

NÁHLÉ PŘÍHODY V DĚTSKÉ ONKOLOGII

MUDr. Danica Bronišová, MUDr. Petra Strbačková, MUDr. Zdeněk Pavelka, MUDr. Karel Zitterbart, Ph.D., MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



Obsah kapitoly:

1. Hyperleukocytosa
 - 1.1. Granulocyty
 - 1.2. Agranulocyty
 - 1.3. Kazuistiky
2. Metabolické komplikace,
3. Syndrom horního mediastina a syndrom horní duté žíly,
4. Neurologické náhlé příhody
 - 4.1. Syndrom intrakraniální hypertenze
 - 4.2. Syndrom míšní komprese u dětí s nádorovým onemocněním
5. Břišní náhlé příhody
 - 5.1. Etiologie a patofyziologie
 - 5.2. Diagnostika a vyšetření dítěte s břišními symptomy
 - 5.3. Nejčastější akutní břišní příhody v dětské onkologii
 - 5.3.1. Ileus
 - 5.3.2. Nekrotizující enterokolitida
 - 5.3.3. Akutní pankreatitida
 - 5.3.4. Veno-okluzivní nemoc jater
 - 5.3.5. Akutní krvácení ze zažívacího traktu
 - 5.3.6. Proktokolitida, perirektální absces

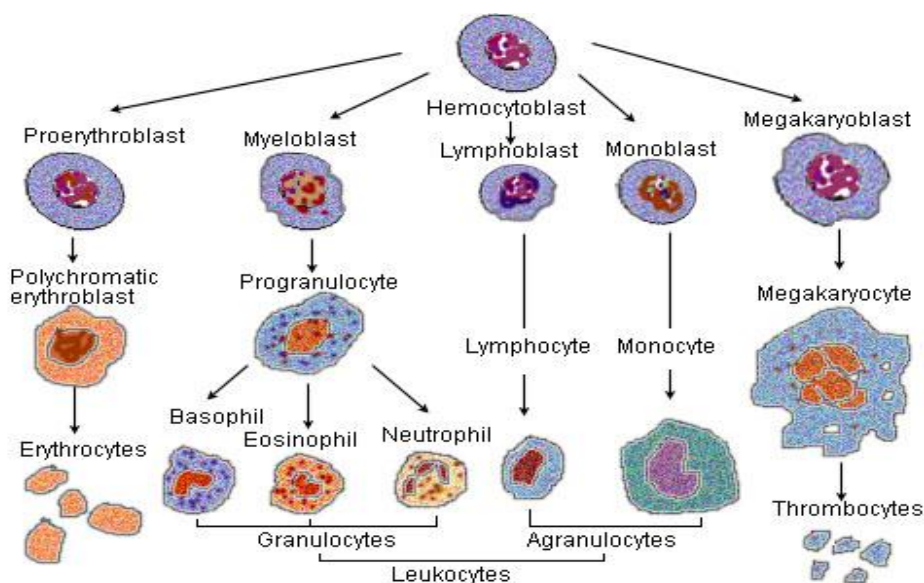
1. HYPERLEUKOCYTOSA

Úvod

Leukocyty (bílé krvinky) jsou buňky krve, které obsahují jádro, nemají stálý tvar, mohou se množit, žijí několik hodin až dní. Paměťové buňky nám slouží po celý život. Obecnou vlastností leukocytů je schopnost vystupovat z krevního řečiště přes cévní stěnu do tkání, kde se uplatňují. Tato schopnost se označuje jako diapedéza. Dále mají bílé krvinky schopnost fagocytózy (pohlcování cizorodých částic a bakterií) a měňavkovitého pohybu. Počet leukocytů kolísá. Ráno na lačno je nižší než po najezení, při některých virových onemocněních klesá, při zánětlivých bakteriálních onemocněních naopak stoupá.

Bílé krvinky zajišťují obranyschopnost organismu. Podílí se jak na nespecifické (neutrofilní, eozinofilní a bazofilní granulocyty, monocyty, speciální lymfocyty-NK buňky) tak na specifické (T- a B-lymfocyty) imunitě. Nespecifická imunita je vrozená a její mechanismy mohou být v případě infekce použity okamžitě. Zajištěna je především fagocytózou některých bílých krvinek. Specifická imunita nastupuje později než imunita nespecifická. Buňky specifické imunity specificky rozeznávají antigeny, které nejsou tělu vlastní. Rychlost a efektivnost specifické imunity je závislá na tom, pokolikáté se imunitní systém s konkrétním antigenem setkává.

Všechny buňky bílé řady vznikají v kostní dřeni diferenciací (postupným vývojem a specializací) ze společné mateřské tzv. kmenové buňky.



Obr. č. 1: Kmenové buňky

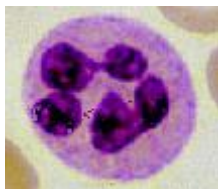
Leukocyty dělíme podle tvaru jader, barvitelnosti granul (zrníček) v cytoplazmě a velikosti na granulocyty a agranulocyty.

1.1. GRANULOCYTY

Obsahují v cytoplazmě granula, která se barví neutrálními, kyselými (eozin) nebo zásaditými (bazickými) histologickými barvivy mají laločnatá nebo podkovovitá jádra rozlišujeme tři druhy:

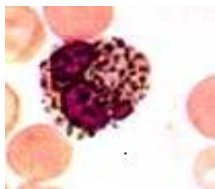
a. neutrofilní (50–70%) :

nebarví se kyselými ani zásaditými barvivy, mohou měnit tvar a prostupovat stěnou cév do místa infekce, mají schopnost fagocytózy, uplatňují se především v boji proti virům, bakteriím a prvokům



b. eosinofilní (1-9%) :

kyselými barvivy se barví červeně, mají schopnost fagocytózy, jejich počet stoupá při alergických a parazitárních onemocněních



Obr. 3: granulocyty eosinofilní

c. bazofilní (0,5%) :

barví se zásaditými barvivy modře až modrofialově, produkují látky s vazodilatačními a antikoagulačními účinky (heparin a histamin)



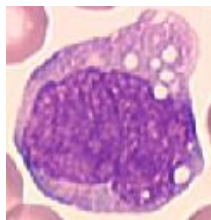
Obr. : granulocyty bazofilní

1.2. AGRANULOCYTY

neobsahují barvitelná zrna a mají celistvé jádro, dělí se na:

a) monocyty (2-8%) :

největší leukocyty s ledvinovým jádrem, v krvi cirkulují jako nezralé buňky, po průniku do tkání dozrávají, v makrofágy a fagocytují patogeny, jsou součástí retikuloendotelového systému



Obr. 5 agranulocyty, monocyty

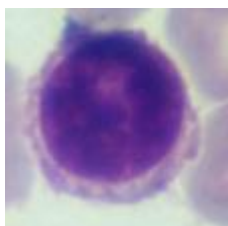
b) lymfocyty (20-40%) :

T-lymfocyty :

- ♦ vznikají v kostní dřeni a dozrávají v thymu (brzlíku)
- ♦ mají velmi dlouhou životnost
- ♦ pomáhají B-lymfocytům při tvorbě protilátek (pomocné T_h-lymfo)
- ♦ mají regulační funkci a tlumí obranné reakce
- ♦ jsou schopny zabíjet nádorové buňky a buňky infikované virem navozením
- ♦ apoptózy – buněčné smrti - (cytotoxické T_c-lymfo)

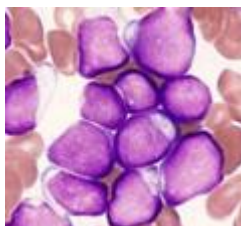
B-lymfocyty :

- ♦ dozrávají v kostní dřeni
- ♦ po aktivaci cizorodou látkou (např. bakterií, virem) se množí a mění se na plazmatické buňky, které tvoří a uvolňují protilátky – imunoglobuliny
- ♦ z některých plazmatických buněk se vytvoří paměťové buňky, které urychlují protilátkovou imunitní odpověď při příštím setkání se stejným antigenem

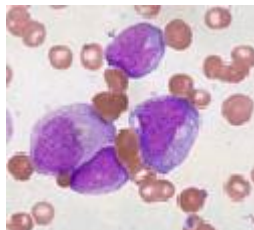


Obr. 6 B-lymfocyty

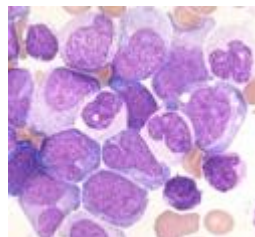
V případě selhání kontrolních mechanismů organismu může dojít k nekontrolovanému růstu a množení určité linie bílých krvinek (tzv. blastů), která nahradí normální krevetvorbu. Vzniká leukémie. (obr. 7 – blasty u ALL, obr. 8 – blasty u AML, obr. 9 – blasty u CML)



Obr. 7: blasty u ALL



Obr. 8: blasty u AML



Obr. 9: blasty u CML

Definice

Hyperleukocytosa je definována jako vzestup celkového počtu leukocytů v periferním krevním obraze nad 100 000/ml.

Hyperleukocytosa se vyskytuje v 9-13% u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), v 5-20% u dětí s akutní non-lymfoblastickou leukémií (ANLL) a u dětí se vzácnou diagnózou chronické myeloidní leukémie (CML). Je spojena s 23% úmrtností u ANLL a s 5% úmrtností u ALL. Riziko úmrtí významně vzrůstá u dětí se vstupním počtem leukocytů nad 300 000/ml.

Klinické příznaky hyperleukocytosy

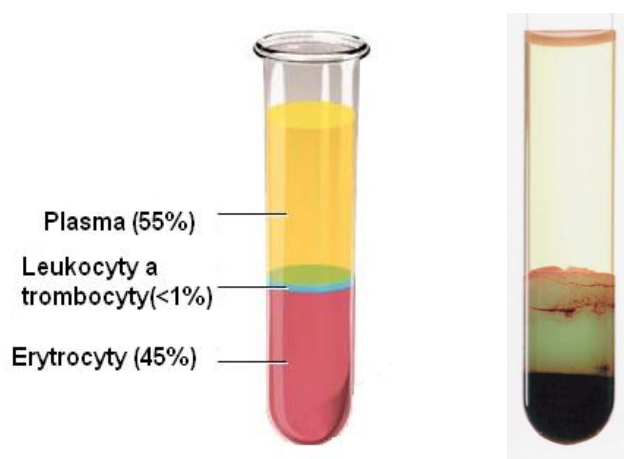
Klinické příznaky jsou způsobeny především vzestupem viskozity („hustoty“) krve (tzv. hyperviskózní syndrom), kdy dochází k agregaci leukemických buněk v mikrocirkulaci a ke stázi blastů hlavně v plicním řečišti (tzv. leukostáza). To má za následek zhoršené okysličování krve (symptomatická hypoxie se vyskytuje až u 50% dětí s CML). Dále může docházet ke krvácení, zvláště do centrální nervové soustavy (CNS), plic, perikardu (osrdečníku) a gastrointestinálního traktu (GIT). Další klinické příznaky mohou být způsobeny metabolickými komplikacemi při rozpadu velkého počtu blastů (tzv. tumor lysis syndrom). Tento problém není náplní této kapitoly (viz Metabolické komplikace).

