgány, fungující v systému obrany organismu; k těmto útvarům patří mízní uzliny zapojené přímo do mízního oběhu tak, že míza jimi protéká, a dále agregáty uzlin, tonsily, slezina a brzlík. Mízní cévy začínají v intersticiálním vazivu téměř všech orgánů těla jako mízní kapiláry. Ty vzájemně anastomozují, pokračují prekolektory a kolektory, mízními kmeny a hrudním mízovodem; to je ductus thoracicus, který sbírá mízu asi ze třetiny těla: z obou dolních končetin, z pánve a břicha, ze stěn orgánů a levé poloviny hrudníku, z levé horní končetiny a z levé poloviny hlavy a krku. Zbytek mízy sbírá ductus lymphaticus dexter:

z pravé poloviny hlavy, krku, hrudníku a z pravé horní končetiny (4).

Miza, lymfa, je kapalina bezbarvá nebo lehce zažloutlá, průhledná, někdy opakní a bělavá, obsahující bílkoviny, tuky, soli, elektrolyty, produkty metabolismu a zánětu a vodu jako transportní médium (4, 10).

## LYMFEDÉM Z HLEDISKA ETIOLOGIE

Rozlišujeme dva základní typy lymfedému – **primární** a **sekundární**.

**Primární lymfedém** je výsledkem primární poruchy v lymfatickém systému – ať už na podkladě hypoplazie či hyperplazie miznic. Záleží na stupni insuficience a na velikosti lymfatického břemene. V důsledku hromadění makromolekulárních bílkovin dochází k progredující fibrotizaci podkoží, a tak k nezvratelnému stavu (1). Může být provokován infekcemi, traumaty, hormonálními změnami v dospívání, těhotenství a v menopauze. Jestliže se otok manifestuje brzy po narození do druhého roku života, nazývá se **lymphoedema congenitum**. Rozvoj otoku mezi druhým a třicátým pátým rokem života označujeme jako **lymphoedema praecox**, po třicátém pátém roce života jako **lymphoedema tardum**. Primární lymfedém může být i geneticky podmíněný (Nonneho–Milroyův syndrom – autosomálně dominantně dědičný lymfedém, nebo Meige syndrom – lymfedém podmíněný dědičným faktorem Mendlova typu, uplatňující se recesivně) (obr. 1).



Obr. 1. Primární lymfedém dolních končetin (akcentace obtíží na levé dolní končetině).

**Sekundární lymfedém** je častější. Příčina je známá. Utváří se na původně nepostiženém mizním systému v důsledku poškození mizních cest patologickým procesem nebo jejich útlakem. Poškozením vzniká překážka v oběhu lymfatického systému. Otok se vyvíjí během měsíce až několika roků (obr. 2, 3). Rozlišujeme **benigní** a **maligní** typ sekundárního lymfedému. **Benigní** typ je většinou postinfekční (viry, plísňe, nejčastěji bakterie – erysipel, často recidivující), pooperační, postiradiační, posttraumatický, po popíchání hmyzem, arteficiální, parazitární (nejčastější příčina v rozvojových zemích). **Maligní** typ vzniká útlakem nebo invazí primárního nádoru nebo metastáz do mizního systému. Termínem **kombinovaný**



Obr. 2. Sekundární lymfedém (recidivující erysipely).



Obr. 3. Sekundární lymfedém pravé horní končetiny po ablacii prsu pro karcinom – disekce axily + radioterapie.

**typ** lymfedému se označuje otok, na němž se vedle sekundárního lymfedému podílí přidružená choroba – např. lipedém, myxedém, chronická žilní insuficience, zánětlivá onemocnění kloubů a další (obr. 4).



Obr. 4. Flebolymfedém dekompenzovaný probíhajícím erysipelem.

## KLINICKÝ OBRAZ

Lymfedém je otok, zpočátku chladný, měkký, mělký, bledé barvy, nebolestivý; při palpaci v kůži lze vytlačit plastický, rychle mizející důlek. Postupem času otok tuhne, dochází k deformitě končetiny, která mění tvar, může dojít i ke vzniku elefantiázy. Zvláštní klinickou známkou lymfedému je **Stemmerovo znamení** (na 2. prstu nohy nelze vytvořit kožní řasu) (obr. 5). O lymfedému také svědčí nálezy zvláštního tvaru prstů, tzv. **kvadrátních prstů**, které vznikají působením tlaku okolí na měkké tkáni prstu, dále bradavičnaté kožní projevy – **verruosis lymphostatica**, dále **hyperkeratóza**, **zanořování vlasových folikulů do hloubky** (kůže připomíná vzhled pomerančové kůry), **atrofie až zánik nehtových plotének**, **xeróza**, nálezy kožních puchýřků vyplněných lymfou (**chyloderma**), jejichž prasknutí je provázeno **lymforeou**. Tyto změny se mohou vytvořit i na genitálu při primárním lymfedému. Během dlouhodobého postižení může dojít ke vzniku vředu – **ulcus lymphaticum**. Lymfedém nejčastěji postihuje končetiny, ale může se manifestovat i v oblasti hlavy, krku, trupu nebo na genitálu. Otok bývá většinou



Obr. 5. Stemmerovo znamení (na druhém prstu nohy nelze vytvořit kožní řasu).

**asymetrický**. U primárního postižení lymfatického systému dochází i k postižení oboustrannému a asymetrie se projevuje v jeho míře.

**Primární lymfedém** začíná v nejperifernějších oblastech končetiny a postupuje centrálně. Může být **podmíněný hypoplazií (hypoplastický lymfedém)** nebo **lymfektazií (hyperplastický lymfedém)**. **Hypoplastický lymfedém** se dělí na **typ proximální** a **distální**. Klinický obraz obou typů je totožný. **Proximální typ** lymfedému je klinicky závažnější: dochází k postižení celé končetiny a Stemmerovo znamení může nebo nemusí být přítomné (1). **Proximální typ** lymfedému postihuje dominantně mizní uzliny. **Distální typ** lymfedému (dominantní postižení miznic) je charakterizován postupem otoku od prstů ruky nebo nohy přes hřbety rukou nebo nohou dále na předloktí či bérce. Stemmerovo znamení je pozitivní. Pokud se otok neléčí, dojde k postižení celé horní nebo dolní končetiny. **Sekundární lymfedém** vzniká pod místem obstrukce mizního řečiště, většinou proximálně, a odtud se šíří distálně. Při vývoji otoku pozorujeme tato stadia: **0. stadium (latentní lymfedém)**, stav, kdy lymfatická drenáž je narušena a snížena, ale nedochází ke klinické manifestaci otoku). Následuje **1. stadium (reverzibilní lymfedém)** intermitentního otoku: je narušen poměr mezi resorpcí a transportem tkáňového moku s následnou stázou lymfy a hromaděním proteinů v intersticiu. **2. stadium (ireverzibilní lymfedém)**: u otoku je trvale narušen poměr mezi resorpcí a transportem tkáňového moku s následnou stázou lymfy a hromaděním proteinů v intersticiu. **3. stadium (elefantiáza)** je monstrózní lymfedém, jehož podkladem je chronická lymfatická insuficience, provázená deformující fibroticko-sklerotickou přestavbou kůže, podkoží a ostatních tkání postižené oblasti (6).

## KOMPLIKACE LYMFEDÉMU

Ke komplikacím lymfedému patří časté akutní bakteriální infekce – erysipel, interdigitální mykózy, dále jsou to

parestzie, vertebrogenní obtíže, parézy skrze kompresi nervů při fibrotickém ztvrdnutí, kontraktury, které jsou při otocích po ablaci prsu viděny při postižení pletence pažního, je možný i zvrát v lymfangiosarkom, dále může dojít k recidivě základního onkologického onemocnění (1). Nelze opomíjet ani psychické problémy – úzkost, depresi, sexuální a partnerské problémy.

## DIAGNOSTIKA LYMFEDÉMU

Ke stanovení diagnózy lymfedému vede podrobná a pečlivá **anamnéza** a **fyzikální vyšetření (inspekce, palpce a pravidelné standardizované měření obvodů postižené končetiny)**. Při **vyšetření pohledem** porovnááme asymetrii končetin; na oteklé končetině hodnotíme barvu kůže, lokalitu edémové masy, charakter žizev a hledáme patologické kožní a jiné projevy (změny na svalch a kloubech). Při **palpací** si všimáme teploty a vlhkosti kůže, stavu žizev, dále posuzujeme charakter důlku při stlačení kůže a sledujeme eventuální doprovodné bolestivé projevy. Při otoku dolní končetiny je specifickým diagnostickým znakem pozitivní Stemmerovo znamení. Dále porovnááme i svalovou sílu obou končetin, pátráme po projevech parestzií a eventuálním ochrnutí (1). V diagnostice dále provádíme funkční radionuklidovou lymfografii (**lymfoangioscintigrafie, LAS**), která umožňuje posouzení a vyhodnocení jak morfologie mizního řečiště v končetinách, tak i transportní funkce mizního oběhu sledováním transportu a kumulace radionuklidu v mizním řečišti ( $^{99}\text{Tc}$ ) na vhodném makromolekulárním nosiči (Nanocoll, Lymphoscint) (3). Z dalších doplňujících vyšetření je to vyšetření ultrazvukové, magnetická rezonance, počítačová tomografie, bio-impedance a další. Součástí vyšetření mohou být i **základní laboratorní odběry**. Při podezření na jinou etiologii otoku než lymfatického (žilní choroby, lipedém, onemocnění ledvin, srdce, jater, hypalbuminémie, anémie, onemocnění onkologická, ortopedická, revmatologická a choroby štítné žlázy) provádíme další **speciální klinická vyšetření**.

