

Časopis České gynekologické a porodnické společnosti
Journal of Czech gynecological and obstetrical society

Česká gynekologie

Czech Gynecology

::: Srovnání histologické struktury kryokonzervované ovariální tkáně metodou pomalého zamražení

V. Hončová, J. Vodička, Z. Slobodová et al.

::: Vaginální fisting a riziko anogenitálního poranění

D. Driák, A. Zajíček, Z. Pastor

::: Placentární insuficience a pozdní růstová restrikce ve skupině plodů s adekvátní velikostí pro dané gestační stáří

L. Kostka, M. Ježová, Z. Mikulenkova et al.



ISSN (Print) 1210-7832, ISSN (On-line) 1805-4455, MK ČR E 87

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica, MEDLINE/Index Medicus, INIS Atomindex, Scopus, EBSCO-MEDLINE Complete, Excerptováno v Bibliographia medica Českoslovac.

ročník 90 :: 2025 :: číslo 5

Calcium/Vitamin D3 Viatris 500 mg / 800 IU

žvýkáci tablety, vápník/cholecalciferol (vitamin D3)

Duální efekt pro léčbu osteoporózy



**Prevence a léčba
deficitu vitamínu D
a kalcia**
u starších osob

Suplementace
vitamínu D a kalcia
**při specifické léčbě
osteoporózy**
u pacientů s vysokým
rizikem takového
deficitu

**Jedna žvýkáci
tableta**
(500 mg/800 IU)
1x denně

- Vitamín D **zvyšuje intestinální absorpci kalcia.**¹⁾
- Podávání kalcia a vitamínu D3 **účinně kontroluje kostní mineralizaci.**¹⁾



90 tbl. BEZ DOPLATKU

Základní informace o přípravku: Calcium/Vitamin D3 Viatris 500 mg / 800 IU žvýkáci tablety. **Složení:** Jedna žvýkáci tableta obsahuje: 500 mg vápníku (ve formě uhličitanu vápenatého) a 20 mikrogramů cholecalciferolu, což odpovídá 800 IU vitamínu D3. Přípravek dále obsahuje glukózu a sacharózu. **Indikace:** Prevence a léčba deficitu vitamínu D a vápníku u starších osob. Suplementace vitamínu D a vápníku při specifické léčbě osteoporózy u pacientů, u nichž existuje vysoké riziko takového deficitu. Přípravek je určen pro pacienty od 18 let. **Dávkování a způsob podání:** 1x denně 1 žvýkáci tableta. Pacient by při užívání přípravku měl mít denní příjem vápníku ve stravě 500 mg – 1000 mg. Tableta se rozžvýká nebo se nechá pomalu rozpustit v ústech. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku, hyperkalcémie, hyperkalcémie a onemocnění a/nebo stavy vedoucí k hyperkalcémii nebo hyperkalciurii (např. myelom, kostní metastázy, primární hyperparatyreóza), nefrolitiáza, nefrokalcinóza, hypervitaminóza D, renální selhání. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Opatrnosti je třeba u pacientů se sarkoidózou. V případě dlouhodobé léčby je zapotřebí kontrola kalcémie a funkce ledvin stanovením hladiny kreatininu v séru. Při nadměrném příjmu vápníku a vstřebatelné alkálie může vzniknout Milk-alkali syndrom. Více viz platné SPC. **Interakce:** Thiazidová diuretika snižují vylučování kalcia do moči. Systémové kortikosteroidy snižují absorpci kalcia. Hyperkalcémie může zvyšovat toxicitu srdečních glykosidů v případě současného podávání s kalcem a vitamínem D. Účinnost levothyroxinu může být při souběžném podávání kalcia snížena vzhledem ke sníženému vstřebávání levothyroxinu (odstup nejméně 4 hodin). Soli vápníku mohou snižovat vstřebávání železa, zinku a stroncium-ranelátu (odstup nejméně 2 hodin), přípravek snižuje vstřebávání bisfosfonátů (odstup nejméně 1 hodina) a fluoridu sodného (odstup nejméně 3 hodin). Přípravek dále narušuje vstřebávání tetracyklinů a chinolonů. Více viz platné SPC. **Nežádoucí účinky:** Hyperkalcémie, hyperkalcémie, zácpa, nadýmání, nauzea, bolesti břicha a průjem a jiné. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte lahvičku pevně zavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** 30 a 90 žvýkácích tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** 39/552/12-C. **Datum schválení:** 19. 9. 2012. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Reference: 1) Broulík P. Význam suplementace kalcia a vitamínu D v léčbě osteoporózy. Remedia 2016; 26: 62–66.

Viatris CZ s.r.o., Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6,
Tel.: +420 222 004 400, e-mail: czoffice@viatris.com

www.viatris.com



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Srovnání histologické struktury kryokonzervované ovariální tkáně metodou pomalého zamražení 349

Comparative analysis of the histological architecture of ovarian tissue following slow-freezing cryopreservation

V. Hončová, J. Vodička, Z. Slobodová, R. Pilka

Stanovenie markerov konzumácie etylalkoholu v tehotnosti 360

Determination of markers of ethyl alcohol consumption in pregnancy

M. Boda, A. Chyba, J. Záhumenský, P. Pšenková

Diabetes mellitus a těhotenství, jak analyzovat národní individuální data 366

Diabetes mellitus and pregnancy, how to analyze national individual-level data

J. Jírová, K. Anderlová, H. Krejčí, V. Krejčí, P. Šimják, L. Szczuková, J. Jarkovský, A. Pařízek

Prevalence and hormonal profiling of secondary amenorrheic patients presenting to a fertility clinic – an observational study 374

Prevalence a hormonální profilování sekundárních amenoreických pacientek dostavujících se na kliniku plodnosti – observační studie

N. Iqbal, M. Ashfaq, Q. Khan, S. M. A. Abid, M. J. H. Sharif, Y. MSA Alkahraman

Results of the Endometriosis Health Profile-30 questionnaire in women aged 18–30 years in the Czech Republic 380

Výsledky dotazníku „Endometrióza zdravotního profilu 30“ u žen ve věku 18–30 v České republice

I. Palaščíková Špringrová, M. Němec, M. Kadlecová

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Vaginální fisting a riziko anogenitálního poranění 385

Vaginal fisting and risk of anogenital injury

D. Driák, A. Zajíček, Z. Pastor

Ovariální cévní malformace – klinická forma prezentace Cowdenova syndromu 388

Ovarian vascular malformation – clinical presentation of Cowden syndrome

J. Pavlacká, M. Felsinger, L. Minář

Laparoscopic management of ovarian torsion at 26 weeks of gestation 395

Laparoskopická léčba torze vaječníku ve 26. týdnu gestace

İ. Kale, C. Yalçinkaya, G. M. Ö. Çelikçi

PŘEHLEDOVÁ PRÁCE / REVIEW ARTICLE

Placentární insuficience a pozdní růstová restrikce ve skupině plodů s adekvátní velikostí pro dané gestační stáří

398

Placental insufficiency and late-onset growth restriction in fetuses appropriate for gestational age

L. Kostka, M. Ježová, Z. Mikulenková, A. Jouzová, L. Hruban

Radiačně indukovaný angiosarkom prsu – zkušenosti z klinické praxe

407

Radiation-induced angiosarcoma of the breast – experience from clinical practice

S. Frydová, I. Meixnerová, M. Koblížková, D. Brančíková, P. Rotschein, L. Minář

Vliv neuronů produkujících kisspeptin, neurokinin a dynorfin na lidskou reprodukci

413

Effect of kisspeptin, neurokinin, and dynorphin neurons on regulation of reproduction

J. Racková

Milé kolegyně, vážení kolegové,

v souladu s článkem 4 platných Stanov České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP svoláváme **SHROMÁŽDĚNÍ ČLENŮ**,
na kterém výbor ČGPS předloží zprávu o činnosti za své končící funkční období.