Příznaky:

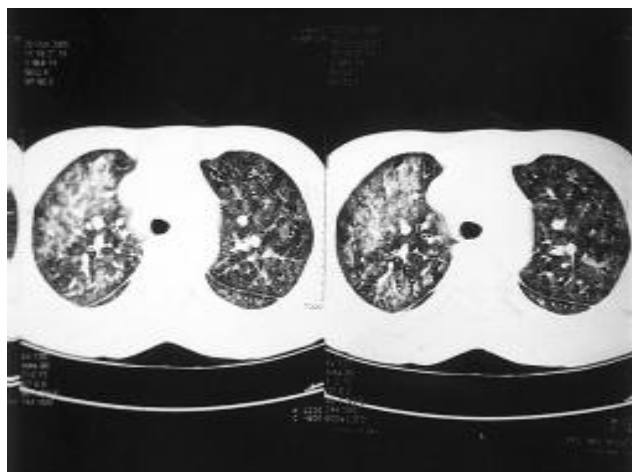
- ♦ CNS – bolesti hlavy, závratě, zmatenost, epileptické záchvaty, spavost až kóma
- ♦ Oči – rozmazané nebo dvojité vidění
- ♦ Plíce – tachypnoe, dyspnoe, hypoxie – až plicní selhání
- ♦ GIT – krvácení – meléna, enterorhagie, hemateméza
- ♦ Srdce – při krvácení do osrdečníku – srdeční selhání
- ♦ Kůže a sliznice – krvácivé projevy (petechie, hematomy, sufuze), cyanóza
- ♦ Genitourinární trakt oligurie až anurie, priapismus u chlapců (dlouhotrvající, bolestivá a spontánně neustupující erekce; topořivá tělesa nejsou prokrvována, proto při erekci delší než 4 hodiny může dojít k poškození struktury penisu)

Vyšetření

- ♦ Periferní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu a nátěru na sklo - počet leukocytů a blastů
- ♦ Biochemické vyšetření – vyloučení tumor lysis syndromu
- ♦ Aspirace kostní dřeně – počet a typ blastů
- ♦ RTG a CT plic – plicní infiltráty, edém a krvácení (obr. 11)
- ♦ MR a CT mozku – krvácení, leukemické infiltráty
- ♦ Oční vyšetření – edém papily, retinální krvácení, leukemické plakety
- ♦ Kardiologie



Obr. 10: 1. zkumavka: při normálním krevním obraze
2. zkumavka: při hyperleukocytose



Obr. 11: CT plic – plicní infiltráty při leukostáze

Terapie

zaměřena na snížení počtu leukocytů, prevenci a léčbu tumor lysis syndromu

- ♦ Hydratace, alkalizace, allopurinol (Milurit), balance tekutin, sledování pH moče, udržení dostatečné diurézy (Manitol, Furosemid)
- ♦ Chemoterapie dle příslušných protokolů
- ♦ Leukaferéza :
 - ≈ odstranění leukocytů od plazmy a ostatních krevních elementů (2 obr. 12,13)
 - ≈ většinou u dětí s leukocyty nad 300 000/ml nebo u dětí s klinickými
 - ≈ příznaky leukostázy a hyperviskózního syndromu
- ♦ Radioterapie mozku
 - ≈ u symptomatických pacientů
 - ≈ snižuje riziko krvácení do CNS
 - ≈ kontroverzní názory
- ♦ Transfúze plné krve – hemoglobin udržovat v rozmezí 80-100 g/l
- ♦ Transfúze trombocytárního koncentrátu – destičky udržovat nad 20 tis./ml
- ♦ riziko krvácení



Obr. 12: Odseparované leukocyty leukaferézou



Obr. 13: Přístroj na leukaferézu

Shrnutí

Hyperleukocytosa je život ohrožující stav u dětí v rámci ALL, AML nebo vzácné CML. Vysoký počet leukocytů způsobuje zvýšení viskozity krve (tzv. hyperviskózní syndrom), stázu leukocytů v mikrocirkulaci (hlavně plíce) a z toho plynoucí příznaky. Je vysoké riziko krvácení (CNS, plíce, GIT). V tomto akutním stavu je nutno ihned zahájit podpůrnou (prevence tumor lysis syndromu) a cytoreduktivní (snížení počtu leukocytů) terapii (chemoterapie, leukaferéza).

1.3. KAZUISTIKA

6-ti letý chlapec, v rodinné anamnéze malignity ze strany obou rodičů. Dítě z 1. gravidity, SC pro neprospívání plodu, zkalená plodová voda, 2550g/48cm, Apgar skóre 1-4-8. Nebyl intubován, pouze v inkubátoru. Poté poporodní adaptace dobrá, psychomotorický vývoj v normě, více nemocný nebýval. Navštěvoval mateřskou školu. Žije v neúplné rodině (rodiče rozvedeni).

Od počátku září 2007 zvýšeně unavený, spí i přes den. Od poloviny září febrilní. Pro stávající potíže navštívili PLDD, který při vyšetření zjišťuje splenomegalii a odesílá chlapce do spádové nemocnice k došetření. Tam v krevním obraze 220 tis. leukocytů/ml, koagulační rozlada. S tímto nálezem byl chlapec odeslán na naši kliniku s podezřením na hemoblastosu.

Při přijetí byl chlapec plně při vědomí, orientovaný, bledý, unavený, přiměřené výživy, dobře hydratovaný, měl krvácivé projevy v oblasti pravého lokte. Kardiopulmonálně byl kompenzovaný. Dále byla u něj zjištěna krční lymfadenopatie. Břicho měl měkké, prohmatné, slezina +6 cm. Dolní končetiny bez otoků, volně pohyblivé.

V krevním obraze hyperleukocytosa 592 tis./ml, mikroskopicky i flowcytometricky vysloveno podezření na vzácnou diagnózu - chronická myeloidní leukémie ve fázi blastického zvratu s převahou lymfoblastů v periferii i kostní dřeni.

Chlapec je zpočátku klinicky stabilní. V biochemickém vyšetření je patrná rozlada vnitřního prostředí (iontová dysbalance při počínajícím tumor lysis syndromu), zvýšená kyselina močová (hyperurikémie – při rozpadu blastů), koagulační rozlada. Na očním pozadí zjištěno krvácení staršího data. Na CT mozku bez známek krvácení, pouze naznačený edém při hyperviskózním syndromu. Vstupní RTG plic bez patologie. Na UZ břicha patrná pouze zvětšená slezina. Kardiologické vyšetření v normě. Neurologické vyšetření bez patologie.

Zahájena podpůrná léčba – hyperhydratace a alkalizace. Pro hyperurikémii podána rasburikáza (lék, který přeměňuje kyselinu močovou na jinou, lépe rozpustnější látku, která se snáze a bezpečněji vylučuje ledvinami do moči a tím jsou ledviny chráněny před poškozením krystalky kyseliny močové). Při hyperhydrataci byla potřeba podpora diurézy diuretiky (Furosemid). I přes podávání léku na snížení počtu leukocytů (hydroxyurea) nedochází k jejich poklesu. Ty naopak vzrůstají až na hodnotu 650 tis./ml.

3. den hospitalizace dochází ke zhoršení celkového stavu a k priapismu. Na operačním sále při vstupní trepanobiopsii kostní dřene v rámci celkové anestezie se zhoršují respirační funkce, chlapec desaturuje i přes oxygenoterapii, nastupuje respirační selhání (při hyperviskózním syndromu a edému plic). Je nutná umělá plicní ventilace, proto je chlapec přeložen na ARO. Dochází také ke krvácivým projevům – hematurie – zavedena epicystostomie. Při klinických projevech hyperviskózního syndromu a leukostázy a vzhledem k tomu, že nedocházelo k poklesu leukocytů, byla 2x provedena leukaferéza. Po ní dochází k výraznému snížení počtu bílých krvinek a postupné úpravě celkového stavu a laboratorních nálezů. Po 5-ti dnech mohl být chlapec extubován a přeložen zpět na naši kliniku.

Poté byla zahájena specifická onkologická léčba (zde imatinibem, Glivec), na kterou chlapec velmi dobře zareagoval, došlo k dalšímu snížení počtu leukocytů. Chlapce nyní čeká allogenní transplantace kostní dřene od shodného nepříbuzenského dárce, který byl nalezen v registru dárců kostní dřene.

2. METABOLICKÉ KOMPLIKACE

Metabolické komplikace jsou poměrně častým průvodním jevem nádorového onemocnění. Mohou způsobovat také první příznaky rostoucího nádoru v těle, které dovedou pacienta k lékaři, nález těchto patologických hodnot v krevních odběrech pak mohou vést k dalšímu vyšetřování možných příčin, mezi kterými je i nádorové onemocnění. Při rozvinutých příznacích mohou být tyto metabolické komplikace život ohrožující.

Mezi nejčastější metabolické komplikace nádorového onemocnění patří:

Syndrom akutní lýzy nádoru

Hyperkalcemie

Hypokalemie

Syndrom z neadekvátní sekrece antidiuretického hormone

SYNDROM AKUTNÍ LÝZY NÁDORU

Syndrom akutní lýzy nádoru je život ohrožující stav charakterizován triádou zvýšených hladin kyseliny močové (*hyperurikémie*), draslíku (*hyperkalémie*) a fosfátu (*hyperfosfatémie*). Je důsledkem rychlého uvolnění vnitrobuněčných metabolitů (iontů a nukleových kyselin) ze zanikajících nádorových buněk. Množství uvolněných iontů pak může překročit vylučovací schopnost ledviny a dochází tak k sekundárnímu ledvinnému selhání.

Vyskytuje především u rychle rostoucích nádorů s vysokým obrátem tvořících se buněk, které jsou zvýšeně citlivé k chemoterapii, jako například u Burkittova lymfomu, T-buněčného lymfomu či leukemie. Vzniká mezi prvním a pátým dnem po zahájení léčby, ale výjimečně k němu může dojít i spontánně, před zahájením léčby.

Rizikovými faktory pro vznik syndromu z nádorového rozpadu jsou : velká nádorová hmota především v břišní oblasti, zvýšená hladina kyseliny močové a enzymu laktátdehydrogenázy (LDH) již před léčbou, preexistující poškození ledvin s nízkou diurézou.

Fyziologie buňky

Když si představíme buňku jako jednoduchý model, v němž jsou vynechány všechny buněčné struktury, je jejími součástí pouze povrchová membrána a vodní roztoky ve vnějším (**extracelulárním**) a vnitřním (**intracelulárním**) prostředí buňky. Hlavní anorganické ionty, obsažené v obou prostředích, jsou **kationy** Na^+ , K^+ , Ca^{2+} a **aniont** Cl^- , uvnitř buňky jsou to pak ještě fosfor a organické kyseliny obsažené v nukleových kyselinách, jako jsou DNA a RNA. Tyto ionty jsou v jednotlivých prostředích v různých poměrech, zatímco uvnitř buňky je nejvíce zastoupený draslík, přičemž sodíku je méně, ve vnějším prostředí buňky je tomu právě naopak. Tento poměr je udržován jednak pasivně - kanály, kterými volně tečou vodní roztoky s ionty dle koncentračního spádu, jednak aktivně - přenašeči, které za použití energie přečerpávají ionty z vně dovnitř buňky a naopak. Udržení těchto poměrů je důležité pro vytvoření elektrického napětí na povrchu buňky a k udržení vnitřní rovnováhy organismu.

Patofysiologie

Rozpadem nádorových buněk se do krevního obrazu uvolňuje zvýšené množství kyseliny močové z rozpadlých nukleových kyselin, draslíku jako hlavního intracelulárního kationtu a fosforu, hlavního intracelulárního aniontu.

Hyperurikémie

Kyselina močová je v určitém množství běžně přítomná v krvi, vzniká rozpadem nukleových kyselin při rozpadu buněk. Je rozpustná při fyziologickém pH moče, ale může precipitovat v kyselém prostředí části ledvinného systému. Precipitací vznikají krystaly kyseliny močové, které pak mohou

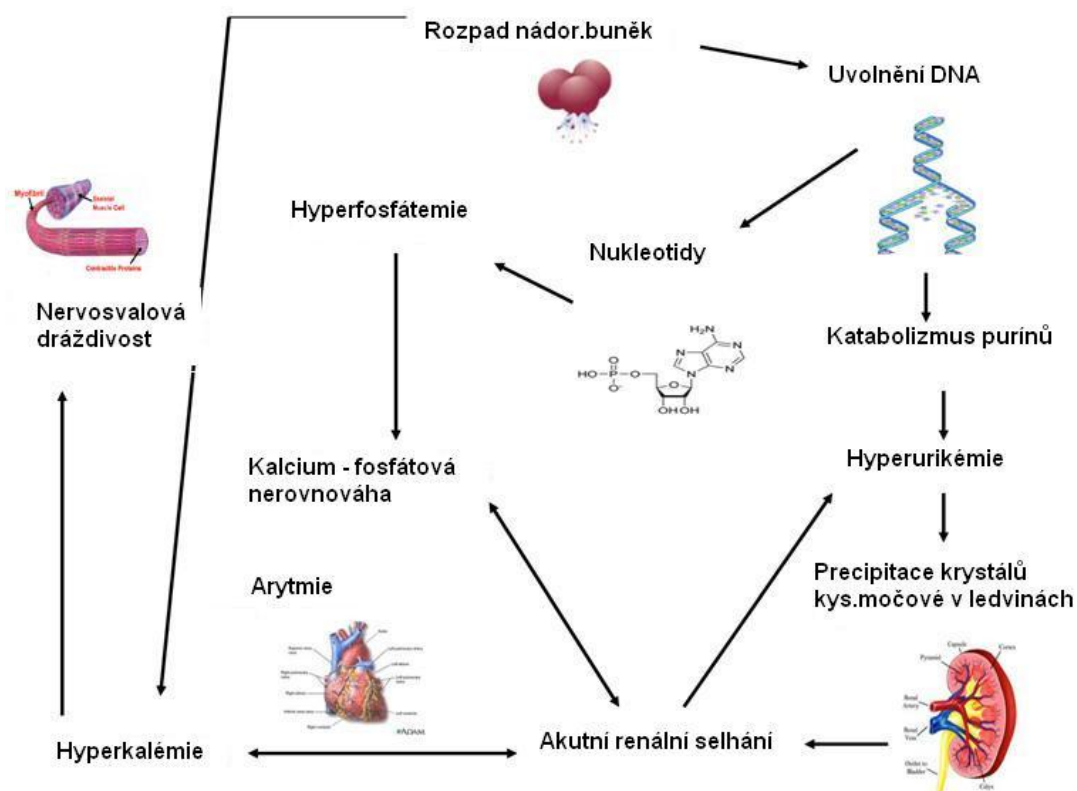
způsobit neprůchodnost močových cest a posléze vést až k akutnímu selhání ledvin. Rozpustnost kyseliny močové stoupá se zvyšujícím se pH moče.