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Na končetinách můžeme kromě lymfedému najít i otoky z jiných příčin. Mohou být akutní, chronické, mohou postihovat jednu nebo obě končetiny. Při postižení pouze jedné končetiny můžeme vyloučit orgánová onemocnění (ledviny, srdce, hypoproteinémie, anémie a další). **Akutní jednostranný otok** vzniká při erysipelu, hypodermítidě, při mikrobiálním a kontaktním ekzému, v rámci těžké tromboflebitidy, flebotrombózy, po cévních a ortopedických operacích, po zlomeninách, při zhmoždění měkkých tkání a svalů, u kloubních chorob (artróza, artritida), při útlaku cystou (popliteální Bakerova cysta)

a tumorem. **Akutní oboustranný otok** bývá v rámci cyklických a angioneurotických edémů. Vzácně může provázet trombózu v. cava inferior a oboustrannou flebotrombózu. **Chronický oboustranný otok symetrický** provází lipedém, statické otoky, otoky navozené léky (gestageny, blokátory kalciového kanálu, nesteroidní antiinflogistika, psoraleny, glukokortikoidy) a otoky při kardiálním, ledvinném či jaterním selhání, při hypalbuminémii a u chorob štítné žlázy (8).

**Chronický jednostranný nebo oboustranný asymetrický otok** vzniká při primárním nebo sekundárním lymfedému a při chronické žilní insuficienci. Zvláštní pozornost je nutné věnovat i arteficiálnímu lymfedému – psychologické vyšetření je obligatorní (2).

## TERAPIE

Léčba lymfedému vyžaduje denní, pravidelnou, dlouhodobou, někdy i celoživotní péči. Snahou je redukce otoku (může být částečná, ale i úplná) a zlepšení kvality života nemocného. Léčba má komplexní charakter. Opírá se o základní terapeutické postupy označované jako **komplexní dekongestivní terapie (CDT)**.

Základní pilíře tvoří **manuální lymfodrenáž, přístrojová lymfodrenáž, kompresivní terapie a dekongestivní cvičení**.

Součástí léčby je dodržování **režimových opatření, pravidelná péče o kůži a farmakoterapie**, která má zabránit přechodu lymfedému do vyšších stadií a snížit riziko fibrotizace a skerotizace měkkých tkání. Užívají se venofarmaka pro svou schopnost zvýšit lymfatickou drenáž a dále pro účinek venotonický a kapilaroprotektivní (2). Z užívaných venofarmak to jsou Flavonoidorum fractio purificata micronisata, Diosminum, Flavonoida (Detralex tbl.), Ginkgo bilobae extractum, Heptaminoli hydrochloridum, Troxerutinum (Ginkor fort cps.), Rusci extractum siccum, Hesperidini methyl chalconum, Acidum ascorbicum (Cyclo 3 fort cps.). Dále jsou to perorálně podávané proteolytické enzymy Pancreatinum, Bromelaina, Papainum, Trypsinum, Chymotrypsinum, Amylasum, Lipasum, Rutosidum trihydricum (Wobenzym drg.). Nemocní často přicházejí s medikací diuretik při lymfedému, což je velká chyba, neboť přes přechodný efekt zvýšení diurézy dochází ke zvýšené koncentraci bílkovin v krvi, a tím se zvětšuje síla, která pak daleko více vody zadržuje v podkoží, a následně se zvyšuje i osmotické napětí v cévách. Tehdy mizí nebo se výrazně snižuje efekt dále podávaných diuretik a začne se zvětšovat otok končetiny (1). V některých přísně indikovaných případech je nutná i **chirurgická intervence – výkony symptomatické** (fibroliposukce), které řeší paliativně následky chronického lymfedému redukcí objemu postižených měkkých tkání, a **výkony kauzální** (mikrochirurgické), které se snaží řešit poruchu lymfatické drenáže náhradou insuficientní části lymfatické; zatím se provádějí pouze v zahraničí (11). Tera-

pie probíhá ve dvou fázích. **1. fáze – redukce otoku** trvá většinou 4–6 týdnů a je nutná každodenní léčba; **2. fáze – udržovací terapie**, kdy je nutné pravidelné domácí léčení a pravidelné kontroly u lymfologa. Léčba probíhá v ambulantních lymfocentrech a pro potřeby nemocných jsou vyčleněna speciální lůžka, většinou v rámci dermatologických pracovišť.

#### Manuální lymfodrenáž

Cílem nebolestivé, pro nemocného příjemné, jemné hmatové techniky manuální lymfodrenáže je především podpora odtoku lymfy ze tkání bez posilování přítoku krve. Zkušený lymfoterapeut provádí masáž malým tlakem kolem 30–40 mm Hg, tanguje kůži a podkoží. Základní hmaty jsou čtyři, většinou kruhové či spirálovité, maloplošné i velkoplošné s pomalou frekvencí. Nutná je dokonalá znalost anatomie lymfatického systému a respektování směru toku lymfy, aby směřovala ke sběrným uzlinám. V případě porušeného odtoku lymfy z určité lokality se snažíme odvést tekutinu z postižené oblasti do krajiny lymfedémem nepostižené (7). Ošetření se vždy zahajuje základním ošetřením krku; následuje ošetření spádových uzlin a dané lokality od centra k periférii.

#### Přístrojová lymfodrenáž

Navazuje na manuální lymfodrenáž. Každé ošetření je nutné nejdříve zahájit manuální lymfodrenážní oblastí krku a regionálních uzlin. Ošetření probíhá v nafukovacích návlecích (existují běžně na horní a dolní končetinu), které jsou hadicemi propojeny s programovatelným přístrojem. Návleky tvoří několik vzájemně se překrývajících komor (3–16), které se postupně plní vzduchem a naráz se vyprazdňují, nejčastěji se používá tlak 30–40 mm Hg (5). V České republice se vyrábějí dva kvalitní typy přístrojů Pneuven a Lymfoven. Pro domácí léčení lze přístroj nemocným objednat po schválení žádosti revizním lékařem.

#### Kontraindikace manuální a přístrojové lymfodrenáže

Kontraindikace dělíme na relativní a absolutní. **K relativním kontraindikacím** patří: nekompenzovaná hypertenze, dekompenzovaná ischemická choroba srdeční, chronická bronchitida, srdeční selhávání při srdečním a bronchiálním astmatu a další. **K absolutním kontraindikacím** patří: nedolčená nebo recidivující onkologická onemocnění, hyperthyreóza, záněty žilního systému končetin, akutní bakteriální infekce (erysipel), záněty v mizním teritoriu a hnisavé kožní rány (2).

#### Kompresivní terapie

Nedílnou součástí komplexní dekongestivní terapie je zevní komprese. Stává se zevní bariérou proti šíření otoku, stimuluje lymfatickou drenáž, endogenní fibrinolýzu, zvyšuje žilní drenáž a má protizánětlivý účinek (9). Ke kompresi používáme jednoduchou nebo vícevrstevnou bandáž

– podle charakteru otoku. U pacientů, u nichž provádíme vícevrstevnou bandáž, je nutné použití pěnových podložek (inlejí) zejména v oblasti perimaleolární. Obinadla používáme výhradně krátkotažná, dbáme na správné přiložení komprese; lze ji nosit až 24 hodin denně, nezapomínáme na bandáž prstů. Po redukci otoku většinou za 6–8 týdnů je možné nošení elastických punčoch či pažních návleků. Je možná i kombinace – během dne nosit elastické punčochy či pažní návlek a na noc přikládat krátkotažnou bandáž. Vzhledem k časté rozměrové asymetrii lze provést předpis návleku na míru po schválení žádosti revizním lékařem. Předpis lze uskutečnit jednou za 6 měsíců.

Z preventivního hlediska se snažíme o co nejrychlejší přiložení zevní komprese po operaci či působení jiné vyvolávající příčiny.

#### Kontraindikace kompresivní terapie

**Relativní kontraindikací** je přecitlivělost na přírodní gumu, která se přidává do většiny kompresivních obinadel. **Absolutní kontraindikací** je postižení tepenného systému, akutní erysipel v úvodu onemocnění, akutní mokvající kožní projevy (9).

#### Dekongestivní cvičení

Speciální cvičení s bandáží je dalším pilířem CDT. Podporuje zvýšení lymfovenózního návratu intersticiální tekutiny. Cvičení se provádí denně, pomalu, tahem v plném rozsahu, každý cvik se opakuje 5–10 krát. Mezi jednotlivými cviky je přestávka 1–2 minut. Cvičit začíná nejdříve zdravá končetina, ke které se přidá nemocná s bandáží vícevrstevnou či s kompresivní punčochou nebo návlekiem. Vhodné je provádět cviky se správným dýcháním, které má podstatný vliv na pohyb lymfy. Doplněk dekongestivního cvičení je chůze ve vodě, plavání, turistika, nordic walking, jízda na kole a jóga.