**Shromáždění členů se uskuteční v sobotu 29. listopadu 2025 v odpoledních hodinách v kongresovém sále hotelu Pyramida
v Praze a vstup bude umožněn pouze řádným členům České gynekologické a porodnické společnosti.**

Bližší informace budou k dispozici na webových stránkách ČGPS ČLS JEP a znovu uveřejněny v časopise Česká gynekologie.

Těšíme se na setkání a přejeme příjemnou letní dovolenou.

S kolegiálními pozdravy

MUDr. Vladimír Dvořák st., Ph.D.
předseda výboru ČGPS ČLS JEP

doc. MUDr. Vít Unzeitig, CSc.
předseda Revizní komise ČGPS ČLS JEP

Srovnání histologické struktury kryokonzervované ovariální tkáně metodou pomalého zamražení

Comparative analysis of the histological architecture of ovarian tissue following slow-freezing cryopreservation

V. Hončová¹, J. Vodička¹, Z. Slobodová², R. Pilka¹

¹ Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Souhrn: **Cíl:** Cílem této studie bylo ověřit metodiku kryokonzervace ovariální tkáně metodou pomalého mražení jako metodu pro zachování fertility a její možné zavedení do klinické praxe Centra asistované reprodukce Fakultní nemocnice Olomouc. Současně byla optimalizována a nacvičena technika samotné kryokonzervace. **Soubor a metodika:** Studie probíhala v období od dubna 2022 do prosince 2024 na Porodnicko-gynekologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc a zahrnovala šest transgender pacientek ve věku 19–25 let, které podstoupily laparoskopickou hysterektomii s oboustrannou adnexektomií v rámci chirurgické tranzice. Získaná ovariální tkáň byla bezprostředně po vyjmutí zpracována a kryokonzervována metodou pomalého zamrazování v Centru asistované reprodukce Fakultní nemocnice Olomouc. Histopatologické hodnocení ovariální tkáně bylo provedeno před kryokonzervací, následně po rozmražení vzorků na Ústavu klinické a molekulární patologie Fakultní nemocnice Olomouc. **Výsledky:** Výsledky morfologického hodnocení ovariální tkáně po kryokonzervaci potvrdily zachovalost strukturálních charakteristik folikulů i stromální komponenty bez známek výrazné degenerace. **Závěr:** Výsledky tak potvrzují, že použitý protokol kryokonzervace ovariální tkáně metodou pomalého mražení je vhodný a dostatečně šetrný pro klinické využití. Tato metodika představuje spolehlivou možnost zachování plodnosti u pacientek podstupujících gonadektomii, s potenciálním uplatněním při následné transplantaci či *in vitro* kultivaci folikulů.

Klíčová slova: zachování fertility – kryokonzervace ovariální tkáně – pomalé mražení – onkofertilita – asistovaná reprodukce – *in vitro* fertilizace – transgender

Summary: **Objective:** The aim of this study was to validate the methodology of ovarian tissue cryopreservation using the slow freezing technique as a fertility preservation approach and to assess its potential implementation in clinical practice at the Assisted Reproduction Centre of the University Hospital Olomouc. In parallel, the technical procedure of cryopreservation was optimized and standardized. **Materials and methods:** The study was conducted between April 2022 and December 2024 at the Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Olomouc, and included six transgender patients aged 19–25 years who underwent laparoscopic hysterectomy with bilateral adnexectomy as part of gender-affirming surgery. Ovarian tissue obtained during the procedure was immediately processed and cryopreserved using the slow freezing method at the Assisted Reproduction Centre of the University Hospital Olomouc. Histopathological evaluation of the ovarian tissue was performed both prior to cryopreservation and after thawing at the Department of Clinical and Molecular Pathology. **Results:** Morphological assessment of the ovarian tissue after cryopreservation confirmed preservation of structural characteristics of follicles and stromal components, without signs of significant degeneration. **Conclusion:** The results confirm that the applied slow freezing protocol for ovarian tissue cryopreservation is appropriate and sufficiently gentle for clinical use. This method represents a reliable option for fertility preservation in patients undergoing gonadectomy, with potential applications in subsequent autologous transplantation or *in vitro* follicle culture.

Key words: fertility preservation – ovarian tissue cryopreservation – slow-freezing – oncofertility – assisted reproduction – *in vitro* fertilization – transgender

Úvod

Kryokonzervace ovariální tkáně (OTC – ovarian tissue cryopreservation) představuje slibnou možnost zachování plodnosti u žen a dívek, které jsou vystaveny riziku předčasného ovariálního selhání (POI – premature ovarian insufficiency) [1]. K tomuto riziku může vést onkologická léčba, genetické predispozice, autoimunitní onemocnění nebo chirurgické zákroky na reprodukčních orgánech [2]. Chemoterapie a radioterapie poškozují ovariální rezervu, což může mít za následek nejen neplodnost, ale i ztrátu hormonální funkce vaječníků s následným negativním dopadem na kostní metabolismus, kardiovaskulární systém a metabolismus [3]. Na rozdíl od kryokonzervace oocytů nebo embryí, která vyžaduje řízenou ovariální stimulaci gonadotropními hormony, je OTC vhodná i pro ženy, které hormonální terapii nemohou podstoupit, a lze ji provádět i u prepubertálních dívek [4]. Procedura zahrnuje laparoskopický odběr ovariální tkáně, která obsahuje nezralé primordiální folikuly, následné zamrazení ovariální tkáně, v časovém odstupu rozmrazení a transplantace ovariální tkáně zpět do těla pacientky. Po transplantaci může dojít nejen k obnovení plodnosti, ale také k obnovení hormonální funkce vaječníků, což může oddálit nástup menopauzy a zlepšit kvalitu života [5–7]. Od prvního úspěšného případu transplantace a porodu v roce 2004 došlo k významnému pokroku v této oblasti. Dnes již bylo celosvětově dosaženo více než 200 porodů po transplantaci kryokonzervované ovariální tkáně [8,9]. Americká společnost pro reprodukční medicínu (ASRM – the American Society for Reproductive Medicine) přestala v roce 2019 tuto metodu považovat za experimentální [10]. Výhodou metody je, že není závislá na menstruačním cyklu ani přítomnosti partnera a umožňuje provedení bezprostředně před zahájením gonadotoxické léčby [11]. Navzdory svým úspěchům se metoda potýká s problémy. Hlavními

problémy zůstává ztráta folikulů, oxidační a ischemické poškození [12]. U pacientů s akutní leukemií se OTC nedoporučuje kvůli riziku přenosu maligních buněk [13,14]. Transplantovaná tkáň má navíc omezenou životnost a někdy vyžaduje opakované transplantace [15].