Hyperfosfatémie

Obsah fosforu v lymfoblastech je 3-4x vyšší než v ostatních buňkách. Masivní rozpad nádorových buněk způsobuje vyplavení fosforu do krevního oběhu a vznik akutní hyperfosfatémie. Její závažnost záleží na funkci ledvin, které mohou být již před léčbou poškozené hyperurikémií či sníženou průchodností močových cest. Fosfor při vysoké koncentraci v krvi pak precipituje spolu s vápníkem v měkkých tkáních, čímž dochází sekundárně ke snížené hladině vápníku v krvi (hypokalcémie). Vytváření krystalů v měkkých tkáních i ledvinách pak dále zhoršuje jejich funkci.

Hyperkalemie

Při rozpadu nádorových buněk se do krevního oběhu uvolňuje draslík a vzniká hyperkalémie.



Obr. 14 Syndrom akutní lýzy nádoru

Klinické projevy

Klinické projevy se objevují po zahájení léčby. První příznaky jsou nespecifické, především únava, celková slabost, nechutenství, zvracení. Postupně se rozvíjejí symptomy odrážející metabolické abnormality v krvi.

Hyperurikémie se může projevit kromě výše uvedených příznaků také zvýšenou nervosvalovou dráždivostí, železnou chutí v ústech, zmateností, svěděním kůže, při hodnotách kyseliny močové nad 1200 $\mu\text{mol/l}$ pak vysokým tlakem a poruchami vědomí.

Pro hypokalcemii jsou charakteristické tetanie, křeče, úzkost, méně často obstrukce dýchacích cest. Ukládáním kalciumfosfátových krystalů v různých tkáních můžou vzniknout gangrény kůže, záněty duhovek, či kloubů.

Hyperkalemie způsobuje pocity brnění, svalovou slabost, může vést až ke smrtelným srdečním arytmiím.

Další příznaky vycházejí se sekundárního selhání ledvin, které se projevuje sníženým močením až úplnou absencí tvorby moče, po případě bolestmi v boku, event. hematurií. Monitorace rizikového pacienta

- ♦ pravidelné měření krevního tlaku, srdeční frekvence
- ♦ monitorace EKG
- ♦ pravidelné laboratorní vyšetření (KO a diferenciál, Na, K, Cl, P, Mg, Ca, kyselina močová, urea, kreatinin, bilirubin nepřímý i přímý, ALT, AST, GMT, LDH, celková bílkovina, albumin, moč a sediment, pH moče)
- ♦ v případě zhoršení ledvinových funkcí nutno doplnit UZ ledvin event. CT břicha a malé pánve

Prevence a léčba

Základem prevence je hydratace, dostatečná diuréza a podpůrná péče. Aplikují se infuzní roztoky ve množství 3000 ml/m²/den, vzhledem k riziku hyperkalemie by neměli obsahovat draslík. V případě nižší diurézy se množství tekutin může navýšit.

Ke sledování je nutná bilance tekutin i za cenu zacévkování pacienta. V případě poklesu diurézy se buď navýší hydratace nebo se aplikují diuretika, nejčastěji furosemid.

Perorální podávání allopurinolu blokuje proměnu rozpustnějšího xantinu na méně rozpustnou kyselinu močovou. K poklesu hladiny kyseliny močové dochází za 24 až 48 hodin od prvního podání.

Alkalinizace moče infuzními roztoky s obsahem NaHCO_3 usnadňuje vylučování kyseliny močové a jejích metabolitů. Cílové pH moče se má pohybovat mezi 7 a 7,5, vyšší hodnoty nejsou žádoucí vzhledem k možné precipitaci kalciumfosfátových komplexů.

Léčba již probíhajícího tumor lysis syndromu je založena na zvládnutí hyperurikémie, hyperfosfatémie, hyperkalemie a hypokalcemie.

Při vysokých hladinách kyseliny močové a nedostatečném efektu allopurinolu lze aplikovat tzv. rekombinantní urátovou oxidázou - Rasburicasa, která přeměňuje kyselinu močovou na allantoin, vysoce rozpustný metabolit.

Prvním krokem k zvládnutí hyperfosfatémie je nízko fosfátová dieta a dostatečná diuréza. Při extrémně vysokých hladinách je možné podat 1 až 2 dny aluminium hydroxid, hrozí však nahromadění hliníku v organismu.

Hyperkalemie může vést ke srdečním arytmiím a tím vést ke smrti pacienta. V případě již existujících srdečních arytmií je nejrychlejší metodou volby aplikace CaCl_2 v pomalé infuzi. Účinek

však trvá jenom cca půl hodiny. Déle trvajícího účinku je možné dosáhnout podáváním sodium bikarbonátu v infuzi, event. podáváním glukózy s inzulinem. V akutním případě je možné podat i samotnou glukózu.

Symptomatická hypokalcémie se koriguje přidáváním kalcia do infuzních roztoků.

V případě přetížení organismu tekutinami se srdečním městnáním, nezvladatelné hyperkalemie, hyperfosfatemie či hypokalcemie a při příznacích selhávajících ledvin je nutno přistoupit k dialýze.

HYPERKALCÉMIE

Jako hyperkalcémie se označuje stav zvýšené hladiny vápníku v krvi nad 2.7 mmol/l. Až 40% akutních hyperkalcémií léčených v nemocnicích je etiologicky způsobeno nádorovým onemocněním. Nejčastějšími malignitami spojenými s hyperkalcémií jsou ze solidních tumorů u dospělých karcinom prsníku, karcinom ledviny, nemalobuněčný karcinom plic, u dětí rhabdomyosarkom, neuroblastom, Ewingův sarkom, z hematologických malignit pak mnohočetný myelom u dospělých, lymfomy a méně často leukémie pak u obou dvou skupin.

Fyziologie

Vápník se v lidském těle nachází v množství přibližně 1100 gramů, z toho 1 gram je v mimobuněčném prostoru, cca 7 gramů se nachází v jednotlivých buňkách a zbytek je uložen v kostech. Metabolismus vápníku úzce souvisí s metabolismem fosforu. Pokud stoupá hladina jednoho z těchto iontů, hladina toho druhého klesá.

Vápník v těle má řadu důležitých funkcí, jako například:

- ♦ je hlavní anorganickou složkou kostí společně s fosforem
- ♦ je nezbytný pro vznik nervosvalových vzruchů
- ♦ umožňuje kontrakci svalů
- ♦ je nezbytným faktorem pro fyziologickou krevní srážlivost
- ♦ má důležitou roli v imunitním systému
- ♦ plní funkci posla v některých buňkách

Hladina vápníku v krvi je za normálních okolností udržována v poměrně úzkém rozmezí především hormonální regulací. Hlavní roli v této regulaci má hormon parathormon (PTH), aktivní forma vitamínu D a kalcitonin. PTH, hormon tvořený v příštítných tělískách uvolňuje vápník z kostí, zvyšuje jeho vstřebávání z moče a zvýšenou přeměnou vitamínu D na jeho aktivní formu i ze střeva. Na produkci vitamínu D se podílí kůže, kde vzniká přeměnou cholesterolu působením slunečního záření, dále je upravován v játrech, teprve až v ledvinách se z něho stává aktivní forma, která zvyšuje vstřebávání nejen vápníku ale i fosforu ze střeva. Kalcitonin, hormon produkováný některými buňkami štítné žlázy, pak naopak snižuje hladinu vápníku v krvi jeho zvýšeným ukládáním v kostech.

V krvi je vápník významnou mírou navázán na bílkovinu albumin. Při nízké hladině albuminu se při vyšetření ukazuje i nízká hladina celkového vápníku. Rozhodující roli má pak podíl tzv. volné frakce ionizovaného vápníku, což je volný vápník nenavázaný na bílkovinu.

Patofyziologie

Nádorové onemocnění vyvolává hyperkalcémii dvěmi základními způsoby, jednak přímou destrukcí kosti nádorem, či metastázou, jednak produkcí různých látek, které ovlivňují kostní metabolismus a hladinu vápníku v krvi.

Nejčastější takovou látkou je parathormonu podobná bílkovina (parathormone related protein - PTH rP), který působí obdobně jako hormon příštítných tělísek - parathormon. Produkce PTH rP na rozdíl od fyziologického parathormonu ale nepodléhá regulaci v závislosti na hladině vápníku v krvi, je tudíž produkován nádorovou tkání neustále i při již vysokých hladinách vápníku.

Další humorální faktory, produkované nádorem, které mohou způsobovat hyperkalcémii, jsou cytokiny stimulující činnost osteoklastů. Osteoklasty jsou buňky nacházející se v kostech, účastníci se přestavby kostí. Produkují enzymy, jež kost degradují, čímž uvolňují vápník do krevního oběhu.

Méně často může tumor produkovat enzym, hydroxylázu, jež působí na neaktivní formu vitamínu D v ledvinách a mění ho na aktivní formu. Ta zvyšuje vstřebávání vápníku ve střevě bez ohledu na jeho hladinu v krvi.

Klinické projevy

Při mírně zvýšené hodnotě kalcia v krvi se objevuje nauzea, zvracení, zácpa, celková slabost. Vápník se zvýšeně vylučuje do moče, vzniká calciurie, dochází k poruše ledvinných funkcí, především jejich koncentrační schopnosti, které pak vylučují zvýšené množství moče – polyurie. Ztrátami tekutin se dostavuje pocit žízně – polydipsie, která ale nestačí pokrýt ztráty vody a elektrolytů, dochází k dehydrataci organismu.

Při vysoké hyperkalcémii (obvykle hodnoty vápníku v krvi nad 3.5 mmol/l) se mohou přidružit i neuropsychické příznaky, při rychlém nástupu hyperkalcémie dominuje zpomalení nervových dějů, objevuje se spavost, somnolence, obluženost. Naopak při pomalém nárůstu kalcia v krvi se dostavují změny nálady, deprese, manifestace psychózy, z neurologických příznaků pak hyporeflexie, motorické poruchy, křeče. Také se objevuje tachykardie a poruchy síňovokomorového převodu.

Při kalcémii nad 4.0 mmol/l pacient většinou upadá do kómatu, hrozí akutní selhání ledvin, fatální srdeční arytmie.

Monitorace rizikového pacienta

- ♦ sledovat klinický stav pacienta včetně stavu vědomí
- ♦ bilance tekutin po 6 hodinách, pečlivé sledování diurézy
- ♦ pravidelné měření krevního tlaku, srdeční frekvence, monitorace EKG
- ♦ pravidelné laboratorní vyšetření (především podrobný ionogram, pokud lze i ionizované kalcium, vždy v korelaci s hladinou albuminu v krvi)
- ♦ v případě zhoršení ledvinných funkcí nutno doplnit UZ ledvin

Léčba

Při klinické manifestaci a nálezů hyperkalcémie v krvi je v první řadě nutná masivní hydratace, u dospělých až 6 litrů tekutin za den při pečlivém sledování diurézy. Diuretika (nejčastěji furosemid) lze použít až po doplnění ztrát tekutin a iontů.