## PREVENCE A ZÁVĚR

Pro skutečně účinnou prevenci lymfedému je nutné získat spolupráci všech specialistů, kteří provádějí nejrůznější diagnostické a terapeutické chirurgické výkony, radioterapii apod. Na nich je, aby co nejpozorněji dbali na uchránění mizních struktur před poškozením a aby vytipovali ohrožené pacienty a sledovali je v zájmu včasného rozpoznání prvních příznaků vznikajícího lymfedému a jejich předání do odborné péče. Včasná a správná diagnostika má rozhodující význam pro úspěšnou léčbu a pro další prognózu nemoci. Důležitou roli sehrává aktivní přístup nemocného k léčebnému procesu a samozřejmě dobře fungující a na důvěře založená vzájemná spolupráce mezi lymfoterapeutem, lékařem a pacientem.

## LITERATURA

1. BECHYNĚ, M., BECHYNOVÁ, R. *Mizní otok – Lymfedém*. Praha: Phlebomedica, 1997, s. 19, 56, 116, 122, 185.
2. BENDA, K. Komplexní léčba lymfedému – koncepce, strategie a schéma. Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče. Brno: NCO NZO, 2007, s. 33, 34, 40, 117.
3. BENDA, K. Lymfedém – patofyziologie a diagnostika. *Prakt. Flebol.*, 2000, 9, s. 3-5.
4. ČIHÁK, R. *Anatomie 3*, 1. vyd. Praha: Grada, 1997, s. 170-182.
5. ELIŠKA, O. Fyzikální léčba lymfedému přístroji – intermitentní pneumatická drenáž a další metody. Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče. Brno: NCO NZO, 2007, s. 65-71.
6. ELIŠKA, O., NAVRÁTILOVÁ, Z., PAVLASOVÁ, V., HOUDOVÁ, H., WALD, M. Standard léčebného plánu. 1. autorská verze. Česká lymfologická společnost ČLS JEP, 2006, s. 2, 3.
7. HOUDOVÁ, H. Manuální lymfodrenáž – úvod k praktickým cvičením. Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče. Brno: NCO NZO, 2007, s. 45-63.
8. NAVRÁTILOVÁ, Z. Diferenciální diagnostika edému při chronické žilní insuficienci a lymfedému. *Referátový výběr z dermatovenerologie*, 2007, 49 (2), s. 12-20.
9. NAVRÁTILOVÁ, Z. Zevní komprese v léčbě lymfedému. Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče. Brno: NCO NZO, 2007, s. 81-85.
10. SCHINGALE, FJ. *Lymfoedema – Lipoedema*. Hannover: Schlütersche GmbH, 2003, s. 13-18, 41-54.
11. WALD, M. Chirurgické řešení chronického lymfedému. Lymfedém - komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče. Brno: NCO NZO, 2007, s. 121-128.

Došlo do redakce: 10. 4. 2009

MUDr. Dominika Diamantová  
Dermatovenerologické oddělení  
Sušilovo nám. 5  
772 00 Olomouc

E – mail: dominikadiamantova@seznam.cz

### *Ediční plán*

*Česko-slovenská dermatologie, 84. ročník, rok 2009*

**Číslo 4: Rozacea a periorální dermatitida**

**Číslo 5: Diabetická noha**

**Číslo 6: Sarkoidóza**

*Česko-slovenská dermatologie, 85. ročník, rok 2010*

**Číslo 1: Korektivní dermatologie**

**Číslo 2: Kožní reakce na moderní látky**



## Problematika lymfedému v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Dominika Diamantová

Dermatovenerologické oddělení Vojenské nemocnice Olomouc

S lymfedémem se může praktický lékař setkat u svých nemocných ve své každodenní praxi. Jde o závažné chronické onemocnění lymfatického systému. Pokud není nemoc včas a dobře diagnostikována a léčena, může vést k dlouhodobé pracovní neschopnosti nebo i k trvalé invaliditě.

**KLíčová slova:** lymfedém, diagnóza, terapie.

### Lymphedema in general practitioner

Lymphedema is an issue general practitioners can encounter with their patients in their everyday practice. It is a serious chronic disease of the lymphatic system. If not diagnosed and cured in time and properly, the disease can end up in long-continuing, or even permanent disablement of the patients.

**Key words:** lymphedema, diagnosis, therapy.

#### Pozn.

- Lymfedém = **lymphedema** v britské angličtině **lymphoedema**

#### Úvod

Lymfedém je definován jako vysokoproteinový otok, vzniklý nahromaděním vysokomolekulárních látek a volné tekutiny v intersticiu při dysfunkci lymfatického systému a neadekvátní proteolýze. Je výsledkem narušené lymfatické drenáže tkáně při normální či narušené kapilární filtraci (1).

Problematikou lymfedému se zabývá lymfologie, kterou jako obor v České republice zastřešuje Česká lymfologická společnost založená v Praze roku 1992. Obor má interdisciplinární charakter a podílí se na něm dermatologové, internisté, angiologové, onkologové, revmatologové, rehabilitační lékaři, pediatři, fyzioterapeuti, zdravotní sestry a lymfoterapeuti. K odbornému vyšetření lymfedému se dostávají nemocní dvoji cestou. Větší část nemocných přichází na doporučení svého lékaře, ostatní si vyhledávají ošetření sami, protože dlouhodobě trpí pocity otoků lymfatického systému bez adekvátního vyšetření a léčby. U všech pacientů jde o závažnou chronickou onemocnění, které významně ovlivňuje kvalitu života jak po stránce fyzické, tak psychické.

#### Mízní systém

Drenážní funkci v organismu zajišťují souběžné probíhající systémy žilní a mízní. Mízní systém zahrnuje jednak mízní cévy, jež přijímají

z tkáňového moku tekutinu zvanou lymfa a vedou ji postupně do žil, jednak lymfatické buňky, tkáně a orgány, fungující v systému obrany organismu; k těmto útvarům patří mízní uzliny zapojené do mízního oběhu tak, že míza jimi protéká, a dále agregáty uzlin, tonzily, slezina a brzlík. Mízní cévy začínají v intersticiálním vazivu téměř všech orgánů těla jako mízní kapiláry. Ty vzájemně anastomozují, pokračují jako pre-kolektory a kolektory, mízními kmeny a hrudním mízovodem; to je ductus thoracicus, který sbírá mízu asi ze tří čtvrtin těla: z obou dolních končetin, z páne a břicha, ze stěn orgánů a levé poloviny hrudníku, z levé horní končetiny a z levé poloviny hlavy a krku. Zbytek mízy sbírá ductus lymphaticum dexter; z pravé poloviny hlavy, krku, hrudníku a z pravé horní končetiny (2).

Míza, lymfa, je kapalina bezbarvá nebo lehce zažloutlá, průhledná, někdy opakní a bělavá, obsahující bílkoviny, tuky, soli, elektrolyty, produkty metabolismu a zánětu a vodu jako transportní médium (2, 3).

#### Diagnostika lymfedému

Ke zvolení optimální léčby je nutné správné stanovení diagnózy a odlišení otoků jiné etiologie (4) (tabulka 1).

#### Anamnéza a fyzikální vyšetření

Základem je podrobná a pečlivá **anamnéza** a **fyzikální vyšetření (inspekce, palpace a pravidelné standardizované měření obvodů postižené končetiny)**. V **rodinné** anamnéze pátráme po výskytu lymfatických otoků,

Med. praxi 2011; 8(4): 172–176

**Tabulka 1.** Etiologie vzniku otoků

Otoky vzniklé v důsledku retence tekutin
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ kardální selhání</li> <li>■ renální selhání</li> <li>■ hypoproteinémie</li> </ul>
Otoky vzniklé na podkladě nedostatečnosti žilní
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ chronická žilní insuficience</li> </ul>
Otoky vzniklé na podkladě nedostatečnosti lymfatické
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ lymfedém</li> </ul>
Otoky vzniklé na podkladě zánětu
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ trauma</li> <li>■ infekce</li> <li>■ alergie</li> </ul>

v **osobní** anamnéze nás zajímá doba vzniku a trvání otoku, výskyt rizikových faktorů (infekce – nejčastěji bakterie: erysipel, často recidivující, viny, plísňe), traumata, operace, hormonální změny, tumor, metastáza do mízního systému, radiační léčba, přidružená choroba, parazitární onemocnění (nejčastěji plicina v rozvojových zemích). V **alergologické** anamnéze pátráme po popichání hmyzem. Při vyšetření **pohledem** porovnááme asymetrii končetin; na oteklé končetině hodnotíme barvu kůže, lokalitu edémové masy, charakter žezv a hledáme patologické kožní a jiné projevy změny na svalcích a kloubech). Při **palpací** si všimáme teploty a vlhkosti kůže, stavu žezv, dále posuzujeme charakter důlku při stlačení kůže a sledujeme eventuelní doprovodné bolestivé projevy. Při otoku dolní