Fyziologie a morfologie ovaria, význam primordiálních folikulů

Ovarium je párový orgán ženského reprodukčního systému s hlavními funkcemi gametogeneze (produkce oocytů) a endokrinní funkcí (hormonální sekrece). Nachází se v pánevní dutině, kde se jeho struktura i funkce během menstruačního cyklu a reprodukčního života mění [16,17].

Z histologického hlediska se ovarium skládá z kortexu, který obsahuje folikuly v různých vývojových stádiích, oocyty a podpůrné buňky, a z meduly obsahující krevní a lymfatické cévy, nervy a vazivo. Povrch ovaria tvoří jednovrstevný kubický epitel krytý tunica albuginea [18,19].

Folikulogeneze

Folikulogeneze je složitý proces vývoje folikulů od klidových primordiálních folikulů až po zralé Graafovy folikuly schopné ovulace. Proces se dělí na preantrální fázi řízenou lokálními autokrinními a parakrinními růstovými faktory nezávislými na gonadotropinech, a antrální fázi, v níž působí gonadotropiny (FSH – folikulostimulační hormon, LH – luteinizační hormon) a růstové faktory společně [20,21].

Primordiální folikuly jsou základní neobnovitelnou zásobou folikulů tvořenou oocytem zastaveným v profázi I meiózy, obklopeným jednou vrstvou plochých pregranulózních buněk. Tyto folikuly většinu života zůstávají v klidovém stavu a jejich počet představuje zásadní faktor určující reprodukční potenciál ženy [22,23].

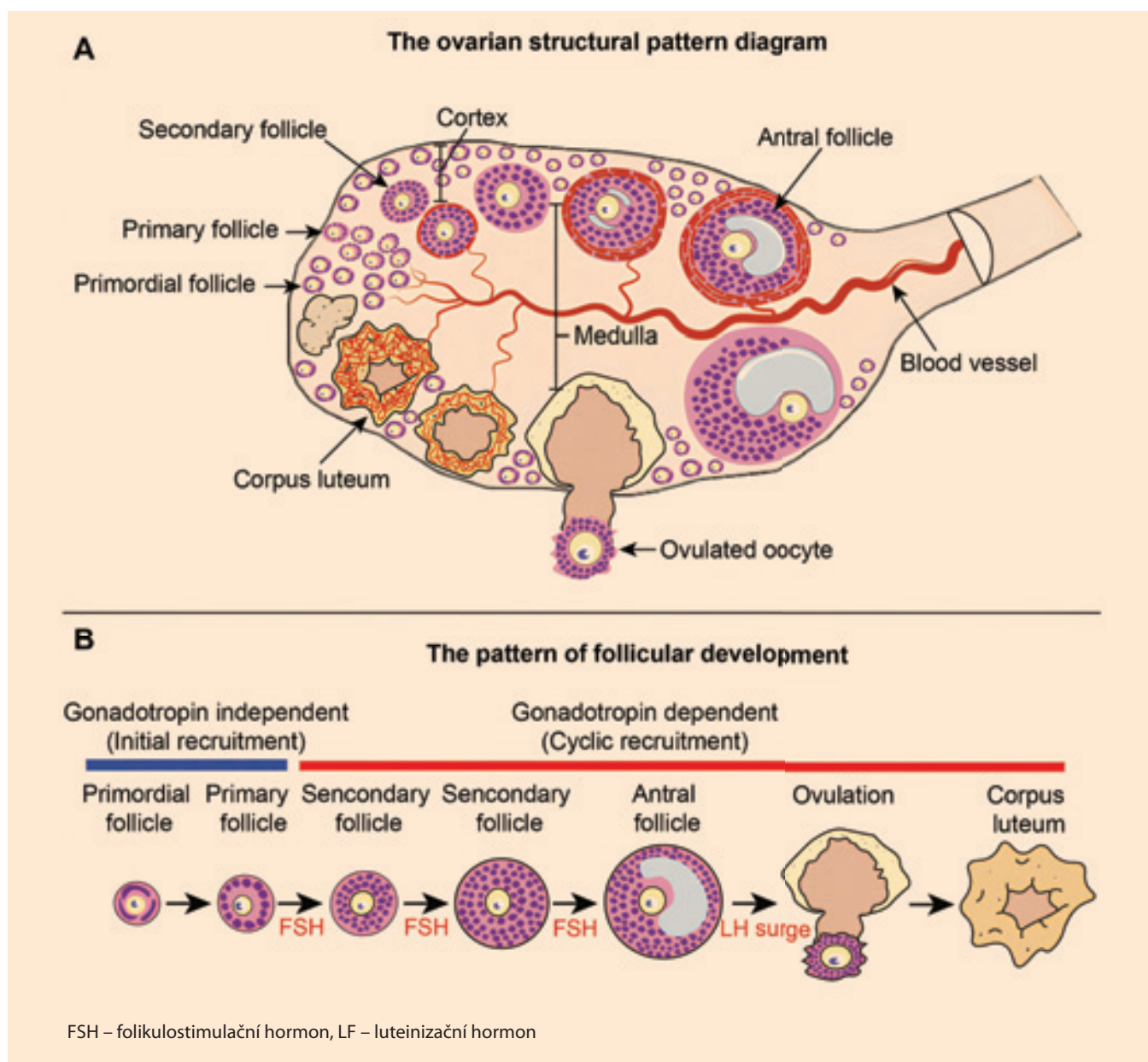
Primární folikul obsahuje oocyt obklopený jednovrstevnou vrstvou kubických granulózových buněk a je obalen

zona pellucida – glykoproteinovou vrstvou důležitou pro fertilizaci [24,25]. Sekundární folikul vykazuje vícevrstevnou granulózovou strukturu a vzniká obal theky. Jeho vývoj je řízen růstovými faktory produkovanými oocytem a okolními buňkami. Antrální folikul se vyznačuje vznikem tekutinou naplněného antra, které vytváří vhodné prostředí pro metabolickou a signální podporu oocyty, který je uložen v cumulus oophorus [26]. Graafovy folikuly představují zralé velké folikuly (18–25 mm), které pod vlivem LH dokončují meiózu I a uvolňují sekundární oocyt při ovulaci. Mezi nimi se rozlišují zdravé folikuly, které rostou a diferencují se, a atretické, které podléhají apoptóze (obr. 1) [27–29].

Metody kryokonzervace ovariální tkáně

Pomalé mrazení (slow-freezing) je v současnosti nejčastěji používanou metodou pro kryokonzervaci ovariální tkáně. Využívá řízené ochlazování pomocí programovatelného mrazicího zařízení, které podporuje tvorbu ledových krystalů převážně v extracelulárním prostoru. Tím dochází ke zvýšení osmolality a výstupu vody z buněk, čímž se minimalizuje riziko intracelulární krystalizace – hlavní příčiny poškození buněk při rychlém zamrazení. Příliš pomalé ochlazování však může způsobit dehydrataci a osmotický stres, což může negativně ovlivnit folikulární struktury. Moderní protokoly se proto snaží vyvážit ochranné a toxické účinky pomocí optimalizovaných chladicích křivek a kombinací permeačních a nepermeačních kryoprotektivních látek [30–32].