Při přetrvávání hyperkalcémie je pak možné aplikovat bifosfonáty, jejich účinek se však dostaví až za 3 dny. Do té doby lze použít lososí kalcitonin (Miacalcic), který má obdobný účinek jako lidský kalcitonin (viz výše). Při velmi závažném stavu je nutné přikročit k hemodialýze.

HYPOKALEMIE

Normální hodnota draslíku v krvi je u dospělých 3.8 – 5.1 mmol/l, u dětí do 15 let je rozmezí širší 3.6 – 5.5 mmol/l. Pokles hladiny kalía pod tuto mez se označuje jako hypokalemie.

Fyziologie

Draslík je nejvíce zastoupeným intracelulárním elektrolytem. V buňkách se vyskytuje jednak vázaný na aniony, jako jsou fosfáty a bílkoviny, jednak volný. 86 % draslíku se nachází ve svalových buňkách, po 6 % v játrech a erytrocytech.

Poměr intracelulárního kalía a extracelulárního natria je udržován sodíkovo-draslíkovou pumpou, která za využití energie aktivně přečerpává draslík do buněk a sodík z buněk do krve.

Kálium má v lidském organismu řadu životně důležitých úloh. Podílí se na využití cukrů, na syntéze proteinů, podílí se na regulaci správného pH krve, je nezbytnou minerální látkou pro normální nervosvalovou dráždivost, má velmi důležitou roli pro správné fungování srdečního svalu.

Patofyziologie

Hypokalemie při nádorovém onemocnění vzniká nejčastěji působením léků, užívanými jak v aktivní protinádorové léčbě, tak v podpůrné péči. Tyto léky vedou k renálním ztrátám draslíku jeho zvýšeným vylučováním do moče. Patří mezi ně léky protiinfekční např. antimykotikum amphotericin B, protipseudomonádové penicilíny, aminoglykosidy; cytostatika, např. ifosfamid, cisplatina; léky podpůrné péče jako jsou glukokortikoidy, či kličková diuretika.

Dalšími důvody snížené hladiny draslíku v krvi u onkologicky nemocných jsou časté zvracení, průjemy, ileus, dlouhodobý stres s vyplavením katecholaminů, pooperačně po rozsáhlých operacích, při rekonvalescenci po dlouhodobé malnutrici, atd. Ztráty žaludeční kyseliny zvracením nebo odsáváním žaludeční sondou vedou k alkalóze a přesunu draslíku do buněk, čímž se hypokalemie ještě více prohlubuje.

Klinické projevy

Klinické příznaky závisí jednak od rychlosti poklesu draslíku v krvi, jednak od pH krve. Při rychlém poklesu kalía dochází k rozvinutí příznaku dříve a intenzivněji, při pozvolném poklesu jsou příznaky méně nápadné. Zásadité pH krve prohlubuje hypokalemii přesunem draslíku do buněk, kyselé pH naopak draslík z buněk uvolňuje do krevního oběhu.

Mírná hypokalemie nad 3.0 mmol/l se projevuje zvýšenou únavností, slabostí, může se přidat zácpa, meteorismus, v těžkých případech se rozvíjí paralytický ileus.

Při závažné hypokalemii pod 3.0 mmol/l se již objevují změny na EKG, nepravidelnost srdeční akce ve smyslu extrasystol, tachykardie, svalová slabost se prohlubuje, závažné je především postižení posturálního a antigravitačního svalstva (svaly zádové, vzpřimovací).

Při hypokalemii pod 2.5 mmol/l hrozí rhabdomyolýza (rozpad svalové tkáně), při ještě nižších hodnotách může dojít k nedostatečnému dýchání vzhledem ke svalové slabosti dechových svalů.

Monitorace pacienta

- ♦ sledovat klinický stav pacienta včetně stavu vědomí
- ♦ sledovat odpady draslíku v moči
- ♦ pravidelné měření krevního tlaku, srdeční frekvence, monitorace EKG
- ♦ pravidelné laboratorní vyšetření (především podrobný ionogram, včetně Ca, Mg)

Léčba

Při chronických ztrátách draslíku je možné substituovat kalium v tabletách a zvýšeným příívodem ve stravě (sušené ovoce, ořechy, banány, špenát, brambory ...). Při akutní hypokalemii je nutno korigovat hladinu draslíku pomocí infuzní terapie. Korekce ale nesmí být náhlá, ale pozvolná za pečlivého monitorování EKG.

SYNDROM Z NEADEKVÁTNÍ SEKRECE ANTIDIURETICKÉHO HORMONU (SIADH)

Fyziologie

Antidiuretický hormon (ADH) je produkován hypofýzou. Působí přes různé mediatory na ledviny, kde podporuje resorpci volné vody. Sekrece ADH je stimulována především zvýšenou osmolalitou krve a sníženým objemem cirkulující krve.

Patofyziologie

Zvýšená sekrece ADH bez adekvátního nárůstu osmolality krve či poklesu objemu cirkulující krve může být způsobená různými příčinami:

- ♦ Nádorové onemocnění (leukémie, lymfomy, Ewingův sarkom, nádory mozku)
- ♦ Působením léků (např. vinkristin, vinblastin, opiáty, barbituráty, atd.)
- ♦ Úraz hlavy
- ♦ Infekce CNS nebo plic
- ♦ Bolest a stres
- ♦ Operace

Zvýšené vstřebávání volné vody vede k naředění krve a poklesu sodíku v krevním oběhu. Osmolalita krve je tudíž nízká, i při normálním příjmu sodíku přetrvává hyponatremie, osmolalita moče je naopak vysoká s vysokými odpady sodíku.

Klinické projevy

V klinickém obraze při akutním poklesu sodíku v krvi dominují především příznaky z hyponatremie. Mezi první příznaky patří nechutenství, nauzea, celková únava. Následně se objevují bolesti hlavy, podrážděnost, zmatenost, svalové křeče, při velmi nízkých hodnotách pacient upadá do kómatu. Přitom krevní tlak jako i srdeční frekvence je normální, osmolalita moče je vysoká,

chybí otoky, výpotky, či jiné známky přetížení organismu tekutinami, kožní turgor je normální, sliznice jsou vlhké.

Monitorace pacienta

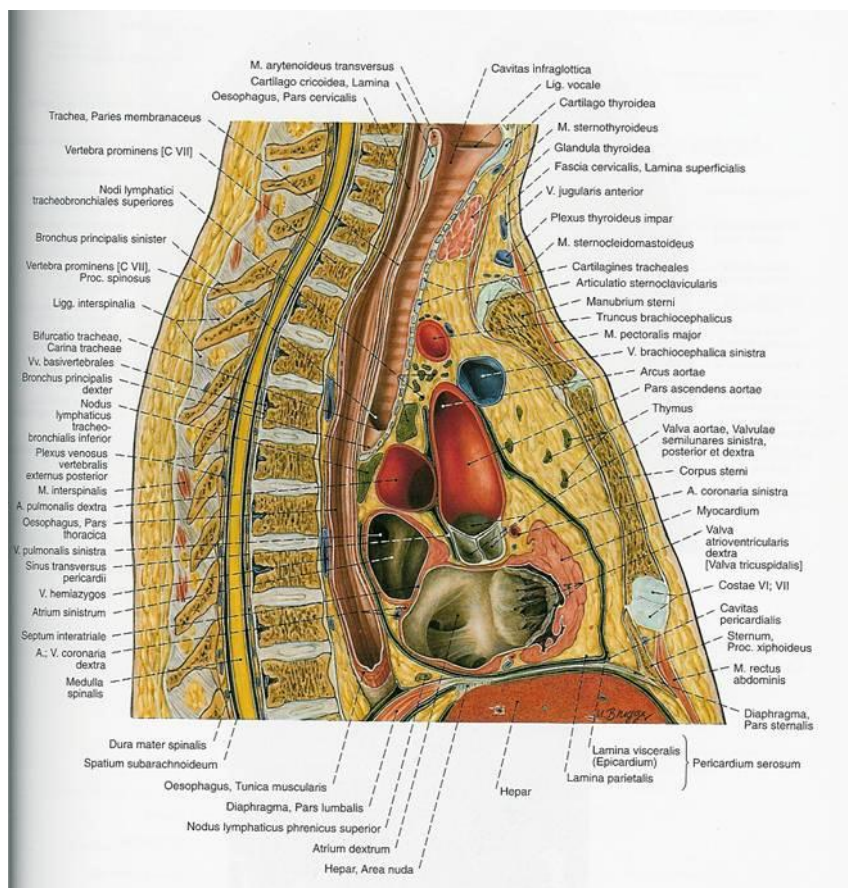
- ♦ sledovat klinický stav pacienta včetně stavu vědomí
- ♦ sledovat bilance tekutin + odpady sodíku v moči
- ♦ pravidelné laboratorní vyšetření (především podrobný ionogram, osmolarita séra, osmolalita moče, hladiny ADH)

Léčba

Prvním krokem je léčba vyvolávající příčiny SIADH. Při mírných projevech onemocnění lze vystačit s restrikcí tekutin a normálním příívodem sodíku. Při závažné hyponatrémii je nutno podpořit diurézu diuretiky, hradit ztráty sodíku infuzní terapií, po případě použití tetracyklinového antibiotika – demecloxyklinu, který inhibuje účinek ADH na ledviny.

3. SYNDROM HORNÍHO MEDIASTINA A SYNDROM HORNÍ DUTÉ ŽÍLY

Mezihrudí (latinsky *mediastinum*) je prostor ležící ve střední části dutiny hrudní ohraničený vpředu hrudní kostí, vzadu hrudní páteří a po stranách pravou a levou plící, které pokrývá mediastinální poplicnice. Horní hranice leží v úrovni horního okraje hrudní kosti (mezihrudí zde ovšem přechází plynule do krajiny krční prostřednictvím tzv. horní hrudní apertury), dolní hranici tvoří bránice. Mediastinum obsahuje řadu orgánů: průdušnici a hlavní průdušky, jícen, srdce s osrdečníkem, žíly a tepny vstupující a vystupující ze srdce a jich větvení, brzlík, mízní cévy, lymfatickou a tukovou tkáň, nervy a jejich ganglia. Je obklopeno blánou zvanou mediastinální plesura. (Obr. 15)



Obr. 15 Schematické znázornění topografických souvislostí v mezihrudí

Mezihrudí se obvykle dělí na čtyři části:

- ♦ **Horní** - uložené mezi perikardem a manubriem sternu a prvními čtyřmi hrudními obratli
- ♦ **Přední** - mezi sternem a přední stěnou srdce/osrdečníku
- ♦ **Střední** - největší prostřední část obsahující srdce s perikardem a velké cévy
- ♦ **Zadní** - mezi perikardem a páteří.

Horní dutá žíla (HDŽ, latinsky *vena cava superior*) je největší žíla, přivádějící krev do srdce z horní poloviny těla. Prochází horním a středním mezihrudím a ústí do pravé srdeční síně.

Z jednotlivých orgánů mezihrudí mohou vycházet, nebo je druhotně infiltrují nádory, v dětském věku prakticky vždy maligní. Jednotlivé druhy tak vykazují typickou lokalizaci v rámci mezihrudí viz. Tab č. 1

Oblast mezihrudí	Typ nádoru dětského věku v lokalitě
Horní a přední	<u>Časté:</u> maligní lymfomy (Hodgkinova nemoc, Non-Hodgkinské lymfomy) leukemická infiltrace uzlin a rzlíku (ALL, AML) nádory zárodečné tkáně (germinální)

	<u>Vzácné:</u> (thymom, karcinom, nádory měkkých tkání – sarkomy)
Střední	<u>Časté:</u> maligní lymfomů leukemická infiltrace uzlin (ALL, AML) <u>Vzácné:</u> sarkomy
Zadní	<u>Časté:</u> neurogenní nádory neuroblastom, ganglioneuroblastom) <u>Vzácné:</u> sarkomy

Tab. č 1: Lokalizace jednotlivých druhů malignit

Definice syndromů

Syndrom horní duté žíly (SHDŽ) je soubor příznaků podmíněných útlakem horní duté žíly zvenčí či zevnitř.