**Tabulka 2.** Lymfedém z hlediska etiologie

Primární lymfedém (obrázek 1) (kongenitální - dysplazie lymfatického systému)
<ul style="list-style-type: none"> <li>manifestace od narození do druhého roku života (<i>lymphoedema congenitum</i>)</li> <li>manifestace mezi druhým a třicátým pátným rokem života (<i>lymphoedema praecox</i>)</li> <li>manifestace po třicátém pátném roce (<i>lymphoedema tardum</i>)</li> <li>familiární (Hörner-Milroy sy) - autosomálně dominantně dědičný</li> <li>nefamiliární (Meige sy)</li> </ul>
Sekundární lymfedém - častější, příčina je známá (obrázky 2, 3)
<b>Benigní typ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>postinfekční (nejčastěji bakterie, erysipel, často recidivující, viry, plísně)</li> <li>pooperační</li> <li>postračiční</li> <li>posttraumatický</li> <li>po popichání žmýzem</li> <li>artefičální</li> <li>parazitární (nejčastěji příčina v rozvojových zemích)</li> </ul>
<b>Maligní typ</b> - vzniká útlakem nebo invazí primárního nádoru nebo metastáz do lymfatického systému
<b>Kombinovaný typ lymfedému</b> - označuje otok, na něž se vedle sekundárního lymfedému podílí přidružená choroba (obrázek 4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>lipedém</li> <li>myxedém</li> <li>chronická žilní insuficience</li> <li>zánettivá onemocnění kloubů</li> </ul>

končetiny je specifickým diagnostickým znakem Stemmerova znamení. Dále porovnáváme i svalovou sílu obou končetin, pátráme po projevech parestézie a eventuálním ochrnutí (5).

### Klinický obraz

Lymfedém je otok, zpočátku chladný, měkký, mělký, bílé barvy, nebolestivý; při palpaci v kůži lze vytlačit plastický, rychlé mizející důlek. Postupem času otok tuhne, dochází k deformitě končetiny, která mění tvar, může dojít i ke vzniku elefantiazy. Zvláštní klinickou známkou lymfedému je **Stemmerovo znamení** (na 2. prstu nohy a u primárního lymfedému na ruce netže vytvořit kožní řasu) (obrázek 5). O lymfedému také svědčívá nálež zvláštního tvaru prstů, tzv. **kvadrálních prstů**, které vznikají působením tlaku okolí na měkké tkáni prstu, dále bradavičnaté kožní projevy - **verruccosis lymphostatica**, dále **hyperkeratóza zanořování vlasových folikulů do hloubky** (kůže připomíná vzhled pomerančové kůže), **atrofie až zánik nehtových plotének**, **xeróza**, nálež kožních pachytrů naplněných lymfou (**chyloderma**), jejichž prasknutí je doprovázeno **lymforeou**. Tyto změny se mohou vytvořit i na genitálu při primárním i sekundárním lymfedému. Během dlouhodobého postižení může dojít ke vzniku vředu - **ulcus lymphaticum**. Lymfedém nejčastěji postižuje končetiny, ale může se manifestovat i v oblasti hlavy, krku, tru-

pu a na genitálu. Otok bývá většinou **asymetrický**. U primárního postižení lymfatického systému dochází k postižení oboustrannému a asymetrie se projevuje v jeho míře.

**Primární lymfedém** začíná v nejperifernějších oblastech končetiny a postupuje centrálně.

**Sekundární lymfedém** vzniká pod místem obstrukce lymfatického systému, většinou proximálně, a odtud se šíří distálně. Při vývoji otoku pozorujeme tato stadia: **0. stadium (latentní lymfedém)**, stav, kdy lymfatická drenáž je narušená a snižena, ale nedochází ke klinické manifestaci otoku. Následuje **1. stadium (reverzibilní lymfedém)** intermitentního otoku: je narušen poměr mezi resorpcí a transportem tkáňového moku s následnou stázou lymfy a hromaděním proteinů v intersticiu. **2. stadium (ireverzibilní lymfedém)**: u otoku je trvale narušen poměr mezi resorpcí a transportem tkáňového moku s následnou stázou lymfy a hromaděním proteinů v intersticiu. **3. stadium (elefantiaza)** je monostrozní lymfedém, jehož podkladem je chronická lymfatická insuficience, provázená deformující fibroticko-sklerotickou přestavbou kůže, podkoží a ostatních tkání postižené oblasti (1).

### Komplikace lymfedému

Ke komplikacím lymfedému patří časté akutní bakteriální infekce - nejčastěji erysipel,

**Obrázek 1.** Primární lymfedém dolních končetin (akcentace otoků na levé dolní končetině)**Obrázek 2.** Sekundární lymfedém (recidivující erysipel)**Obrázek 3.** Sekundární lymfedém pravé horní končetiny po ablacii prsu pro karcinom - disekce žil + radioterapie

**Obrázek 4.** Fibrolymfédem dekompenzovaný probíhajícím erysipélem



**Obrázek 5.** Sternimérovo znamení



interdigitální mykózy, dále jsou to parestezie, vertebrogenní obtíže, parézy skrze kompresi nervů při fibrotickém ztvrdnutí, kontraktury, které jsou při otocích po ablacii prsu viděny při postižení pletence pažního, je možný i zvrát v lymfangiosarkom, dále může dojít k recidivě základního onkologického onemocnění (5). Nelze opomíjet ani psychické problémy – úzkost, deprese, sexuální a partnerské problémy.

### Wyšetření

Ke stanovení diagnózy provádíme funkční radionuklidovou lymfografií (**lymfoangiostin-**

**tigrafie, LAS**), která umožňuje posouzení a vyhodnocení jak morfologie mízního řečiště v končetinách, tak i transportní funkce mízního oběhu sledováním transportu a kumulace radionuklidu v mízním řečišti ( $^{99m}Tc$ ) na vhodném makromolekulárním nosiči (Nanocol, Lymphoscint) (5). Z dalších doplňujících vyšetření je to vyšetření ultrazvukové, magnetická rezonance, počítačová tomografie, bio-impedance a další. Součástí vyšetření mohou být i **základní laboratorní odběry**. Při podezření na jinou etiologii otoku než lymfatickou (žilní choroby, lipedém, onemocnění ledvin, srdce, jater, hypalbuminémie, anémie, onemocnění onkologická, ortopedická, revmatologická a choroby štítné žlázy) provádíme dále **speciální klinická vyšetření**.

### Terapie

Léčba lymfédému vyžaduje denní, pravidelnou, dlouhodobou, někdy i celoživotní péči.

Léčba má komplexní charakter. Snahou je redukce otoku (může být částečná, ale i úplná) a zlepšení kvality života nemocného. Doporučuje se spolupráce s psychologem.

Vždy by měla být prováděna v centru specializované péče – **lymfocentru** (existuje spolupráce vyškoleného lékaře lymfologa s lymfoterapeutem + odpovídající přístrojové vybavení pracoviště). Terapie se opírá o základní terapeutické postupy označované jako komplexní **dekongestivní terapie (CDT)**.

Základní pilíře tvoří **manuální lymfodrenáž**, **přístrojová lymfodrenáž**, **kompresivní terapie** a **dekongestivní cvičení**.

Součástí léčby je dodržování **režimových opatření**, pravidelná **péče o kůži** a **farmakoterapie**, která má zabránit přechodu lymfédému do vyšších stadií a snížit riziko fibrotizace a sklerotizace měkkých tkání. Užívají se venofarmaka pro svou schopnost zvýšit lymfatickou drenáž a dále pro účinek venotonický a kapilároprotektivní (7). Dále jsou to perorálně podávané proteolytické enzymy. Nemocní často přicházejí s medikací diuretik při lymfédému, což je velká chyba, neboť přes přechodný efekt zvýšení diurézy dochází ke zvýšené koncentraci bílkovin v krvi, a tím se zvyšuje síla, která pak daleko více vody zadržuje v podkoží, a následně se zvyšuje i osmotické napětí v cévách. Tehdy mizí nebo se výrazně snižuje efekt dále podávaných diuretik a začne se zvětšovat otok končetiny (5). V některých případech insulíkových případech je nutná i **chirurgická intervence – výkony kauzální** (mikrochirurgické, které se snaží řešit poruchu lymfatické drenáže nahradou insuficientní části lymfatické, a **výkony symptomatické** (liposukce, debulking), které

řeší paliativně následky chronického lymfédému redukcí objemu postižených měkkých tkání (8). Terapie probíhá ve dvou fázích. **1. fáze – redukce otoku** trvá většinou 4–6 týdnů a je nutná každodenní léčba, **2. fáze – udržovací terapie**, kdy je nutné pravidelné domácí léčení a pravidelné kontroly u lymfologa. Léčba probíhá v ambulantních lymfocentrech a pro potřeby nemocných jsou vyčleněna speciální lůžka, většinou v rámci dermatologických pracovišť.