Vitrifikace je alternativní metoda založená na ultrarychlém ochlazení a vysoké koncentraci kryoprotektivních látek, které umožňují přechod do sklovitého (amorfního) stavu bez tvorby krystalů. Vyžaduje přesné a rychlé provedení – při zpomalení hrozí vznik krystalů a poškození buněk. Úspěšnost vitifikace lze posoudit podle čírého vzhledu



Obr. 1. Schéma struktury ovaria a vývoje folikulů [23].

A) Folikuly v různých vývojových stádiích tvoří základní strukturální a funkční jednotku vaječníku. Primordiální folikuly se nacházejí hlavně v kůře, rostoucí folikuly se nacházejí hlavně v dřeni. Cévní systém ovaria zásobuje vaječnickovou tkáň a folikuly živinami, přičemž cévní systém kolem každého folikulu je relativně nezávislý.

B) Vývoj primordiálních folikulů do primárních folikulů je nezávislý na gonadotropinech, tento proces se nazývá aktivace primordiálních folikulů. Proces od vývoje primárních folikulů po ovulaci je fáze závislá na gonadotropinech. Proces vývoje primárních folikulů do preantrálních folikulů se nazývá cyklický nábor a je to fáze reakce na FSH. Antrální folikuly ovulují pod stimulací LH. Po ovulaci se granulózní buňky luteinizují a tvoří žluté tělísko.

Fig. 1. Diagram of the structure of the ovary and follicle development [23].

A) Follicles at various developmental stages represent the fundamental structural and functional units of the ovary. Primordial follicles are primarily located in the ovarian cortex, while growing follicles are mainly found in the medulla. The ovarian vascular system supplies nutrients to the ovarian tissue and follicles, with the vasculature surrounding each follicle being relatively independent.

B) The development of primordial follicles into primary follicles is independent of gonadotropins and is referred to as primordial follicle activation. The progression from primary follicles to ovulation constitutes the gonadotropin-dependent phase. The growth from primary to preantral follicles is known as cyclic recruitment and represents the FSH-responsive phase. Antral follicles undergo ovulation under LH stimulation. Following ovulation, granulosa cells undergo luteinization and form the corpus luteum.

vzorku, zakalení značí přítomnost ledu. Menší objem tkáně snižuje riziko krystalizace. I přes technickou dostupnost však chybí standardizovaný vitrificační protokol pro ovariální tkáň, což omezuje její širší využití [33,34].

Soubor pacientek

V období od dubna 2022 do prosince 2024 probíhala na Porodnicko-gynekologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL) studie zaměřená na analýzu ovariální tkáně u šesti transgender osob, které byly při narození přiřazeny jako ženy (AFAB – assigned female at birth). Účastnice studie byly ve věku 19–25 let, s průměrným věkem 21,7 roků a podstoupily chirurgickou změnu pohlaví (bilaterální ovariectomii).

Všechny pacientky byly dlouhodobě léčeny hormonální terapií s androgeny (Sustanon 500 mg i.m. 1krát za 2–4 týdny po dobu 12–36 měsíců). Provádění chirurgické změny pohlaví bylo možné pouze na základě souhlasného stanoviska odborné komise Ministerstva zdravotnictví České republiky pro provádění změn pohlaví u transsexuálních pacientů.

Pacientky poskytly informovaný souhlas nejen s provedením operace, ale také se zpracováním a využitím odebrané ovariální tkáně pro výzkumné účely. V rámci studie byly realizovány jednotlivé fáze – odběr, zpracování, kryokonzervace, rozmrazení a histopatologické zhodnocení ovariální tkáně.

Metodika a materiál

Chirurgický odběr

U všech pacientek bylo před samotným odběrem ovariální tkáně provedeno laboratorní vyšetření infekčních markerů sexuálně přenosných onemocnění (anti-HIV 1 a 2, HIV p24, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, syfilis) v souladu se standardy biologické bezpečnosti a příslušnými požadavky vyplývajícími ze zákona o specifických zdravotních službách a prováděcích předpisů pro oblast asistované

reprodukce. Tato vyšetření jsou nezbytná před uložením biologického materiálu do kapalného dusíku s cílem minimalizovat riziko kontaminace a přenosu infekce mezi vzorky uchovávanými v Dewarových nádobách.

Chirurgický odběr ovariální tkáně byl následně realizován v rámci laparoskopické hysterektomie s oboustrannou adnexektomií prováděné na Gynekologicko-porodnické klinice FNOL. Operační výkony proběhly podle standardních protokolů bez výskytu peroperačních komplikací. Peroperačně byla resekována část ovariální tkáně, která byla okamžitě přenesena do studeného manipulačního média G-MOPS (Vitrolife, Švédsko) a transportována k dalšímu zpracování do Centra asistované reprodukce FNOL. Resekovaná děloha s adnexy byla odeslána k histopatologickému vyšetření na Ústav klinické molekulární patologie FNOL [35,36].

Transport tkáně

Ovariální tkáň je před zpracováním transportována ve předem připraveném studeném médiu G-MOPS (Vitrolife, Švédsko), při teplotě 4–8 °C ve studeném izolovaném obalu. Veškerá manipulace se tkání je prováděna ve sterilním prostředí za použití sterilních pomůcek a technik. Tento teplotní rozsah je považován za bezpečný pro krátkodobou přepravu tkáně, obvykle do 48 hod, bez významného poškození folikulů. Studie prokázaly, že transport ovariální tkáně při 4–8 °C po dobu 24–48 hod nemá negativní dopad na folikulární aktivitu ani kvalitu tkáně [37,38]. Transport při této nízké teplotě odpovídá indukované hypotermii, která snižuje metabolickou aktivitu tkáně na minimum, a tím chrání buňky před poškozením. Klinické zkušenosti z Dánska a Německa dokumentují úspěšné těhotenství po transplantaci ovariální tkáně, která byla transportována ve studeném prostředí po dobu 5–20 hod před kryokonzervací, což potvrzuje relativní odolnost tkáně vůči chladu během přepravy [38–40].

Výhodou zavedení této metody na našem pracovišti je to, že operační zákrok i následné laboratorní zpracování probíhají v rámci jedné kliniky, čímž je doba transportu tkáně ze sálu do embryologické laboratoře minimální. To by mělo přispět k zachování vysoké kvality tkáně a optimalizaci výsledků kryokonzervace a následné transplantace.

Zpracování tkáně

Zpracování ovariální tkáně by mělo být zahájeno do 1 hod od jejího odběru, aby byla zachována maximální životaschopnost folikulů. Veškerá disekce by měla být prováděna za sterilních podmínek při teplotě 4 °C. Po odběru je nutné tkáň opláchnout ve studeném manipulačním médiu G-MOPS (Vitrolife, Švédsko) pro udržení optimálního pH. Během zpracování je nutné tkáň uchovávat v chladném médiu a pravidelně ji oplachovat, aby se zabránilo kontaminaci krví a zachovala se její kvalita. Pomocí tupé disekce je nutné pečlivě oddělit kortex od meduly ovaria. Kortikální tkáň by měla být důkladně očištěna od tukových a dřevných zbytků (obr. 2) a upravena do plochého tenkého plátu (obr. 3). Pomocí sterilního skalpelu se kortikální plát nařeže na čtverce o velikosti 5,0 × 5,0 mm (obr. 4) nebo lamely o rozměrech 2,0 × 0,5 cm a maximální tloušťce 1 mm. Veškerá tkáň nevyužitá pro kryokonzervaci, převážně dřev a také menší část kortexu, byla odeslána k histopatologickému vyšetření. Po dokončení zpracování ovariální tkáně je zaznamenán celkový počet získaných fragmentů kortikální tkáně, které jsou poté připraveny pro proces kryokonzervace metodou pomalého mražení.