Syndrom horního mezihrudí (SHM) je kombinace příznaků z útlaku horní duté žíly a navíc z útlaku průdušnice a hlavních průdušek. Oba syndromy se často navzájem prolínají a vyskytují se společně

Etiologie (příčiny)

1. Nádory orgánů a struktur zejména horního a předního a dále středního mezihrudí (tabulka č.1) – **útlak zvenčí**
2. Trombóza v cévě (vznik sraženiny v HDŽ nebo jejím povodí) – **útlak zevnitř**

V praxi se obě příčiny často kombinují. Útlak zvenčí totiž zpomalením krevního toku usnadňuje vznik sraženiny. Obě příčiny brání návratu krve do srdce a vedou k vzestupu tlaku krve v žíle a jejich přítocích nad místem útlaku, v oblasti hlavy, krku, horních končetin a horního hrudníku. Rozšiřují se kolaterální cévy v podkoží. Následně dochází k přestupu tekutiny mimo cévní řečiště se vznikem otoku měkkých tkání. Nedostatečný návrat krve do srdce pak může vést druhotně až k selhání srdce a oběhu.

Útlak dýchacích cest zvenčí nádorem spolu s otokem omezuje výměnu dýchacích plynů a může vést až k dechovému selhání

Příznaky

♦ Počáteční projevy:

- ≈ kašel
- ≈ chrapot

- ≈ dušnost se zhoršením vleže, zrychlené dýchání
- ≈ pískání při dýchání
- ≈ bolest na hrudi
- ≈ otok měkkých tkání hlavy, krku, horní části hrudníku a končetin
- ≈ otok a zarudnutí spojivek

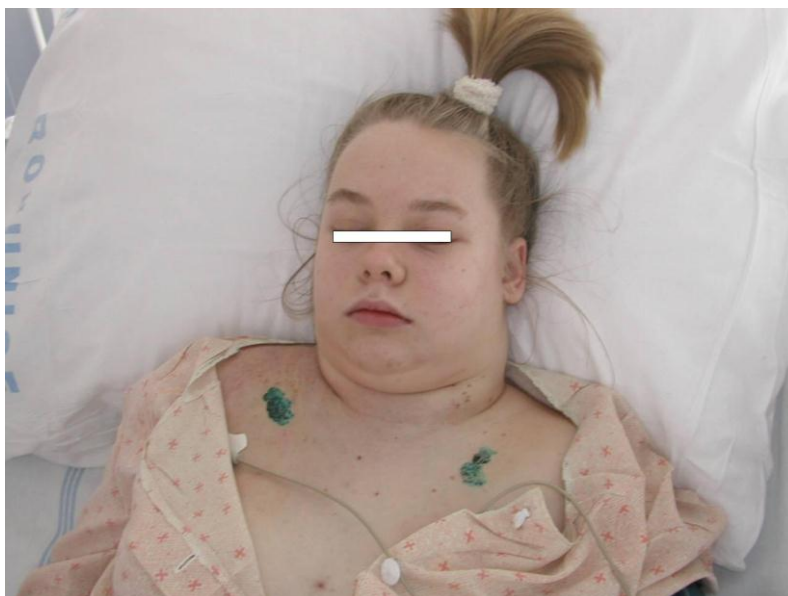
Příznaky zpravidla bez léčby postupují v průběhu několika hodin až dní dle rychlosti růstu nádoru.

♦ Pokročilé projevy:

- ≈ cyanóza obličeje a horních partií těla
- ≈ kolaterální žíly v podkoží krku a horního hrudníku
- ≈ neklid, úzkost, zmatenost, ospalost
- ≈ bolest hlavy
- ≈ poruchy zraku
- ≈ synkopa

Selhání oběhu a dýchání, bezvědomí jsou finálním důsledkem a znamenají bezprostřední ohrožení života.

Při **klinickém vyšetření** prokazujeme výše popsané projevy v různém stádiu závažnosti. 2 Obr. 16



Obr. 16: Dívka se známkami syndromu HDŽ na podkladě Non-hodgkinského lymfomu mediastina

Zobrazovací vyšetření:

RTG snímek hrudníku v předozadní a bočné pozici: prokazuje tumor mediastina ve formě jeho rozšíření, zesílení bronchovaskulární kresby a případně otok plic a měkkých tkání.(2 Obr. 17,18.) **CT**

hrudníku pak upřesní lokalizaci a orgánový původ nádoru, detailněji znázorní kompresi HDŽ a dýchacích cest. Zobrazí otok plic, výpotek v mezihrudí a v osrdečníku. (2 Obr. 19) K posouzení funkce srdce, přítomnosti tekutiny v osrdečníku, případně průkazu trombu v HDŽ je nutné **kardiologické vyšetření a UZV srdce** (včetně tzv. dopplerovského vyšetření).



Obr. 17: RTG předozadní snímek: nálevkovitě rozšířené horní mediastinum při diagnóze AML



Obr. 18: RTG předozadní snímek- doleva rozšířené horní a střední mediastinum při diagnóze Hodgkinova lymfomu



Obr. 19: CT obraz hrudníku: patologicky zvětšené a infiltrované uzliny středního a předního mediastina lymfomem, útlak průdušnice, výpotek v pohrudniční dutině

Obecné zásady nakládání s pacientem

1. Klidné prostředí a citlivý přístup k pacientovi – v opačném případě může dojít k zhoršení úzkosti a dechové tísní.
2. Cévní vstup do řečiště dolní duté žíly (kanylace dolní končetiny) – vstup a infúze do povodí HDŽ (horní končetiny) může syndrom zhoršit.
3. Použít nejméně invazivní metodu pro stanovení onkologické diagnózy (například při podezření na leukémii či lymfom stanovit diagnózu z kostní dřeně nikoliv odběrem z ložiska v mezihrudí, při podezření na germinální nádor lze odebrat specifický tzv. „biomarker“ (např. alfa-fetoprotein, AFP), u větších dětí je možno odebrat periferní uzlinu v lokálním znecitlivění).
4. Omezit sedaci, vyhnout se celkové anestézii (pokud možno) – celková anestézie je spojena s relaxací dýchacích svalů. Často není možno pacienta extubovat, někdy je naopak obtížné zavést inkubační kanylu správně do dýchacích cest a pacienta dostatečně ventilovat.

Zásady léčby

V případě život ohrožujících příznaků je někdy nutné z vitální indikace zahájit terapii ihned. V praxi se většinou daří začít terapii bezprostředně po odběru biologického materiálu (riziko zkreslení morfologické diagnózy). Základní léčebné kroky představují:

Péče na JIP s monitorací dechových a oběhových funkcí, přesnou bilancí tekutin apod.

Elevace hlavy a hrudníku (poloha v leže příznaky zhoršuje)

Terapie kyslíkem

Adekvátní přísun tekutin k udržení oběhu (vyhnout se přebytku tekutin)

Kortikosteroidy nitrožilně po 6-8 hodinách (účinkuje u lymfomů a leukémií)

Krátkodobá radioterapie malou dávkou cílená na průdušnici a HDŽ

Empirická chemoterapie (chemoterapie kombinací léků, které jsou známy svou účinností proti teoreticky možným typům nádorů v mezihrudí)

Prevence a léčba syndromu nádorového rozpadu (viz příslušná kapitola této publikace)

V případě nastupujícího selhání dechu, oběhu či bezvědomí umělá plicní ventilace a ARO péče

Po definitivním stanovení diagnózy patologem či hematologem vedeme onkologickou léčbu již cíleně v rámci příslušného léčebného protokolu pro dané onkologické onemocnění. (obr. 20)



Obr. 20: Dívka z obr. 16 po úspěšné terapii syndromu HDŽ

4. NEUROLOGICKÉ NÁHLÉ PŘÍHODY

4.1. SYNDROM INTRAKRANIÁLNÍ HYPERTENZE (SIKH)

Definice

SIKH je soubor příznaků podmíněných vzestupem tlaku v dutině lební v souvislosti s poruchou cirkulace mozkomíšního moku a obstrukčním hydrocefalem.

Mechanismus vzniku

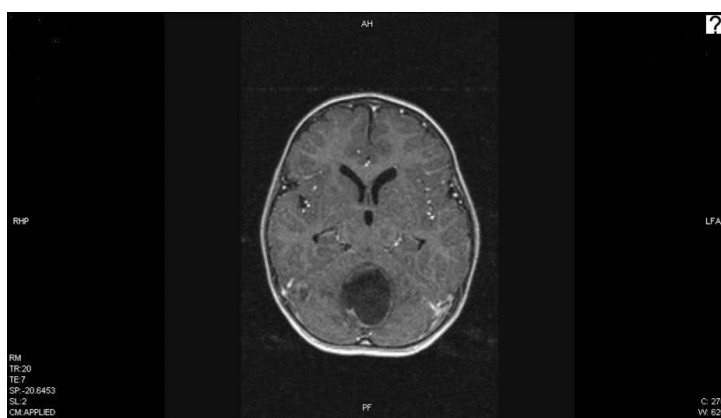
Přítomnost „nadbytečné tkáně“, tj. zpravidla rostoucího nádoru v nitrolební dutině vede k bloádě cirkulace mozkomíšního moku. Tlak moku v komorách stoupá, dochází k jejich rozšíření, vzniká **hydrocefalus** (*vodnatelnost mozku*) **obstrukčního typu**. Mok přestupuje z dutin do mozkové tkáně, vzniká její **otok**. Lebka je pevně ohraničený prostor, který se u po uzavěru lebečních švů nemůže dále rozpínat, proto uvedený mechanismus vede k přetlaku v nitrolebí. Celý proces může vést až k vtlačení části mozkové tkáně do lebečních otvorů (tzv. **herniace**). Nebezpečná je zejména herniace mozečkové tkáně do velkého týlního otvoru, kdy se stlačí proti lebečním kostem tkáně mozkového kmene (prodloužená mícha, Varolův most). Vzniká tzv. **týlní konus**, stav vedoucí k selhání životních funkcí a kómatu. Uvedený mechanismus není přítomen u kojenců a malých batolat, otevřené lebeční švy umožňují do určité míry kompensaci přetlaku rozestupem a zvětšením lebky.

Příčiny SIKH

1. prvotní nádory mozku
 - ♦ oblasti mozečku, zadní jámy, IV. komory mozkové (meduloblastom, astrocytom) (2. Obr. 21, 22)
 - ♦ oblasti III. mozkové komory (astrocytomy, germinální nádory)
 - ♦ nádory mozkového kmene (astrocytomy)
2. metastázy jiných nádorů do mozkové tkáně
3. infiltrace mozkomíšních obalů nádorovým procesem (leukémie, medulloblastom) vedoucí k poruše vstřebávání mozkomíšního moku (**resorpční hydrocefalus**)
4. neonkologické příčiny: infekce (zánět mozkových blan, absces, subdurální empyém), krvácení a trauma.



Obr. 21: CT mozku - solidní nádor v zadní jámě (meduloblastom) působící hydrocefalus

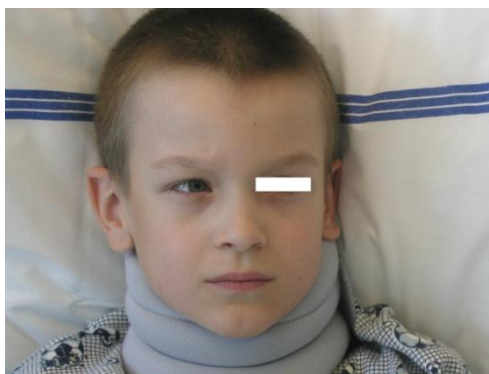


Obr. 22: MRI mozku - cystický nádor v zadní jámě (pilocytický astrocytom)

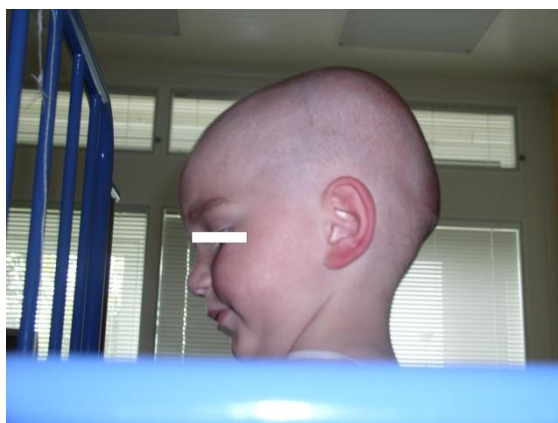
Klinické příznaky

Obvyklými příznaky SIKH jsou: **ranní bolest hlavy, zvracení bez předchozí nevolnosti, rozmazané vidění**. S postupujícím časem se zvracení opakuje častěji. Posléze se přidávají oční příznaky (dvojitě vidění, šilhání), nystagmus, ataxie a další neurologické příznaky dané již spíše lokalizací vlastního nádoru. (Obr. 23) V pokročilé fázi pak ospalost až různě hluboká porucha vědomí, v případě vzniku týlního konusu hluboké bezvědomí, selhání srdce a dýchání.