### Manuální lymfodrenáž

Cílem nebolestivé, pro nemocného příjemné, jemné hmatové techniky manuální lymfodrenáže je především podpora odtoku lymfy z tkání bez posilování přítoku krve. Zkušený lymfoterapeut provádí masáže malým tlakem kolem 30–40 mm Hg, tanguje kůži a podkoží. Základní hmaty jsou čtyři, většinou kruhové či spirálovité, maloplošné i velkoplošné s pomalou frekvencí. Nutná je dokonalá znalost anatomie lymfatického systému a respektování směru toku lymfy, aby směřovala ke sběrným uzlinám. V případě porušeného odtoku lymfy z určité lokality se snažíme odvést tekutinu z postižené oblasti do krajiny lymfédému nepostižené (9). Ošetření se vždy zahajuje základním ošetřením krku; následuje ošetření spánkových uzlin a dané lokality od centra k periférii.

### Přístrojová lymfodrenáž

Většinou navazuje na manuální lymfodrenáž, pouze ve zvláštních případech jí může i nahradit. Každé ošetření je nutně nejdříve zahájit ruční masáží krku a regionálních uzlin. Ošetření probíhá v nafukovacích návlecích (existují běžně na horní a dolní končetinu, zvláštním typem návleku jsou krátké pneumatické kalhoty „pempsky“), které jsou hadicemi propojeny s programovatelným přístrojem. Návleky tvoří několik se vzájemně překrývajících komor (3–16), které se postupně plní vzduchem a naráz se vyprazdňují, nejčastěji se používá tlak 30–40 mm Hg (10). V České republice se vyrábějí dva kvalitní typy přístrojů Pneuver a Lymfoven. Pro domácí léčení lze přístroj nemocným objednat po schválení žádostí revizním lékařem.

### Kontraindikace manuální a přístrojové lymfodrenáže

Kontraindikace dělíme na relativní a absolutní.

**K relativním kontraindikacím** patří: nekompenzovaná hypertenze, chronická bronchitida, srdeční selhávání při bronchiálním astmatu a další.

K **absolutním kontraindikacím** patří: dekompenzovaná nebo nestabilní ischemická choroba srdeční, včetně srdečního selhávání při asthma cardiale, srdeční arytmie – A-V blok, renální selhávání, nedoléčená nebo recidivující onkologická onemocnění, hypertyreóza, záněty žilního systému končetin, akutní bakteriální infekce (erysipel), záněty v mizním tentorku a hnisavé kožní rány (7).

### Lymfatický taping

K aktivaci lymfatického systému lze sáz použít páskování (lymfo-taping). Speciální pružné pásky se nalepují na pokožku v oblasti lymfatického řečiště. Zabráňují tvorbě otoků a uklidňují případnou bolest.

### Kompresivní terapie

Nedílnou součástí komplexní dekonjestivní terapie je zevní komprese. Stává se zevní bariérou proti šíření otoku, stimuluje lymfatickou drenáž, endogenní fibrinolýzu, zvyšuje žilní drenáž a má protizánětlivý účinek (11). Ke kompresi používáme jednoduchou nebo vícevrstevnou bandáž – dle charakteru otoku. Obinadla používáme **krátkotažná**, dbáme na správné přilo-

žení komprese; lze ji nosit až 24 hodin denně, nezapomínáme na bandáž prstů. Po redukci otoku většinou za 6–8 týdnů je možné nošení elastických punčoch či pažních návleků. Je možná i kombinace – během dne nosit elastické punčochy či pažní návlek a na noc přikládat krátkotažnou bandáž. Vzhledem k časté rozměrové asymetrii lze provést předpis návleku na míru po schválení žádosti revizním lékařem. Předpis lze uskutečnit jednou za 6 měsíců. V případě nálezů nerovnosti a prohlubní u lymfedému lze použít pěnových podložek (jiněji).

Z preventivního hlediska se snažíme o co nejrychlejší přiložení zevní komprese po operaci či působení jiné vyvolávající příčiny.

### Kontraindikace kompresivní terapie

**Relativní kontraindikací** je dekompenzovaná hypertenze, angiopatie a polyneuropatie, alergie na akcelerátory pryže (guma obinadel se dá nahradit 100% bavlněnými obinadly).

**Absolutní kontraindikací** je postižení tepenného systému, akutní erysipel v úvodu onemocnění, akutní mokvající kožní projevy, dále dekompenzovaná nebo nestabilní ischemická choroba srdeční (11).

### Dekongestivní cvičení

Speciální cvičení s bandáží je dalším pilířem CDT. Podporuje zvýšení lymfovenózního návratu intersticiální tekutiny. Cvičení se provádí denně, pomalu, tahem v plném rozsahu, každý cvik se opakuje 5–10krát. Mezi jednotlivými cviky je přestávka 1–2 minuty. Cvičit začíná nejdříve zdravá končetina, ke které se přidá nemocná s bandáží vícevrstevnou či s kompresivní punčochou nebo návlekiem. Vhodné je provádět cviky se správným dýcháním, které má podstatný vliv na pohyb lymfy. Doplněním dekonjestivního cvičení je chůze ve vodě, plavání, turistika, nordic walking, jízda na kole a jóga.

### Kdy poslat nemocného ke specialistovi?

1. pozitivní anamnéza
2. subjektivní obtíže
3. typický klinický obraz
4. nejasná etiologie otoku

### Na co nezapomenout?

1. léčba má být vždy vedena v centru specializované péče
2. dispenzarizace nemocného je trvalá

### Závěr

Včasná a správná diagnostika má rozhodující význam pro úspěšnou léčbu a pro další prognózu nemoci. Důležitou roli sehrává aktivní přístup nemocného v léčebném procesu a samozřejmě dobře fungující a na důvěře založená vzájemná spolupráce mezi lymfoterapeutem, lékařem a pacientem.

### Literatura

1. Džbka O, Navrátilová Z, Pavlovská E et al. Standard léčebného plánu. 1. autoritativní verze. Česká lymfologická společnost ČLS JEP 2006; 2: 8.
2. Čížák R. Anatomie 3. vyd. Praha: Grada, 1997: 120–182.
3. Lichstein K. Lymfodémia – Lymphedem. Hannover: Schlötenche GmbH, 2009: 13–18, 41–54.

4. Damsantová O. Sekundární lymfy. 2008; 17: 6–7.
5. Běstyně M, Běstyněová R. Místní otok – Lymfodém. Průta: Příběhové uč. 1997: 116, 118, 122, 183.
6. Benda K. Lymfodém – patofyziologie a diagnostika. Prakt. Fyziol., 2000; 9: 3–5.
7. Benda K. Komplexní léčba lymfodému – koncept, strategie a schéma. Lymfodém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáž a doplňující léčebná péče. Brno: MCO N2O, 2007: 15, 14, 40, 117.
8. Ward M. Chirurgické řešení chronického lymfodému. Lymfodém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáž a doplňující léčebná péče. Brno: MCO N2O, 2007: 121–126.
9. Hradilová H. Menšími lymfodémát – úvod k praktickým cvičením. Lymfodém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáž a doplňující léčebná péče. Brno: MCO N2O, 2007: 45–65.
10. Džbka O. Fyzikální léčba lymfodému přístroji – inermoterm pneumatická šerová a stabilizovaný lymfodém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáž a doplňující léčebná péče. Brno: MCO N2O, 2007: 45–71.

11. Navrátilová Z. Zevní komprese v léčbě lymfodému. Lymfodém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáž a doplňující léčebná péče. Brno: MCO N2O, 2007: 81–85.

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2011  
Článek přijat k publikaci: 5. 4. 2011

**MUDr. Dominika Diamantová**  
Dermatovenologické oddělení  
Saského nám. 5, 772 00 Olomouc  
dominkydiamantovajhemat.cz





## Kazuistiky

### Sekundární lymfedém a kožní metastázy karcinomu prsu

MUDr. Dominika Diamantová

Dermatovenerologické oddělení Vojenské nemocnice Olomouc

#### Souhrn

Diamantová D. Sekundární lymfedém a kožní metastázy karcinomu prsu. *Remedia* 2010; 20: 248–249.

Sekundární lymfedém horní končetiny je velice častou komplikací po ablaci prsu pro karcinom. Postihuje ženy i muže. V prsu převládá benigní typ sekundárního lymfedému. U onkologicky nemocných je však nutné vždy myslet i na maligní variantu sekundárního lymfedému či na možný výskyt kožních metastáz v lymfedému. Při vzniku rány akutní či chronické preferujeme v lokální léčbě moderní terapeutická krytí.

**Klíčová slova:** sekundární lymfedém – kožní metastázy – karcinom prsu.

#### Summary

Diamantová D. Secondary lymphedema and breast cancer skin metastases. *Remedia* 2010; 20: 248–249.

Upper extremity lymphedema secondary to breast cancer treatment is a common condition in breast cancer patients. It is reported in both males and females and is mostly benign. Nevertheless, in cancer patients, secondary malignant lymphedema or skin metastases need to be considered in the lymphedematous limb. When acute or chronic wounds occur, modern therapeutic bandages are preferred for topical treatment.