Postup mražení

Pro zamrazení metodou pomalého zamražení bylo použito médium Embryo Freezing Pack, (Origio, Dánsko), které obsahuje 3 roztoky kryoprotektiv. Před zahájením samotného procesu mražení jsou předem připraveny zkumavky (CryoTubes) obsahující 0,9 ml

kryokonzervačního média (roztok č. 3), které jsou následně umístěny do lednice. Vlastní kryokonzervace začíná ekvilibrací ovariální tkáně v kryokonzervačním roztoku č. 1 po dobu 5 min při pokojové teplotě. Poté je tkáň přenesena do

roztoku č. 2 na 10 min a následně do roztoku č. 3, kde setrvá po dobu 15 min. Následně je tkáň vložena do připravené zkumavky (CryoTube) s vychlazeným roztokem č. 3 a doplněna na celkový objem 1,8 ml (obr. 5). Takto připravené

vzorky jsou umístěny na 30 min do lednice při teplotě 4 °C před následným mražením.

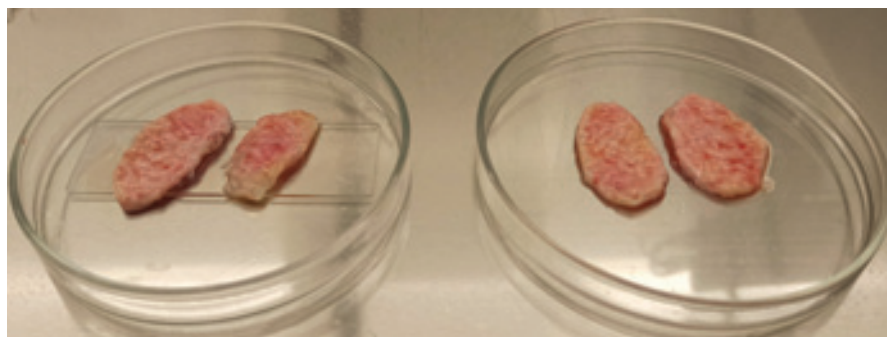
Mrazicí program

Následně jsou připravené vzorky ovariální tkáně umístěny do automatizovaného programovatelného mrazicího systému (Kryo-360, Planer, Velká Británie) (obr. 6). Proces mražení je řízen přesně definovaným programem s následující teplotní křivkou (obr. 7): ochlazování je zahájeno rychlostí -2 °C/min do teploty -9 °C . Po dosažení této teploty následuje 5 min ekvilibrace, po níž je proveden manuální seeding (obr. 8). Poté dojde k setrvání vzorku 5 min při této teplotě. Dále ochlazování pokračuje rychlostí $-0,3\text{ °C/min}$ do -40 °C , následně zrychleno na -10 °C/min do konečné teploty -140 °C . Poté jsou vzorky vyjmuty z přístroje a rychle přeneseny do Dewarovy nádoby s kapalným dusíkem (-196 °C) pro dlouhodobé skladování.



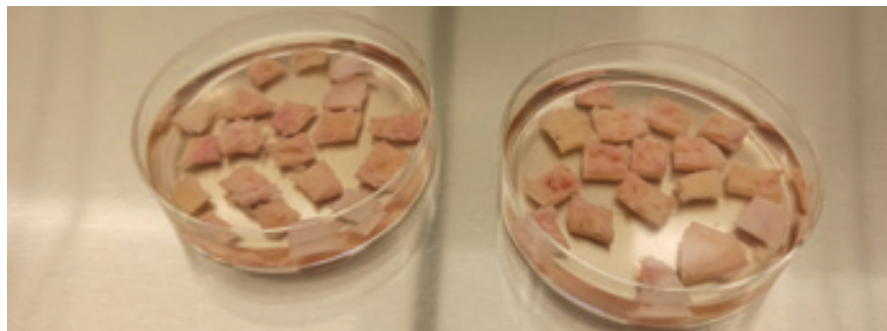
Obr. 2. Odstranění tukové a medulární části.

Fig. 2. Removal of the fatty and medullary parts.



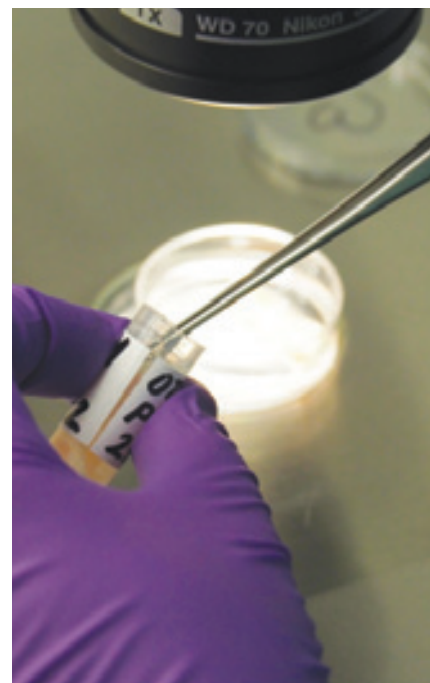
Obr. 3. Příprava tenkého plátu kortexu po odstranění tukové a medulární části.

Fig. 3. Preparation of a thin cortex slice after removal of the fatty and medullary parts.



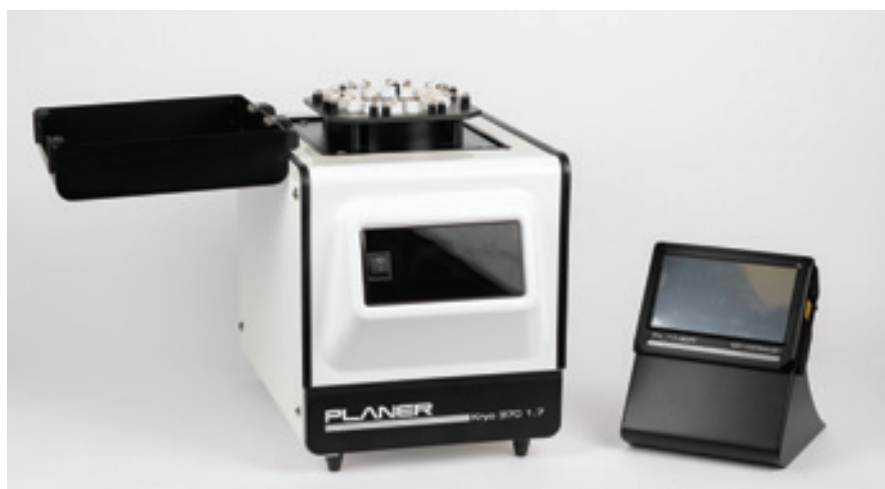
Obr. 4. Čtverečky kortexu (5 × 5 mm) připraveny pro kryokonzervaci.

Fig. 4. Cortex squares (5 × 5 mm) prepared for cryopreservation.