U malých dětí tyto typické příznaky chybí, v popředí je zvětšení obvodu hlavičky proti normální velikosti (**makrocefalie**) (Obr. 24).



Obr. 23: Strabismus (šilhání) u chlapce s meduloblastomem mozečku a SIKH



Obr. 24: Zvětšení obvodu hlavy (makrocefalie) u batolete s nádorem postranní komory mozkové

Další vyšetření

- oční pozadí (městnání na papile zrakového nervu)
- neurologické vyšetření
- CT mozku: rozšíření komor, známky přestupu moku do mozkové tkáně až otok mozku (Obr. 25)
- MRI mozku upřesní nález z CT, prokáže vlastní nádor v určité lokalizaci, případné metastázy (až 5% nádorů kmene není na CT zcela zřetelných)
- UZV mozku přes otevřenou velkou fontanelu (kojenci)
- cytologické vyšetření mozkomíšního moku (přítomnost zánětlivých nebo nádorových buněk) – lumbální punkce je kontraindikována u herniace a hrozícího konusu



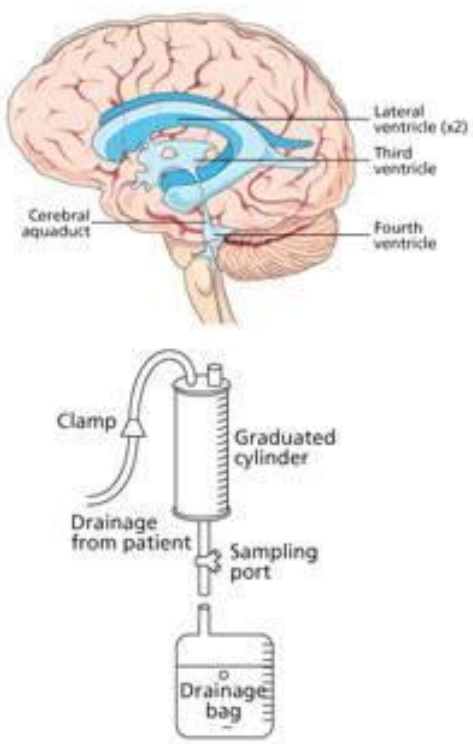
Obr. 25: CT mozku - rozšíření komor, známky přestupu moku do mozkové tkáně až otok mozku

Terapie

- ♦ monitorace vitálních funkcí na JIP
- ♦ klidový režim na lůžku
- ♦ elevace hlavy a horní třetiny těla o 15-30 stupňů
- ♦ redukce příjmu tekutin na 2/3 denní potřeby
- ♦ **antiedematozní terapie:**
 - ≈ nitrožilně podávaný 20% manitol a kortikoidy (dexamethazon) po 6 hodinách
- ♦ neurochirurgický drenážní výkon:
 - ≈ **zevní komorová drenáž** a nebo **ventrikulo-peritoneální zkrat** (2. Obr. 26, 27)
- ♦ odstranění nádoru neurochirurgem (exstirpace), po stanovení přesné diagnózy nádoru může být indikována další protinádorová radioterapie a chemoterapie, dle konkrétní diagnózy



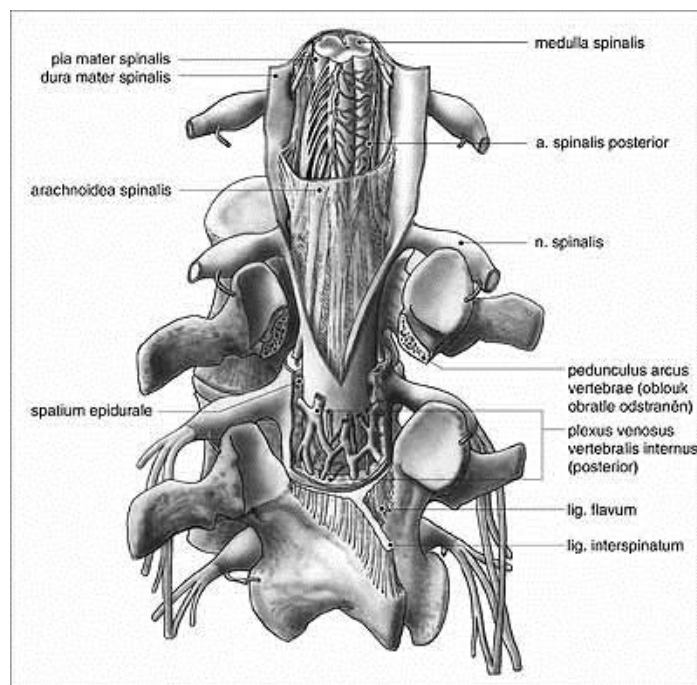
Obr. 26: Drenážní set (zevní komorová drenáž)



Obr. 27: Schematické znázornění principu komorové drenáže

4.2. SYNDROM MÍŠNÍ KOMPRESU U DĚTÍ S NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM

Páteří kanál je ventrálně ohraničen obratlovými těly, po stranách kloubními výběžky, dorzálně obratlovými oblouky. Meziobratlové ploténky a vazy vytvářejí spojení obratlů. Meziobratlovými otvory (*lat. foramina intervertebralia*) procházejí míšní nervy a cévy. Obsah páteřního kanálu tvoří mícha, míšní obaly tj. **tvrdá plena** (*dura mater*), **pavučnice** (*arachnoidea*) a **měkká plena** (*pia mater*), **mozkomíšní mok**, **kořeny míšních nervů**. Míšní obaly dělí páteřní kanál na **subarachnoidální, subdurální a epidurální prostor**. Subarachnoidální prostor je mezi arachnoideou a pia mater a obsahuje mozkomíšní mok (*likvor*). Subdurální prostor nabývá svého významu při patologickém krvácení, za normálních podmínek je arachnoidea v úzkém kontaktu s dura mater. Epidurální prostor leží mezi dura mater a páteřním kanálem, obsahuje arteriální a venosní cévní zásobení a lymfatické cévy. Rozlišujeme **31 míšních párových nervů**: 8 krčních (C), 12 hrudních (Th), 5 bederních (L), 5 křížových (S), 1 kostrčový (Co). Z míchy vychází přední a zadní míšní kořeny, v meziobratlovém otvoru se spojují v kmeny míšních nervů.



Obr. 28: anatomie páteřního kanálu

Definice

Syndrom míšní komprese je akutní neurologická komplikace, která **vzniká na podkladě náhlého či postupně narůstajícího útlaču míchy nebo míšních nervů**.

Etiologie

Míšní komprese u dítěte s nádorovým onemocněním může být prvním příznakem doposud nepoznaného nádorového onemocnění, stejně jako nově vzniklou symptomatologií u dítěte s již diagnostikovanou malignitou (např. první příznak recidivy). Syndrom míšní komprese je relativně málo častý (3-5% onkologicky nemocných dětí), ale díky možnému ireverzibilnímu neurologickému poškození

velmi závažný stav. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit míšní kompresi nenádorového původu, např. epidurální hematom či absces, trauma apod.

Ke kompresi míchy dochází u dětí nejčastěji nádorem prorůstajícím do epidurálního prostoru přes meziobratlové otvory zvenčí (neuroblastom, Ewingův sarkom, osteosarkom, germinální nádory, lymfomy). Méně často je příčinou metastatické postižení uvnitř CNS (např. intradurální extramedulární metastáza meduloblastomu) či metastatické skeletální postižení obratle se sekundární kompresí. Patofyziologicky se na poškození nervových struktur podílí ischemie a vasogenní edém.



Obr. 29: Neuroblastom lokalizovaný v mediastinu, prorůstající do páteřního kanálu

Příznaky

Konkrétní klinické projevy komprese nervových struktur závisí na lokalizaci postižených míšních segmentů, konkrétní popis přesahuje rozsah tohoto textu. Symptomatologie bude proto zmíněna jen obecně. Nástup příznaků může být na jedné straně hyperakutní, pod obrazem rozvíjející se transverzální míšní léze, na druhou stranu i plíživý, postupný.

Náhlý vznik:

Prudká bolest v postiženém místě, vystřelování bolesti, nově vzniklá porucha hybnosti a citivosti, paréza až plegie. Při postižení bederní oblasti vzniká tzv. syndrom cauda equina: sedlovitá porucha citivosti, porucha funkce svěračů (retence moče, někdy i inkontinence moče, porucha funkce rektálního svěrače)

Postupný vznik:

Pozvolna vznikající motoricko - sensitivní poruchy. Postupně se zhoršující chůze, změna pohybového stereotypu, paréza až plegie.

Diagnostika

Neprodlená diagnostika a léčba může zabránit nezvratnému neurologickému poškození. Diagnostická vyšetření zahrnují:

- ♦ **podrobné neurologické vyšetření**
- ♦ **zobrazovací vyšetření:** magnetická rezonance (MR) s podáním kontrastní látky, doporučováno je vyšetření celého páteřního kanálu; není-li MR dostupná, pak počítačová tomografie (CT)
- ♦ **vyšetření mozkomíšního moku** (biochemické, cytologické, při diff. dg. nejasnostech mikrobiologické)

Obecné zásady léčby

V případě akutního nástupu s rychle se rozvíjejícími příznaky a klinickým podezřením na syndrom míšní komprese je na místě okamžité **zahájení antiedematozní léčby**, doporučován bývá především dexamethason, úvodní bolusová dávka 1,0 mg/kg i.v., a dále 1,0 až 2,0 mg/kg/den i.v. ve 4 denních dávkách. Ačkoliv lze očekávat zmírnění edému a možné zlepšení neurologického nálezu, není samotná antiedematozní léčba alternativou dalších kroků vedoucích k dekompresi míchy. Možnými přístupy jsou **chirurgická dekomprese, radioterapie a chemoterapie**. Neexistují randomizované prospektivní studie porovnávající krátkodobé a dlouhodobé výsledky jednotlivých léčebných způsobů, záleží na **konkrétní klinické situaci**. **Nově zjištěný nádor neznámé histologie** je indikací k urgentní operaci – laminektomii, dekompresi a odběru biologického materiálu k histopatologickému vyšetření. V případě, že typ nádoru je znám a nádor je potenciálně radiosenzitivní, může být metodou volby radioterapie, v případě neuroblastomu či lymfomu lze užít chemoterapii. V konkrétních případech je třeba kombinace více léčebných způsobů.

5. BŘÍŠNÍ NÁHLÉ PŘÍHODY

Úvod

Bolesti břicha a břišní komplikace jsou v průběhu protinádorové léčby u dětí časté. Základním cílem vyšetření u dětského onkologického pacienta s abdominální symptomatologií je rozhodnutí, zda se jedná o náhlou příhodu, která vyžaduje chirurgickou intervenci a operační zákrok.

5.1. ETIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE

Bolesti břicha mohou být u onkologicky nemocného dítěte způsobeny různými faktory, které mohou, ale taky nemusí souviset s jeho základním onemocněním. Zhoubné onemocnění a protinádorová léčba může ovlivňovat břišní symptomatologii několika způsoby – buď projevy tlumí (bolest), snižuje hojivé a obranné procesy organismu (ohraničení zánětu), nebo samotný nádor či jeho léčba vede ke vzniku břišní komplikace. Asi u 0.5% až 1.5% dětí s nádorem se rozvine nejčastější břišní příhoda v dětském věku – akutní appendicitida. Problémy s včasným rozpoznáním příznaků zánětu appendixu mohou být způsobeny neutropenií nebo současnou medikací, která může tlumit projevy zánětu, a tím může dojít k oddálení správné diagnózy a operačního zákroku.