**Key words:** secondary lymphedema – skin metastases – breast cancer.

#### Úvod

Lymfedém je závažné chronické onemocnění lymfatického systému, které nejčastěji postihuje končetiny, ale může se manifestovat i v oblasti hlavy, krku, trupu nebo na genitálu. Nemocným působí fyzické, ale často i psychické trauma. Lymfedém je definován jako vysokoproteinový otok vzniklý nahromaděním vysokomolekulárních látek a volné tekutiny v intersticiu při dysfunkci lymfatického systému a neadekvátní proteolýze. Je výsledkem narušené lymfatické drenáže tkání při normální či narušené kapilární filtraci [1].

Podle etiologie rozdělujeme lymfedém na primární a sekundární. Lymfedém sekundární je častější. Otok se vyvíjí během měsíce až několika roků. Rozlišujeme benigní a maligní typ sekundárního lymfedému. Benigní typ je většinou postinfekční (viry, plísňe, nejčastěji bakterie – erysipel, často recidivující), pooperační, poradační, potraumatický, po popíchání hmyzem, arteficiální, parazitární (nejčastější příčina v rozvojových zemích). Maligní typ vzniká útlakem nebo invazí primárního nádoru nebo metastáz do mízního systému [2].

Ke komplikacím lymfedému patří i zvrst v lymfangiosarkom. Na končetině s lymfedémem může dojít i k výskvu kožních metastáz základního tumoru, které se posléze rozpadají v obtížně se hojící rány a vředy. V rámci maligní choroby dochází ke zpomalenému a často komplikovanému hojení. Nutná je léčba lokální i celková. V současnosti jednoznačně preferujeme moderní terapeutická krytí splňující požadavky na tzv. vlhké hojení ran.

Jeho základem se stala zjištění prof. G. Wintersa (Winte 1962), že udržování rány ve vlhkém stavu urychluje re-epitelizaci, a prof. Hutchinsona (Hutchinson et Lawrence 1991), že udržování rány ve vlhkém stavu nevyvolává výskyt infekce [3]. Moderní krytí působí na ránu komplexně.

#### Kazuistika

Pacientkou je žena, ročník 1948, která byla přijata na kožní oddělení Vojenské nemocnice Olomouc v červenci 2003 s diagnózou sekundární lymfedém pravé horní končetiny, postmastektomický po ablaci pravého prsu pro karcinom. Biopsie prokázala invazivní ductální karcinom T2N1M0 (stadium IIB). V únoru 1999 byla provedena ablace pravé mammy s exenterací pravé axily. Nemocná adjuvantně absolvovala chemoterapii, ošňem 6 cyklů. Dále byla v roce 2000 adjuvantně ozařena dávkou 60 Gy, na kterou navázala adjuvantní léčba tamoxifenem. Od února 2003 docházelo k postupnému rozvoji otoku pravé horní končetiny. Do nástupu k hospitalizaci byla pacientka v péči onkologa. Do vzniku onkologické choroby zcela zdravá, bez operací a bez úrazů. Po ukončení první hospitalizace, která proběhla bez komplikací, při provádění komplexní dekongestivní léčby lymfedému (základní pilíře tvoří manuální lymfodrenáž, přístrojová lymfodrenáž, kompresivní terapie a dekongestivní včetně farmakoterapie) došlo k ústupu otoku. Nemocná dále pokračovala v provádění přístrojové lymfodrenáže v domácím prostředí za pravidelných kontrol na naší ambulanci a na onkologii. V září 2004 se objeví v pr-



Obr. 1-3 Kožní metastázy karcinomu prsu.

vém nadklíčku paket uzlin, na pravém rameni došlo k výsevu tří zarudlých uzlíků v průměru 0,5 cm, byla provedena adjuvantní radioterapie a zahájena léčba trastuzumabem. Při radioterapii došlo ke vzniku zarudnutí s četnými erozemi v nadklíčku a na pravém rameni, které byly hodnoceny a v počátku též léčeny pouze onkologem jako postradiační dermatitida. Vzhledem ke špatnému hojení byla nemocná odeslána na naše pracoviště. Zde jsme provedli dvě probatorní excize z rozpadlého uzlíku na pravém rameni a z eroze v nadklíčku s histologickým závěrem: nález odpovídá intravaskulárním lymfatickým metastázám karcinomu. Nemocná sama při obtížích v září 2004 ukončila přístrojovou lymfodrenáž. Končetina začala postupně znovu otékat. Na onkologii byla opětovně zahájena chemoterapie, po jejímž ukončení došlo k odhojení metastáz i kůže. Lymfedém ustoupil. V květnu 2006 vznikly nově zarudlé uzlíky asi 1 cm v průměru na břiše, opětovně byla provedena probatorní excize s histologickým závěrem: v subepiteliálních tenkostěnných cévách jsou ložiska adenokarcinomu, jehož morfolgie připouští původ v karcinomu mammy, ale nevylučuje ani jiný primární původ metastatického nádoru. Byla zahájena léčba trastuzumabem a radioterapie. Postupně začala docházet k nárůstu otoku pravé horní končetiny. Na končetině se objevily nové výsevy zarudlých uzlů, následovala proto další probatorní excize s histologickým závěrem: nález odpovídá kožním metastázám karcinomu prsu. Vzhledem k postupné progresi stavu (otok pravé horní končetiny, pravé poloviny trupu, nález četných plochých nížových, červených a fialových erozí nepravdělné velikosti a tvaru, nález uzlů červenořísavé barvy nepravdělné velikosti a tvaru) byla na onkologickém pracovišti pacientka zařazena do klinické studie s lapatinibem. Progrese stavu si vyžádala odesláni k další hospitalizaci na naše pracoviště, od 2. 3. 2007, z důvodů ošetřování velkých ranných ploch na pravé polovině trupu a pravé horní končetině. Během hospitalizace byla používána moderní terapeutická krytí splňující požadavky na tzv. vlhké

hojení ran. Rodina nemocné se naučila provádět převazy, naše pacientka dále pokračovala v ambulantní léčbě od dubna 2007. Během následujících 5 měsíců docházelo postupně ke vzniku tumorů na celém hrudníku, na zádech a na pravé horní končetině, všechny lokality se vyznačovaly otokem s nálezy zarudlých nádorů nepravdělné velikosti a tvaru, s hojnou sekrecí, krvácením a místy s rozpadem (obr. 1-3). Na onkologii byla zahájena další adjuvantní radioterapie v kombinaci s cisplatinou. Nemocná docházela do konce srpna 2007 na pravidelné převazy. V září 2007 zemřela v domácím prostředí.

#### Závěr

Po ablaci prsu pro karcinom často vzniká sekundární lymfedém. Komplikací lymfedému může být i zvrát v lymfangiosarkom, jenž vzniká při chronickém elephantiasickém hromadění lymfy. Tento angiosarkom se vyvíjí na podkladě postoperačního chronického lymfedému na horní končetině, obvykle 5-20 let po mastektomii. U žen, které přežívají déle než 5 let po ablaci prsu, se udává frekvence výskytu 0,45 %. Klinicky jsou typické hemoragické makulopapulózní projevy, jež se mění v ulcerující uzly. Prognóza je vážná. Metastázy se šíří krevní a lymfatickou cestou. Z terapeutických modalit přichází v úvahu včasná amputace, chemoterapie nebo ozařování. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišení od kožních metastáz karcinomu prsu.

#### Literatura

- [1] Eliška O, Benda K, Houdová H, et al. Lymfedém, standard léčebného plánu České lymfologické společnosti ČLS JEP. Čes-slov Derm 2009; 84: 194-198.
- [2] Diamantová D. Lymfedém. Čes-slov Derm 2009; 84: 126-131.
- [3] Strýja J. Repetitorium hojení ran. 1. vyd. Semily: GEUM, 2008, 200 s.
- [4] Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H. Dermatologie a venerologie. Martin: Osveta, 2001, 1264 s.

---

## Tumor ve vředu

/ Dominika Diamantová

Kožní oddělení, Vojenská nemocnice, Olomouc

### Popis případu

Pacientkou je žena, ročník 1940, která byla přijata na kožní oddělení Vojenské nemocnice Olomouc dne 8. 10. 2007 s diagnózou *ulcus cruris l. sin.* venózní etiologie (obr. 1). Do nástupu k hospitalizaci byla v péči praktického lékaře.

Anamnesticky otec nemocné zemřel na infarkt myokardu, matka na centrální mozkovou příhodu. Pacientka se léčí pro ischemickou chorobu srdeční s fibrilací síní, dále sledována pro diabetes mellitus 2. typu, kompenzovaný dietou a perorálními antidiabetiky, též léčena pro chronickou pankreatitidu. Alergii neudává. Pravidelně užívá pancreatin (Pancreolan forte), digoxin (Digoxin), isosorbid (Iso-mack retard), molsidomin (Corvaton), tramadol (Tramal), warfarin (Warfarin), tolbutamid (Dirastan). Nemocná prodělala 2 porody, potraty neměla, menopauza nastala v 50 letech, poslední prohlídka před 10 roky. Nyní je v důchodu, nekouří, alkohol a kávu požívá příležitostně. Při vstupním vyšetření udává průjmovitou stolicí 3–4krát denně, bez příměsí krve, močení bez obtíží, ale má špatnou chuť k jídlu, během 2 měsíců zaznamenala váhový úbytek 20 kilogramů. Zrak a sluch má přiměřený věku.