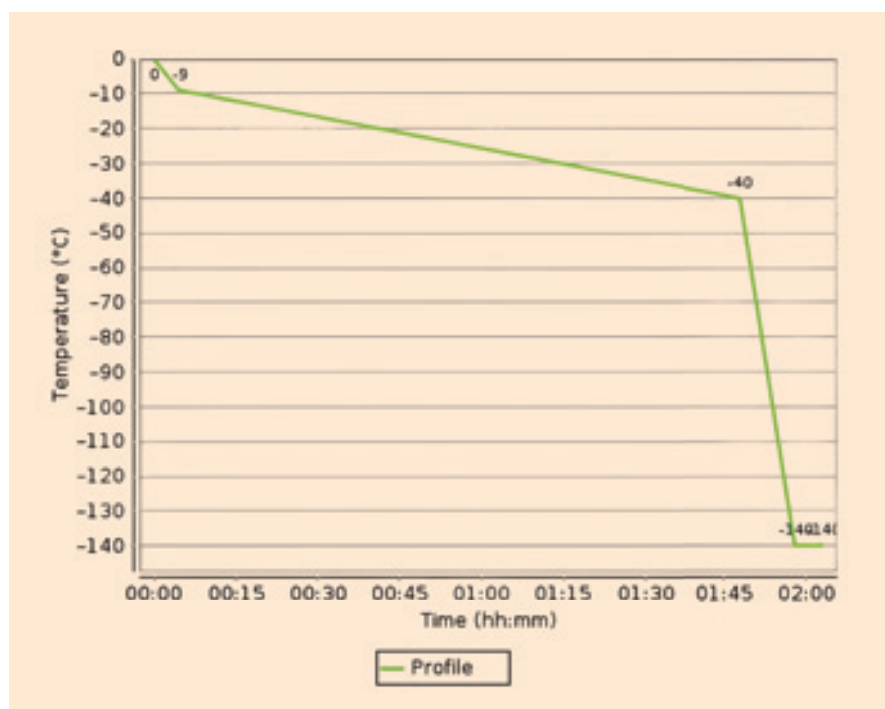
Obr. 5. Přesun ovariální tkáně do zkumavek pro následnou kryokonzervaci.

Fig. 5. Transfer of ovarian tissue to test tubes for subsequent cryopreservation.



Obr. 6. Kryogenní zařízení Planer Kryo 370 [41].

Fig. 6. Controlled freezing device Kryo 370 from Planer [41].



Obr. 7. Teplotní křivka procesu kryokonzervace (pomalé zamražení).

Fig. 7. Temperature curve of the cryopreservation process (slow-freezing).

Rozmražení

Rozmražení kryokonzervované ovariální tkáně probíhá podle standardizovaného protokolu, který zahrnuje postupnou rehydrataci a odstranění kryoprotektivních látek. Zkumavky s ovariální tkání jsou nejprve vyjmuty z kapalného dusíku a ponechány při pokojové teplotě po dobu 5 s. Následně jsou umístěny do vodní lázně o teplotě 37 °C na 2 min, čímž

dochází k řízenému rozmražení obsahu. Poté je ovariální tkáň postupně přenesena do série rozmrazovacích roztoků (Origio, Dánsko) při pokojové teplotě: nejprve do roztoku č. 1 po dobu 5 min, následně do roztoku č. 2 opět po dobu 5 min, poté do roztoku č. 3 na 10 min a nakonec do roztoku č. 4 bez časového omezení. Následně je tkáň přemíslena do manipulačního média G-MOPS



Obr. 8. Provedení manuálního seedingu.

Fig. 8. Performing manual seeding.

(Vitrolife, Švédsko) a ponechána zde po dobu 10 min před další manipulací. V našem případě ovariální tkáň nebyla použita k transplantaci, ale byla podrobena histopatologickému hodnocení za účelem posouzení kvality procesu kryokonzervace a následného rozmražení.

Histologické zpracování materiálu

Ovariální tkáň byla po odběru fixována v 10% neutrálně pufovaném formalínu po dobu 24 hod. Následně byly vzorky standardně zpracovány a zality do parafinových bloků na Ústavu klinické molekulární patologie FNOL. Od každé pacientky byly zpracovány všechny zaslané fragmenty, přičemž pro každý vaječník bylo připraveno 5–7 parafinových bloků. Stejný postup byl aplikován i u vzorků, které byly po kryokonzervaci znovu rozmrazeny. Z každého bloku byly připraveny 4 µm silné řezy, které byly obarveny

hematoxylinem a eozinem (HE). Takto připravené preparáty byly následně histologicky zhodnoceny patologem a vzájemně porovnány. Pro histologické zhodnocení byl použit mikroskop Olympus BX46.

Výsledky

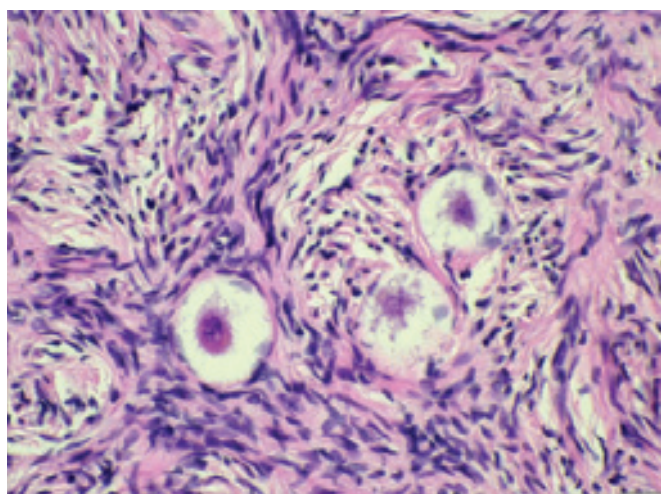
Ve zpracovaných fragmentech převažovala kortikální oblast s početným

zastoupením dobře zachovalých primordiálních folikulů (obr. 9a, 9b). Méně často byly přítomny folikuly primární (obr. 10a, 10b), nejméně častě byly detekovány folikuly sekundární (obr. 11a, 11b). Antrální folikuly (obr. 12a–12c) byly zachyceny pouze ojediněle a převážně ve formě parciálních fragmentů.

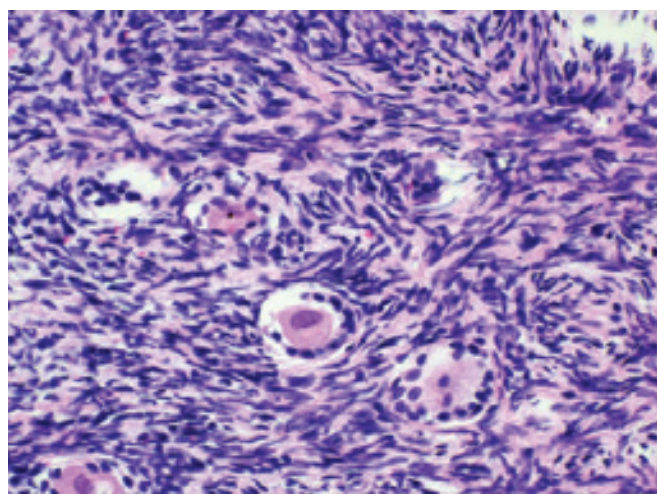
Medulární oblast tvořila přibližně 10–30 % objemu hodnoceného

materiálu. Její zastoupení bylo nižší u vzorků zpracovaných ve formě tkáňových kostek, naopak vyšší u vzorků připravených ve formě lamel.