Patofyziologické procesy, které vedou k akutním břišním komplikacím u dětských onkologických pacientů, se neliší od obecně známých mechanismů. Většinou se jedná o zánětlivé procesy, mechanickou obstrukci, krvácení nebo porušení slizniční bariéry a perforaci stěny střevní. Ovšem proces, který je většinou u jinak zdravého dítěte lokalizovaný, bývá u imunokompromitovaného dětského onkologického pacienta často generalizovaný.

Náhlá břišní příhoda v dětské onkologii může být :

- ♦ projevem růstu samotného nádoru (např. B-non-Hodgkinský lymfom, gastrointestinální stromální nádor)
- ♦ projevem komplikací protinádorové léčby (chirurgické, chemoterapie či radioterapie)
- ♦ nesouvisí s nádorovým onemocněním a jeho léčbou (riziko jako u každého jiného dítěte)

Téměř všechny akutní stavy jsou reverzibilní, nevyhnutnou podmínkou jejich úspěšného zvládnutí je poznání rizika jejich vzniku a z toho vyplývající prevence, včasná diagnostika a adekvátní léčba.

5.2. DIAGNOSTIKA A VYŠETŘENÍ DÍTĚTE S BŘÍŠNÍMI SYMPTOMY

Diagnostika gastrointestinálních komplikací u dětských onkologických pacientů založena pouze na klinickém pozorování a symptomech může být obtížná, protože většinou jde o příznaky nespecifické.

Bolest je principiálním klinickým příznakem. Při pátrání po její příčině se zaměřujeme na její charakter, lokalizaci, časový faktor, vztah k příjmu potravy. Při posuzování bolesti je nutno znát základní nemoc dítěte a aktuální léčbu.

Nevolnost a zvracení je rovněž důležitým klinickým příznakem břišní příhody. Důležitý je údaj o délce trvání potíží, vázanost na jídlo nebo mezi jídlem, nevolnost a zvracení i v noci. Charakter zvratků, přítomnost krve nebo žluči ve zvracích je pro diagnostický proces velmi důležitý a může nás

informovat např. o výšce střevní obstrukce. Důležitý je údaj o časovém odstupu od poslední dávky chemoterapie, možnost příjmu tekutin při zvracení, stupeň dehydratace.

Změny vitálních funkcí (tachykardie, teploty, hypotenze, závraty, plytké dýchání, dehydratace, vynucená poloha těla) společně s množstvím vyloučené moči /24 hodin, čas poslední stolice a její charakter, hodně napoví o stupni dehydratace a závažnosti celkového stavu.

Kromě anamnestických údajů je základem vyšetření důkladné **fyzikální vyšetření pohledem (aspexie)**. Sledujeme celkové chování a polohu dítěte, stupeň abdominální distenze, pohyb dechové vlny na břišní stěně, barvu kůže dítěte. **Vyšetření poslechem (auskultace)** nás informuje o přítomnosti nebo nepřítomnosti peristaltiky a její distribuci. **Palpační vyšetření** musí být jemné, ale precizní, trpělivé, aby jsme dítě nevystrašili a nezpůsobili mu zbytečné bolesti a trápení. Pátráme po palpační bolestivosti difúzní nebo lokalizované, příznacích peritoneálního dráždění,

přítomnosti patologické masy v břišku. Nevyhnutným předpokladem, který se může zdát poněkud banální, je při hodnocení palpačního vyšetření břiška u nemocného dítěte mít teplé ruce. **Rektální vyšetření** má v dětské onkologii své limity a indikujeme ho velmi uvážlivě zvláště u neutropenických pacientů pro riziko mikrotramatu sliznice rekta s možností následního rozvoje perirektálního abscesu nebo sepse.

Kromě fyzikálního vyšetření zásadním způsobem k diagnóze přispívají radiologické vyšetřovací metody – *ultrazvuk a vyšetření počítačovou tomografií (CT vyšetření)*.

Součástí vyšetření dětí s podezřením na akutní břišní příhodu je laboratorní a mikrobiologické vyšetření. Vyšetření hematologických parametrů – krevního obrazu a koagulace, stejně jako kompletní biochemické vyšetření je standardním postupem.

5.3. NEJČASTĚJŠÍ AKUTNÍ BŘIŠNÍ PŘÍHODY V DĚTSKÉ ONKOLOGII

Mezi nejčastější akutní břišní příhody, se kterými se setkáváme v dětské onkologii, patří:

1. Ileus
2. Nekrotizující enterokolitida (NEC), typhlitida
3. Akutní pankreatitida
4. Venookluzivní nemoc jater (VOD)
5. Akutní krvácení do zažívacího traktu
6. Proktokolitida, perirektální absces

5.3.1. ILEUS

Ileus, neboli zástava střevní peristaltiky, může být v dětské onkologii způsobena několika faktory:

1. obstrukční ileus: charakterizován zastavením peristaltiky způsobeným mechanickou překážkou. Mechanická překážka může být lokalizována:

- ≈ intraluminálně, tj ve stěně střeva. V dětské onkologii nejčastějším nádorem vyrůstajícím primárně ze stěny střevní je B –nonHodgkinský lymfom (B-NHL), méně často může vést k obstrukci karcinoid, sarkomy nebo gastrointestinální stromální nádor - GIST)
- ≈ extraluminálně, tj útlak střeva je způsoben velkou nádorovou masou vyrůstající mimo střevo v dutině břišní (Wilmsův tumor, neuroblastom, germinální nádor. DSRCT, Obr. 25)

Lokalizace	Symptomy	Vyšetření
Biliární	žloutenka, bolest, průjem, acholická stolice	ERCP, CT
Tenké střevo	kolikovitá bolest, zvracení	prostý rtg ve stoje, CT
Tlusté střevo	obstipace, kolika, problémy prostý snímek, CT	se stolicí kolonoskopie
Anorektální	tenezmy, obstipace, bolest	sigmoidoskopie

Tab. č 1: Obstrukce gastrointestinálního traktu



Obr. 30 Bilaterální Wilmsův tumor – obstrukce střeva masou nádoru

2. paralytický ileus: charakterizován zástavou střevní peristaltiky z jiných příčin než mechanických. Nejčastěji se na vzniku paralytického ileu podílí:

- ≈ přímá neurotoxicita cytostatik (vinka alkaloidy –vinkristin, vinblastin)
- ≈ parainfekční příčiny (paralytický ileus může být součástí klinické manifestace a celkového oslabení organismu při těžkém septickém stavu)

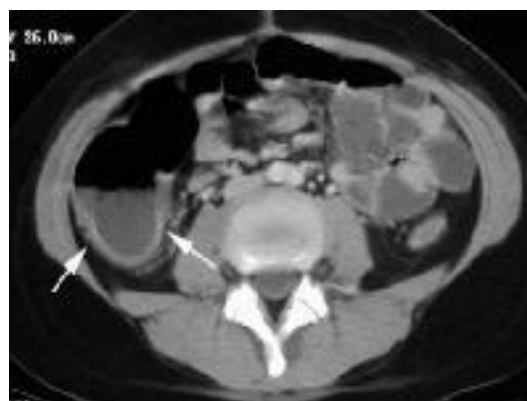
patologický proces je lokalizován přímo ve střevě (paralytický ileus může být projevem střevní formy GVHD, clostridiové enterokolitidy, těžké mukositidy po chemoterapii)

≈ metabolické příčiny (rozvrat vnitřního prostředí, těžká hypokalémie, součást multiorgánového selhání)

Léčba ileozního stavu závisí především od vyvolávající příčiny. V případě obstrukčního ileu je nevyhnutné odstranění překážky chirurgickým zákrokem. V případě maligního lymfomu, který je systémovým onemocněním, operace situaci nevyřeší a kauzální léčbou je okamžité zahájení chemoterapie. V případě paralytického ileu je nutná úprava vnitřního prostředí, substituce elektrolytů a energetické potřeby, parenterální výživa. Důležitá je podpůrná léčba - nasogastrická sonda, antibiotika. Jsme opatrní s analgoterapií hlavně iniciálně, pokud nemáme zjištěnou příčinu stavu a analgoterapie by mohla zkreslit další příznaky onemocnění. V případě, kdy se nemusíme obávat perforace střeva, nasazujeme prokinetika.

5.3.2. NEKROTIZUJÍCÍ ENTEROKOLITIDA

Nekrotizující enterokolitida (NEC) je primárně infekční proces u imunokompromitovaného pacienta, je to akutní zánětlivé nekrotizující onemocnění střeva u dětí s těžkou nebo prolongovanou neutropenií, potenciálně život ohrožující. Typicky postihuje oblast terminálního ilea a céka (tzv ileocekální syndrom, typhlitis – z řeckého slova typhlon = cékum). NEC definuje ztlustění stěvních stěn > 0,3cm na ultrazvukovém nebo CT vyšetření a přítomnost 1 a více klinických symptomů podezřelých z NEC (klinická trias bolest břicha, neutropenie, teploty nad 38 °C)



Obr. 31 Ztlustění stěny střeva u typhlidity

Incidence NEC je obtížně definovatelná pro široké spektrum diagnostických kritérií, většinou chybí patologická potvrzení diagnózy. Dle studie ze St Jude Childrens Research Hospital je celková incidence NEC u onkologicky nemocných dětí 2,6% s vyšší incidencí u hematologických malignit (leukemie a lymfomy – až 3.3%). Pacienti starší 16 let mají výrazně vyšší riziko rozvoje NEC. K rizikovým faktorům rozvoje NEC patří dlouhotrvající neutropenie těžkého stupně (absolutní počet neutrofilů – ANC pod 500), těžká mukositida, celkově závažný stav s nezvládnutým základním maligním onemocněním, kachexií, nízký Karnofského/Lanského index, katabolismus a pacienti po myeloablativní chemoterapii.

Etiologickým agens může být jakýkoliv patogen či saprofyt gastrointestinálního traktu, nejčastěji *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Candida*. Patogeneze NEC je multifaktoriální proces.

V diagnostice kromě klinického vyšetření u pacientů splňujících klinická kritéria NEC je zásadním vyšetřením radiologická diagnostika – nativní rtg snímek břicha ve stoje i v leže. Ultrazvukové vyšetření břicha (UZ), které prokáže patognomické ztlustění střevní stěny, ale rovněž dilataci střevních kliček, motilitu střeva či přítomnost ascitu. UZ je metodou volby při podezření na NEC – nezatěžuje pacienta radiačním zářením, je dobře tolerované, není nutná sedace, je nebolestivé, může být provedeno opakovaně i na lůžku. Diagnostickou výpovědnou hodnotu má i CT vyšetření. (Tab č. 2). Velmi důležité je mikrobiologické a virologické vyšetření nejenom stolice, ale i hemokultur, vyšetření přítomnosti clostridiového enterotoxinu ve stolici.

CT nález	NEC	Cl.difficile colitis	Graft vs host akce	CMV colitis
Lokalizace	Tenké střevo	Pancolitis	Celé střevo (GIT)	Pancolitis
Dilatace kliček	Pneumatosa	Pneumatosa	Extensivní	Pneumatosa
Stěna střevní	Středně ztlustělá	Nejvíce ztlustělá	Středně ztlustělá	Značně ztlustělá
Ascites	+	+/-	+/-	+/-
Doplňkové vyšetření	Stolice, HK kultiv. +/-	Pozitivní enterotoxin	Pouze po BMT	Pozit.CMV kultivace

Tab. 2: Diferenciální diagnostika dle CT nálezu

Léčba je většinou konzervativní – účinná antibiotická léčba kombinací širokospektrálních antibiotik, antimykotická léčba dle stavu pacienta a výsledků mikrobiologie, zákaz perorálního příjmu potravin, parenterální výživa, antiulcerózní léčba, analgetika, substituce krevních derivátů a elektrolytů, růstové faktory na podporu obnovy hemopoézy, léčba komorbidit. Indikace chirurgické léčby s úspěchy antibiotické a podpůrné léčby v současnosti ustupují do pozadí. Jednoznačnou indikací operačního zákroku oproti původním indikacím dle Shambergera zůstává pouze perforace střevní stěny a nezvládnutelné krvácení po úpravě hematologických a koagulačních parametrů.