Praktický lékař odeslal k vyšetření do naší ambulance 67letou ženu, u které rok neúspěšně léčil defekt na levém bérce magistraliter mastí se stříbrem. Při vstupním převazu bylo nápadné značné krvácení z defektu, provázené bolestivostí.

Status localis při přijetí odhalil defekt v oblasti střední a distální třetiny levého bérce, nepravidelného tvaru, velikosti 10 x 8 centimetrů, se spodinou žluto-bíle povleklou a vyplněnou narůstající hypergranulační tkání, která přerůstá místy přes nepravidelné přisedlé okraje defektu. Okolí je oteklé, zarudlé a hyperpigmentované. Pohmatová a spontánní bolestivost bez úlevových manévřů, cítí beze změn. Pulzace na arteria dorsalis pedis hmatná.

V laboratorních a pomocných vyšetřeních byly zvýšené hodnoty sedimentace erytrocytů 53/82, kyseliny močové 419 (norma do 360), urey 19,1 (norma do 6,7), kreatininu 165 (norma do 96), D-dimeru 1685 (norma do 1000), glykemie 6,9 (norma do 6,1); v krevním obraze: erytrocyty 3,5 (norma od 4), hemoglobin 105 (norma od 120), hematokrit 0,33 (norma od 0,36), hemokoagulační vyšetření: INR 2,26 (norma do 1,2), ostatní hodnoty v normě. Stěr z defektu prokázal přítomnost *Enterobacter sp.*, *Streptococcus pyogenes*. Rentgenologické vyšetření srdce a plic bylo se závěrem: aortální tvar srdce, dolní polovina pravého hilu má šířku 23 mm, neostře obrysy, laterokaudálně nelze vyloučit splývavé zastínění,

kteří může svědčit pro bronchopneumonii, nelze vyloučit ani embolizaci. Perfuze scintigrafie plic uzavírá nález jako kompatibilní s diagnózou embolizace do arteria pulmonalis. Sonografické vyšetření břicha prokázalo zvětšená játra, v celém rozsahu hypoechogenní bez ložiskových změn, což odpovídá nejspíše městnání bez známek metastázy. Slezina hraniční velikosti, bez ložiskových změn. Nelze prokázat zvětšení mízních uzlin. První histologické vyšetření bylo se závěrem suspektní angiosarkom. („Kožní excize, kde pod epidermis jsou vazivové struktury tvořící souvislý pás v hloubce sahající až do tukové tkáně. V horním koriu jsou přítomny anastomozující hemangiomatózní struktury vyplněné krví, hlouběji pak četná cévná, a především kapilární lumina, místy s atypickými endoteliemi. Hnízda těchto buněčných struktur jsou obklopena vyzrálým vazivem s četnými štěrbinami. Dále jsou zde makrofágy a železitý pigment. Přítomnost zánětlivé infiltrace je poměrně malá. Spodina klinicky uváděné ulcerace nepřítomná.“) Imunohistologické vyšetření prokázalo vimentin pozitivní ve vazivu, CD-31 ukazuje endoteliální elementy. Histologický obraz je neobvyklý. Materiál pochází z okraje ulcerace, takže výrazná kapilarizace by byla normální. Zde jsou však anastomozující krevní kapiláry místy s atypickými endoteliemi (obr. 4). Rovněž klinický obraz ukazuje na maligní tumor. V diferenciálnědiagnostické rozvaze bychom uvažovali na maligní nádor vazoforní tkáně typu dobře diferencovaného angiosarkomu. O maligní melanom se nejedná. Doporučujeme excizi z jiného místa. Druhé histologické vyšetření z probatorní excize z distálního okraje defektu prokázalo vazoforní novotvar, povrchově exulcerovaný, který infiltruje korium v celém rozsahu. Novotvar je tvořen primitivními vaskulárními strukturami, místy vzhledu proliferujících kapilár, místy vytvářející i kavernózní prostory s pseudopapilárními protruzemi. Endoteliální elementy vykazují značné celulární a jaderné atypie (obr. 2, 3). Imunohistochemicky exprimují endoteliální elementy zejména CD-31, fokálně CD-34 a poměrně intenzivně též F VIII. Jedná se o angiosarkom.

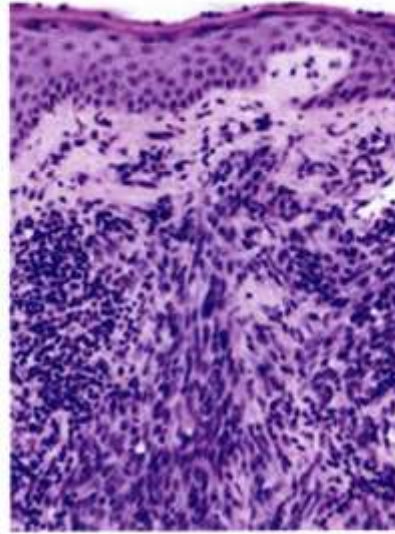
### Shrnutí průběhu

Na počátku tedy byla pacientka odeslána praktickým lékařem ke konziliárnímu vyšetření pro rok se nehojící defekt v oblasti levého bérce (obr. 1). Při ambulantním vyšetření doporučena hospitalizace s provedením probatorní excize z oblasti defektu. Ta byla provedena v chirurgické ambulanci ze středu rány, přiloženo krytí Inadine (antiseptický nepřilnavý obvaz s polyvinylpyrolidonem jodem) a doporučena kontrola v kožní ambulanci za týden, kdy plánován nástup k hospitalizaci. K tomu ale v termínu nedošlo, neboť mezitím pacientka byla přijata na interní oddělení pro suspektní bronchopneumonii. Scintigrafickým vyšetřením se potvrdila embolizace do arteria pulmonalis. Nemocná byla zaléčena nízkomolekulárním heparinem s následnou warfarinizací. V té době přišel výsledek probatorní excize z defektu, kdy bylo vysloveno podezření na suspektní angiosarkom s doporučením nové probatorní excize, která již byla provedena na kož-





Obr. 1 Angiosarkom

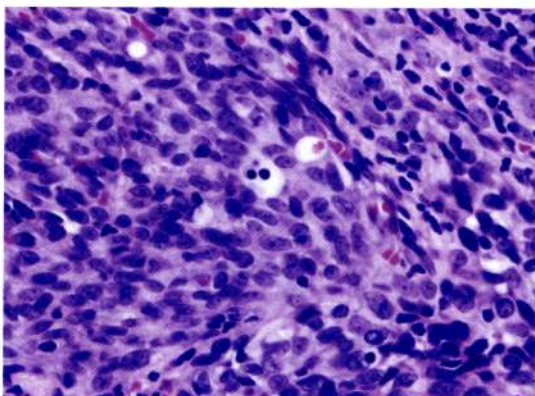
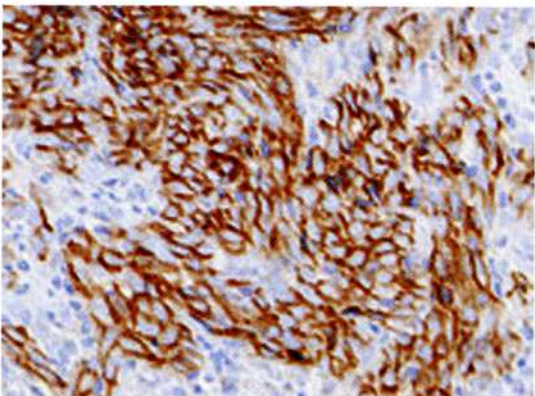


Obr. 2 Histologický obraz

ním oddělení z distálního okraje defektu po překlada z interny po stabilizaci celkového stavu. Výsledek druhé probatorní excize již potvrzuje diagnózu angiosarkomu. Místní léčba po lavážích Dermacynem (oxidovaná voda, chlornan sodný, peroxid vodíku, ozon, oxid chloričitý, chlorid sodný, uhličitan sodný) vedla k vyčištění spodiny. V rámci léčby embolizace na interním oddělení byla současně přeléčena i infekce z rány. Při onkologickém vyšetření byla doporučena paliativní hemostyptická radioterapie ve dvou frakcích. Radikální radioterapie nebyla doporučena vzhledem k rozsahu léze. Pro opětovné zhoršení celkového stavu byla nemocná zase přeložena na interní oddělení a po týdnu byla propuštěna do domácího léčení. Pacientka se již na kontroly stavu nedostavila ani po opakovaných výzvách. Čtyři měsíce od prvního vyšetření na našem pracovišti zemřela na selhání srdce.

### Diskuse

Při léčbě chronických defektů, které nereagují adekvátně na komplexní léčbu, je nutné vždy myslet i na možnost přítomnosti tumoru v ráně. Často nás může upoutat i bizarní obraz defektu, který se mnohdy vyznačuje pomalým růstem. Diagnostika a následná terapie se opírá především o výsledky histologického či dalšího navazujícího vyšetření. U naší nemocné stav navíc doprovázel výrazný váhový úbytek 20 kilogramů za 2 měsíce. V defektech se můžeme setkat s prekancerózou (papillomatosis cutis carcinoides) nebo s maligními nádory (bazaliom, spinocelulární karcinom, melanom či námi diagnostikovaný angiosarkom).