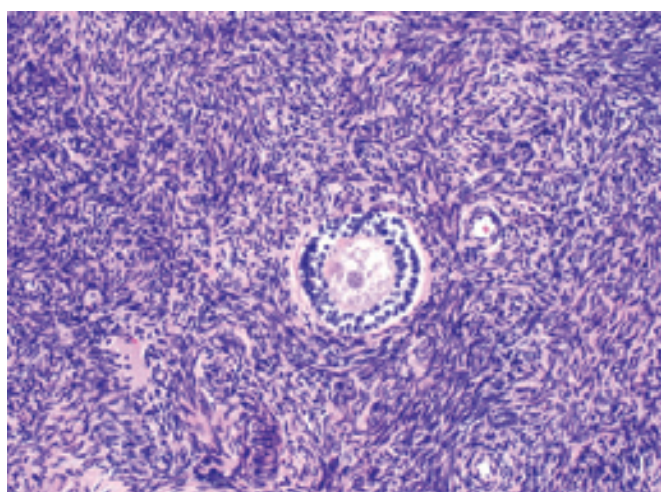
Ve vzorcích znovu rozmražené tkáně nebyly pozorovány výrazné morfologické odchylky ve srovnání s tkání, která neprošla procesem pomalého zamražení. Mírné prosáknutí až edém stromatu kortikální oblasti může být důsledkem



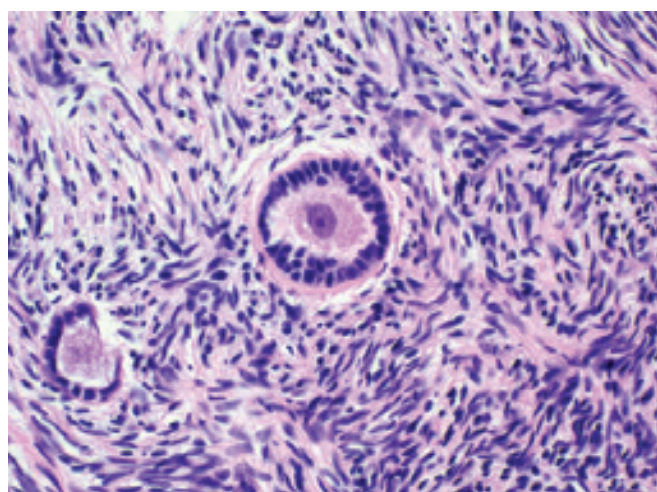
Obr. 9a. Histologický řez kortikální tkáně vaječníku před zamražením – primordiální folikl (barevní HE, 400×).
Fig. 9a. Histological section of ovarian cortical tissue before cryopreservation – primordial follicle (HE staining, 400×).
HE – hematoxylin a eozin



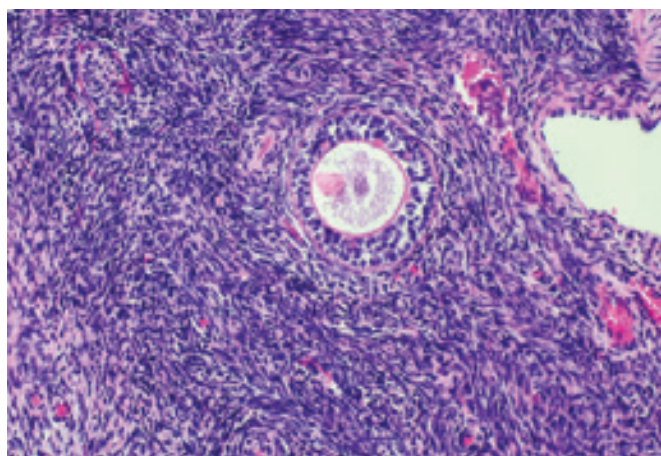
Obr. 9b. Histologický řez kortikální tkáně vaječníku po zamražení – primordiální folikl (barevní HE, 400×).
Fig. 9b. Histological section of ovarian cortical tissue after cryopreservation – primordial follicle (HE staining, 400×).
HE – hematoxylin a eozin



Obr. 10a. Histologický řez kortikální tkáně vaječníku před zamražením – primární folikl (barevní HE, 200×).
Fig. 10a. Histological section of ovarian cortical tissue before cryopreservation – primary follicle (HE staining, 200×).
HE – hematoxylin a eozin

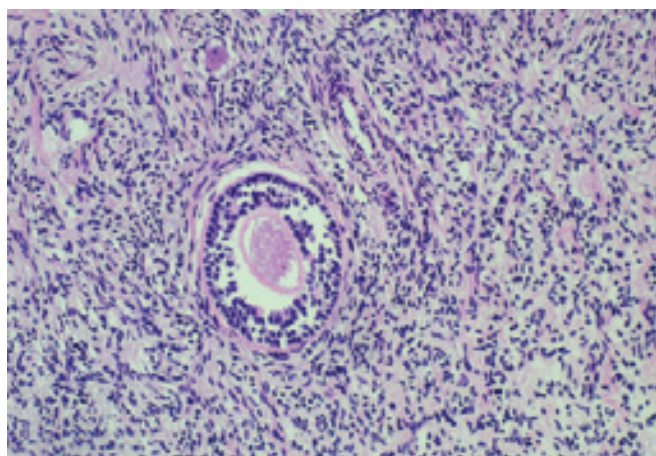


Obr. 10b. Histologický řez kortikální tkáně vaječníku po zamražení – primární folikl (barevní HE, 400×).
Fig. 10b. Histological section of ovarian cortical tissue after cryopreservation – primary follicle (HE staining, 400×).
HE – hematoxylin a eozin



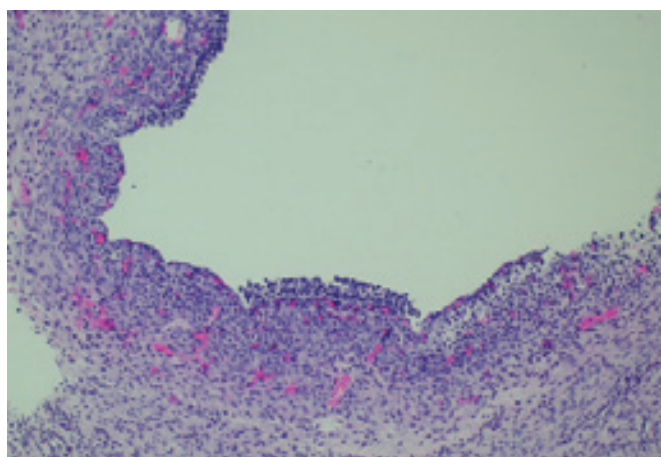
Obr. 11a. Histologický řez kortikální tkáně vaječníku před zamražením – sekundární folikl (barevný HE, 200×).