Historicky byla prognóza NEC velmi nízká s mortalitou dosahující téměř 80%. Začátkem 90. let zlepšením podpůrné péče poklesla mortalita NEC na 8,2%, v současnosti nepřekračuje 2,2%. Faktory negativně ovlivňující délku trvání a závažnost NEC jsou trvání neutropenie grade IV, ztlustění stěny střevní na UZ, přítomnost peritoneálního dráždění, počet klinických symptomů a věk pacienta nad 16 let.

5.3.3. AKUTNÍ PANKREATITIDA

Akutní pankreatitida je komplikací, která se vyskytuje u 2 – 16% dětí s akutní leukémií léčených L-asparaginázou a kortikoidy. Medián věku je kolem 5.5 roku. Na rozvoj akutní pankreatitidy myslíme při bolestech břicha lokalizovaných v epigastriu, levém hypochondriu a mezogastriu,

nevolnosti, úporném zvracení u dětí s leukemií léčených L-asparaginázou. Vznik a rozvoj pankreatitidy, stupeň její závažnosti nezáleží od dávky a délky podávání L-asparaginázy. Pankreatitida může vzniknout už po první dávce. Neexistují faktory predikující, u koho se pankreatitida vyvine a u koho ne. Ve většině případů rozvoje akutní pankreatitidy je prognóza příznivá a onemocnění je zvládnuto zavedením nasogastrické sondy, parenterální výživou, klidovým režimem, eventuálně antibiotiky za monitorace laboratorních parametrů (serové hladiny amylázy a lipázy).

V některých případech patologický proces progreduje do obrazu nekrotické hemoragické pankreatitidy, která je velmi závažným a život ohrožujícím stavem. Na ultrazvukovém a CT vyšetření břicha a pankreatu je obraz víceložiskových nekrotéz s následnou tvorbou postnekrotických pseudocyst, vychytáváním vápníku do nekrotických ložisek. Při nekrotické pankreatitidě je někdy nutná chirurgická intervence s odstraněním nekrotéz, toaletou dutiny břišní. Indikace k chirurgickému zákroku je velmi obtížná a individuální pro riziko tvorby pankreatických chronických píštělí.

5.3.4. VENO-OKLUZIVNÍ CHOROBA JATER (VOD)

Veno-okluzivní choroba jater (VOD) je klinický syndrom charakterizován hepatomegalií, ascitem, nárůstem hmotnosti a žloutenkou. V dětské onkologii se může vyskytnout ve 2 případech:

1. vznik VOD po standardní chemoterapii :

nejčastější výskyt VOD s incidencí kolem 5% je při chemoterapii actinomycinem D (Act D) a Vinkristinem (VCR) v léčbě Wilmsova nádoru, méně často byla VOD popsána u dětí s rhabdomyosarkomem přidáním cyklofosfamidu k Act D a VCR. Medián věku u postižených dětí s Wilmsovým nádorem byl 19 měsíců, u dětí s rhabdomyosarkomem 4 roky. Nebyly identifikovány žádné rizikové faktory vedoucí ke vzniku VOD, kromě abdominální radioterapie aplikované současně s výše uvedenou chemoterapií. Diagnóza je založená na základě klinických příznaků – bolest v horním pravém kvadrantu břicha, hepatomegalie, retence tekutin a ascites, prudký vzestup tělesné hmotnosti > 5%, zvýšený bilirubin a žloutenka. Diagnózu potvrdí ultrasonografie a dopplerovské vyšetření jater, které ukáže okluzi jaterních sinusoidů a inverzní tok v portální žíle. Příčinou je poškození endotelu drobných sinusoidů, jejich obliterace depozity fibrinu, fibrinogenu, faktoru VIII a buněčné drtě. Tento proces má za následek centrilobulární nekrózu s následnou fibrotizací a okluzí jaterních žil. Terapie je většinou symptomatická – parenterální výživa, restrikce tekutin, diuretika, analgetika, klidový režim, při koagulopatii úprava koagulačních parametrů. Prognóza je většinou dobrá a jaterní léze se zhojí ad integrum, s přežíváním více než 90%. Následná chemoterapie je dle stavu buď podána v redukováných dávkách, při kompletní restituci v plných dávkách. Vznik VOD v průběhu léčby Wilmsova nádoru neovlivnil celkovou

2. vznik VOD po vysokodávkované chemoterapii a transplantaci kmenových buněk krvetvorby

VOD po vysokodávkované chemoterapii a transplantaci kmenových buněk (SCT) je součástí spektra multiorgánových syndromů, které zahrnují idiopatickou pneumonitidu, difuzní alveolární hemoragii, trombotickou mikroangiopatii a další. Incidence VOD po SCT se popisuje od 5 do 40% v závislosti od typu předtransplantačního režimu, typu transplantace a dalších rizikových faktorů viz tab. č. 3. Klasickou klinickou prezentací je trias – nárůst hmotnosti > 5% a ascites, bolestivá hepatomegalie a hyperbilirubinémie. Časově se VOD rozvíjí obvykle před dnem +30 po SCT. Formulace současných diagnostických kritérií je v tab. č. 4. Baltimorská kritéria jsou více restriktivní a jsou častěji splněna u závažných forem VOD. V diagnostice je rozhodující ultrasonografické vyšetření s dopplerovským měřením průtoku a tlakového gradientu v jaterních žilách, které dokáže odlišit VOD od reakce štěpu vůči hostiteli (graft versus host disease – HVHD). U VOD je tlakový gradient vyšší > 10 mm Hg. Kromě diagnostického významu má měření tlakového gradientu i význam prognostický, při hodnotách > 20 mm Hg je prognóza velmi vážná. Těžká VOD má vysokou mortalitu – až 98% den +100 po SCT.

Závažnost VOD je definována dle průběhu a stupně regrese patologických změn:

- ♦ mírná VOD – klinicky manifestní VOD, která se upraví spontánně bez léčby
- ♦ středně závažná VOD – vyžaduje léčbu, ale upraví se bez následků
- ♦ těžká forma VOD je provázena multiorgánovým selháním s vysokou mortalitou

Vzhledem k tomu, že neexistuje kauzální léčba VOD, má svůj význam prevence vzniku VOD. V prevenci se používá kyselina ursodeoxycholová (Ursofalk 300mg/m² ve 2-3 dávkách per os). Rovněž byl podáván heparin 100 U/kg/den samotný nebo v kombinaci s Ursofalkem. Dle prospektivní studie EBMT (European Group of Blood and Bone Marrow Transplantation) však nemá podávání heparinu v profylaxi VOD význam. Rovněž byly publikovány studie s použitím prostaglandinu E1 a suplementací glutationu v prevenci VOD po SCT, ovšem výsledky těchto studií neprokázaly klinický efekt v prevenci vzniku VOD.

Léčba VOD je primárně podpůrná, s restitucí jaterních funkcí u 70 - 85% pacientů. V léčbě ascitu se používá restrikce tekutin, diuretika (Furosemid 0.5 – 1mg/kg/dávku), hepatoprotektivní léky, dieta, analgetika, klidový režim, parenterální výživa, úprava koagulopatie. Při otočení toku v portální žíle se používá na úpravu koagulačních parametrů defibrotide (Noravid) 15 mg/kg formou krátké infuze každých 6 hodin. U těžké formy VOD, u které současně dochází k multiorgánovému selhávání, je nutná komplexní intenzivní léčba včetně ventilační podpory, podpory oběhu, prevence jaterní encefalopatie, léčba renálního selhání.

Počet	Rizikové faktory vzniku VOD po transplantaci
1	Preexistující onemocnění jater (hepatitída, poléková hepatopatie)
2	Léčba myeloablativní chemoterapií v minulosti
3	Celotělové ozáření
4	Podání cyklofosfamidů v chemoterapii po předchozím busulfanu
5	Myeloablativní režim s busulfanem
6	Pozdní načasování transplantace u pacienta s leukemií

Tab. 3 Rizikové faktory vzniku VOD po transplantaci

Baltimore kriteriá - Zvýšený sérový celkový bilirubin před dnem +21 po SCT + 2 z kriterií	
1	Hepatomegalie
2	Nárůst hmotnosti > 5% vstupní hmotnosti
3	Ascites
Seattle kriteriá - Minimálně 2 z následujících kriterií v průběhu 1 měsíce po SCT	
1	Žloutenka

2	Hepatomegalie a bolest v pravém horním kvadrantu
3	Ascites a /nebo jinak nevysvětlitelný váhový přírůstek

Tab č. 4: Diagnostická kritéria VOD po SCT

5.3.5. AKUTNÍ KRVÁCENÍ ZE ZAŽÍVACÍHO TRAKTU

Krvácení do gastrointestinálního traktu u dětí s maligním onemocněním může být akutní nebo chronické. Akutní krvácení s rozvojem hypovolemie může vést k hemoragickému šoku a akutnímu ohrožení života. Při pátrání po příčinách a zdroji krvácení si všímáme příznaků celkových i lokálních (břišních). K systémovým projevům rychlé ztráty krve z krevního řečiště patří bledost, únava, točení hlavy, slabost, tachykardie, hypotenze, kolapsový stav až bezvědomí, krvácivé projevy na kůži či sliznicích. Příznaky lokální, které by mohly svědčit o ztrátě krve do gastrointestinálního traktu, jsou napjaté vzdušné meteoristické břicho, palpačně citlivé, útlum až vymizení peristaltiky, zvracení krve čerstvé nebo natrávené, černá melenozní stolice či čerstvá krev ve stolici (hematocheze).

Příčiny krvácení do zažívacího traktu mohou být:

1. **systémové (krevní)** : způsobené změnami v krevním obraze (trombocytopenie) způsobené poruchami koagulace (diseminovaná intravaskulární koagulopatie...)
2. **lokální** : příčina je v samotném gastrointestinálním traktu (stresový ulkus, erozivní ulcerující gastritida, segmentální střevní nekróza, krvácení do tumoru, nekrotizující enterokolitida)
3. **kombinace systémových a lokálních příčin**: je nejčastější (např. při trombocytopenii způsobené chemoterapií, za současného podávání kortikoidů může dojít ke stresovému ulkusu a masivní hemoragii)

Léčba se zaměřuje především na zabránění hypovolemického šoku – volumoterapie a náhrada krevními deriváty (transfuze erytrocytárního koncentrátu), zastavení krvácení a odstranění příčin krvácení – transfuze trombocytárního koncentrátu, ražená čerstvá plazma. Všechny krevní deriváty podávané onkologickým pacientům musí být eleukotizovány a ozářeny. Úprava koagulopatie, absolutní zákaz perorálního příjmu potravy či tekutin, nasogastrická sonda, antiulcerózní terapie. Důležitá je rovněž podpůrná léčba - antibiotická clona na zabránění sekundární infekce (střevo od ileocekální chlopně není sterilní a jakýkoliv defekt slizniční bariéry je otevřenou ranou a přímou cestou infekce do krevního oběhu), parenterální výživa a analgetická léčba. Pokud přetrvává život ohrožující krvácení i po zvládnutí hematologických parametrů, je indikován chirurgický zákrok.

5.3.6. PROKTOKOLITÍDA, PERIREKTÁLNÍ ABSCESES

Anorektální bolest, otok a ztuhlé bolestivé okolí análního otvoru, tenezmy a bolesti při defekaci mohou indikovat perirektální absces nebo fissuru análního svěrače. Rizikovými faktory pro rozvoj perirektálního abscesu jsou dlouhodobá těžká neutropenie, nejčastěji u hematologických malignit, tvrdá bobkovitá stolice, kolonizace Candidou a povrchové léze sliznice či kůže (perianogenitální intertrigo), generalizovaná mukositída po chemoterapii. Absces je obvykle způsoben smíšenou aerobní a anaerobní infekcí, často současně i pozitivní mykotickou kolonizací.

Léčba je většinou konzervativní - zahájení kombinované útočné antibiotické léčby, antimykotika. Nutná a důležitá je podpůrná léčba – analgetika, parenterální výživa, starost o vyprazdňování (pravidelná a měkká stolice). Významná je rovněž léčba lokální – sedací koupele, zvýšená hygiena anogenitální oblasti, epitelizační a ochranné masti. Chirurgická intervence s incizí a drenáží abscesu je indikována pouze u malé části pacientů po zvládnutí celkové neutropenie, ohraničení abscesu vůči okolí.