**Obr. 3** Histologický obraz – detail**Obr. 4** Imunohistologický obraz

### Závěr

Angiosarkom se definuje jako maligní multifokulární proliferace kapilár a perivaskulárních pojivových buněk kůže vnitřních orgánů. Začíná většinou na periférii s centripetálním šířením. Většinou symetricky postihuje bérce a ruce, kde se objevují otoky, modročervené až modrofialové makuly, které se postupně mění v infiltrované plaky, tuhé a bolestivé uzly, neforemné ulcerace s postupným šířením na tělo a vnitřní orgány včetně sliznic. Terapeuticky se doporučují excize, plastiky, radioterapie, polychemoterapie. K atypickým obrazům řadíme asymetrickou lokalizaci nebo primární postižení vnitřního orgánu. Klinicky se můžeme setkat s angiosarkomem hlavy, obličeje nebo při lymfedému.

### **Literatura**

1. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.: Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin 2001, s. 1264.
2. Garde, C., Dummer, R., Kaufmann, R., Tilgen, W.: Dermatologische onkologie. Springer, s. 564-570.
3. Rook, A., Wilkinson, D., Ebling, F.: Textbook of Dermatology. London, 1979, s. 2224.

### **Kontaktní adresa:**

MUDr. Dominika Diamantová  
Kožní oddělení, Vojenská nemocnice  
Sušilovo náměstí 5  
771 11 Olomouc

**Adalimumab treatment for hidradenitis suppurativa associated with Crohn's disease**

Dominika Diamantová<sup>1</sup>, Iva Tatarková<sup>2</sup>, Petra Cetkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatovenereology, Military Hospital, Olomouc, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Dermatovenereology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic

**Corresponding author:**

Dominika Diamantová, MD

Department of Dermatovenereology

Military Hospital

Sušilovo nám. 7

772 00 Olomouc

Czech Republic

[dominikadiamantova@seznam.cz](mailto:dominikadiamantova@seznam.cz)

**Financial disclosures, conflicts of interest:** None reported

**Short running head:** A case report

**SUMMARY:** Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, inflammatory disease characterized by recurring abscesses, nodules and fistulas predominantly in the groin and axillae. The association between HS and Crohn’s disease (CD) has previously been published. We report a case of a patient with CD associated HS refractory to multiple local and systemic agents. Finally, a complete resolution of both diseases was achieved after treatment with adalimumab. Our case report supports the co-occurrence of both diseases and suggests that adalimumab approved for CD might be as well a safe and effective therapeutic option in the treatment of HS.

**KEYWORDS:** Crohn’s disease, hidradenitis suppurativa, adalimumab

## **INTRODUCTION**

Crohn's disease (CD) is a sporadic inflammatory disorder of unknown etiology that primarily affects gastrointestinal tract and often results in discontinuous transmural inflammation.

Extraintestinal manifestations are observed in 20-40 %. Dermatological complications include pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, psoriasis, necrotizing cutaneous vasculitis or epidermolysis bullosa acquisita (1, 2).

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, inflammatory disease of unknown pathogenesis characterized by recurring painful abscesses, nodules and fistulas occurring most frequently in the genitofemoral areas and armpits.

The association between HS and CD has been reported, nevertheless the combined prevalence of both diseases is currently unknown (3). The diagnosis of CD generally precedes that of HS by the average of 3.5 years (4-6).

Adalimumab is a fully human monoclonal antibody targeted to tumor necrosis  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) that is approved for the treatment of moderate to severe psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, juvenile idiopathic arthritis and CD. Recently, several case reports and a placebo-controlled study have indicated that adalimumab might as well induce resolution in HS (7).

## **CASE REPORT**

A 50-year-old female nonsmoker with body mass index 26 first presented to our department in July 1989 with enlarging ulcers on both shins diagnosed to be pyoderma gangrenosum. She reported a 6-month history of CD treated since the onset due to severe diarrhoic episodes with high-dose corticosteroids and sulfasalazine. Her family history was of no importance.

Physical examination revealed necrotic ulcerations on both shins with characteristic violaceous undermined border. In addition to oral prednisone for her CD, cyclosporine and consequently azathioprine was administered with a complete resolution of both ulcers in April 1990.

In 1993, the patient developed inflammatory lesions bilaterally in the genitofemoral region with a good temporary response to prednisone, azathioprine, systemic antibiotics and various types of topical antiseptics.

In December 2010, the disease progressed rapidly with development of painful fistulas, some of which were spontaneously discharging pus, and abscesses mainly in the left groin (Fig.1). The patient was clinically diagnosed with HS, Hurley stage II and an incision of abscesses had to be performed. The recurrence of inguinal lesions was accompanied by the flare of CD with multiple episodes of diarrhea. In addition, the continuous long-term regimen of prednisone and azathioprine led to the weight gain of 12 kg and elevated laboratory levels of triglycerides and cholesterol.

Clinical exacerbation resulted into depressive disorder in the patient, thus immunosuppressive treatment was gradually reduced and the patient was included in the adalimumab protocol. In April 2011, adalimumab at an initial loading dose of 80 mg followed by 40 mg every other

week was started, along with oral prednisone 15 mg and azathioprine 25 mg daily. Over the next month prednisone and azathioprine were tapered and eventually discontinued. After five weeks of treatment, the groin lesions were almost healed, the pain had improved substantially and remission of CD was achieved. Adalimumab was well tolerated with no adverse effects. Eight weeks after adalimumab initiation, the fistulas closed completely with remaining scarring in the genitofemoral area. To this date, the patient has experienced recurrence of neither CD nor HS (Fig.2) and she is back to her pre-treatment weight.

## **DISCUSSION**

HS is a recurrent inflammatory disease of the apocrine glands that can involve axillae, groin, submammary folds, perianal region and genitalia. It is characterized by deep painful nodules, abscesses and draining fistulas that heal with scarring. HS usually develops in young adults and is more frequent in women than man. The etiology is unclear at present, but smoking, obesity and familial predisposition are considered contributing factors. Current therapy consists of topic or systemic antibiotics, retinoids and other immunosuppressive agents with only temporary or limited effect (4, 6). For advanced stages of the disease ablative surgery is essential (8).

Multiple case reports have been published showing promising responses of HS to off-label treatment with tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (6). Recently, a placebo-controlled trial with adalimumab showed statistically significant improvements of skin lesions and pain in HS (7). CD might have various dermatological manifestations including pyoderma gangrenosum in most cases (1,2). Increasing number of articles report the co-occurrence of CD and HS and assume as well the association of both diseases (3,9).

Interestingly, our patient developed two significant extraintestinal cutaneous complications. Pyoderma gangrenosum occurred shortly after the onset of CD and healed completely with conservative immunosuppressive treatment. Inflammatory lesions in the groins, appearing several years later, were at first thought to be pyoderma gangrenosum likewise. However, further development of fistulas and abscesses with purulent draining was consistent with the diagnosis of HS.

The patient was treated with 40 mg adalimumab every other week with successful results, though clinical response rates in HS seem to be higher among those who received adalimumab weekly (7). To date, adalimumab is the only treatment that has been able to control both our patient's CD and HS. Furthermore, it was well tolerated and led to the improvement of her depression and quality of life.

HS is a disabling, difficult-to-manage disease severely reducing the patient's quality of life.

We suggest that TNF  $\alpha$  inhibitors might represent a new therapeutic option for patients suffering from severe HS and moreover, in concomitant CD could kill two birds with one stone. Further studies are needed to better elucidate the efficacy of these drugs for the treatment of HS and to understand the association between CD and HS.

## **CONCLUSION**

This case report supports the likelihood of association between CD and HS and demonstrates the potential efficacy of adalimumab in the treatment and induction of long-term remission in both diseases.



## References

1. Andrisani G, Guidi L, Papa A, Armuzzi A. Anti-TNF therapy in the management of extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. *Er Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(7): 890-901.
2. Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs* 2012; 72(18): 2333-49.
3. Van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2010; 162: 195-7.
4. Mühlstädt M, Bechara FG, Kunte C. Acne inversa (hidradenitis suppurativa): From diagnosis to therapy. *Hautarzt* 2013; 64(1): 55-62.
5. Martínez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis Suppurativa and Crohn's Disease: Response to Treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(4): 323-6.
6. Shuja F, Chan CS, Rosen T. Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: An evidence-based review. *Dermatol Clin* 2010; 28: 511-24.
7. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Ann Intern Med* 2012; 157: 846-55.
8. Bilali S, Todi V, Lila A, Bilali V, Habibaj J. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa in the gluteal and perianal regions. *Acta Chir Iuggosl* 2012; 59(2): 91-5.
9. Yazdanyar S, Miller IM, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: Two cases that support an association. *Acta Dermatoven APA* 2010; 19: 23-5.

**Figures**

Fig.1 Genitofemoral region with draining fistulas and abscesses before treatment.



Fig.2 Genitofemoral area with closed fistulas and no drainage after 8 weeks of treatment