Fig. 11a. Histological section of ovarian cortical tissue before cryopreservation – secondary follicle (HE staining, 200×).
HE – hematoxylin a eozin



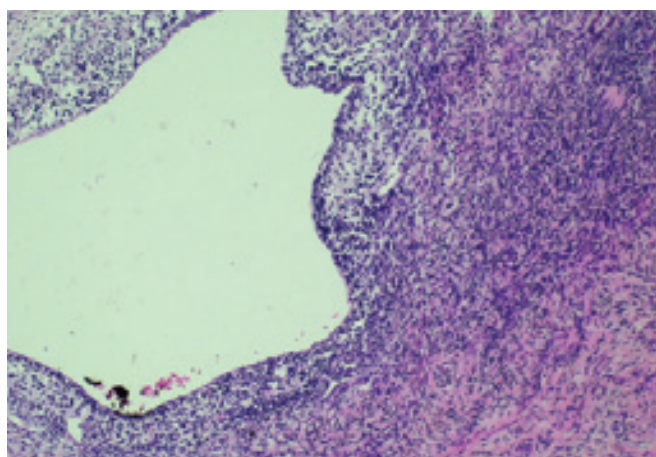
Obr. 11b. Histologický řez kortikální tkáně vaječníku po zamražení – sekundární folikl (barevný HE, 200×).

Fig. 11b. Histological section of ovarian cortical tissue after cryopreservation – secondary follicle (HE staining, 200×).
HE – hematoxylin a eozin



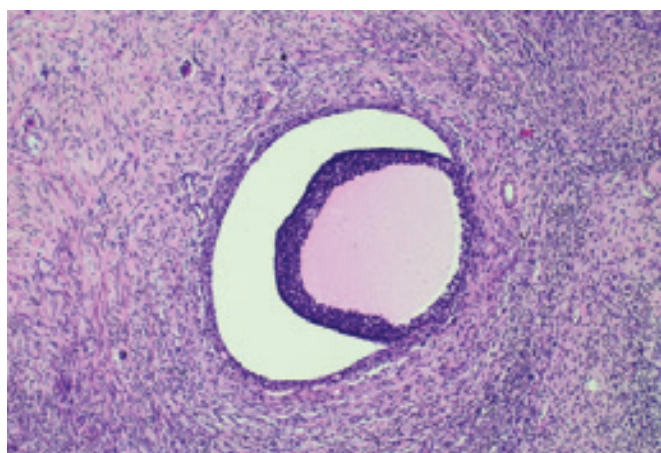
Obr. 12a. Histologický řez kortikální tkáně vaječníku před zamražením – antrální folikl (barevný HE, 100×).

Fig. 12a. Histological section of ovarian cortical tissue before cryopreservation – antral follicle (HE staining, 100×).
HE – hematoxylin a eozin



Obr. 12b. Histologický řez kortikální tkáně vaječníku po zamražení – antrální folikl (barevný HE, 100×).

Fig. 12b. Histological section of ovarian cortical tissue after cryopreservation – antral follicle (HE staining, 100×).
HE – hematoxylin a eozin



Obr. 12c. Histologický řez kortikální tkáně vaječníku po zamražení – antrální folikl (barevný HE, 100×).

Fig. 12c. Histological section of ovarian cortical tissue after cryopreservation – antral follicle (HE staining, 100×).
HE – hematoxylin a eozin

zpracování při fixaci a krájení, nelze však vyloučit ani vliv samotné kryokonzervace následného rozmražení. Tyto změny však nelze histologicky jednoznačně odlišit.

Morfologie folikulů všech vývojových stadií (primordiální, primární, sekundární) zůstala zachována, jednotlivé vrstvy folikulů byly dobře rozlišitelné a hodnotitelné.

V hodnocené ovariální tkáni nebyly přítomny žádné nádorové struktury, známky endometriózy ani jiné patologické změny.

Diskuze

Výsledky této studie ukazují, že kryokonzervace ovariální tkáně metodou pomalého mražení umožňuje zachování dobré morfologické integrity folikulů, zejména primordiálních, které tvoří klíčovou a nejpočetnější folikulární populaci v kortikální části ovaria. Tato zjištění potvrzují efektivitu metody pro uchování ovariální tkáně a podporují její využití v klinické praxi jako účinné strategie zachování plodnosti u vybraných skupin pacientek.

Dominance primordiálních folikulů ve vzorcích odpovídá jejich fyziologickému rozložení v ovariální tkáni mladých žen a potvrzuje správnost odběrové a zpracovatelské techniky, která upřednostňuje zachycení kortikální vrstvy. Ve všech hodnocených vzorcích byla morfologie primordiálních, primárních a sekundárních folikulů zachována, jednotlivé buněčné vrstvy byly histologicky rozlišitelné a nebyly patrné známky degenerace, apoptózy či ireverzibilního poškození. Přítomnost těchto struktur po kryokonzervaci a rozmražení odpovídá výsledkům dosavadních studií, které prokazují vysokou odolnost primordiálních folikulů vůči chladovému stresu a jejich schopnost přežít proces zamražení [42].

Mírné edematózní změny v kortikálním stromatu, pozorované u některých vzorků, mohou být částečně artefaktem fixace a parafinizace. Tyto změny jsou nicméně považovány za reverzibilní a nezhoršují hodnotitelnost ani kvalitu folikulární struktury. Podobné nálezy byly popsány i v jiných studiích zabývajících se histologickým hodnocením zamražené ovariální tkáně [43]. Zachování integrity stromatu je přitom důležité nejen z hlediska podpory přežívání folikulů, ale také pro revasularizaci transplantátu a jeho funkční integraci v místě reimplantace.

Z hlediska technického zpracování tkáně bylo zjištěno, že forma přípravy tkáně má přímý vliv na poměr zastoupení kortikální a medulární oblasti.

Zpracování tkáně do čtvercových bloků vede k vyššímu podílu kortexu, tedy vrstvy s nejvyšší folikulární hustotou a klinickým významem. Oproti tomu lamelární řezy obsahují více meduly, která je na folikuly chudší. Toto pozorování má významný dopad na optimalizaci laboratorních i operačních postupů, jelikož výběr vhodného tvaru a tloušťky preparátu může zvýšit efektivitu kryokonzervace a následné transplantace.

Laparoskopický odběr ovariální tkáně představuje v současnosti standardní přístup k zachování fertility u onkologických pacientek, a to zejména v případech, kdy není možné provést řízenou ovariální stimulaci a odběr oocytů – u prepubertálních dívek nebo u pacientek s potřebou urgentního zahájení gonadotoxické léčby. Výhodou této metody je nejen její univerzálnost, ale i fakt, že odběr lze provést nezávisle na menstruačním cyklu a bez nutnosti hormonální přípravy. Ve srovnání s jinými metodami nabízí transplantace ovariální tkáně také obnovení endogenní endokrinní funkce, což je významné z hlediska celkové kvality života pacientek po onkologické léčbě.

Významným přínosem této práce je detailní popsání celého procesu – od odběru přes laboratorní zpracování až po histopatologické vyhodnocení – v rámci jednoho pracoviště. Krátká doba transportu tkáně a zachování chladového řetězce zvyšují pravděpodobnost zachování folikulární integrity a podporují kvalitu výsledné kryokonzervace.

Studie rovněž ukazuje potenciál využití ovariální tkáně odebrané u transgender osob, které byly při narození přiřazeny jako ženy (AFAB). I přes dlouhodobou hormonální terapii androgeny byly ve všech případech nalezeny dobře zachovalé folikuly všech vývojových stadií.

Kryokonzervace ovariální tkáně metodou pomalého zmražení umožňuje zachování struktury folikulů i celkové histologické integrity tkáně.

Výsledky podporují použití této metody nejen u onkologických pacientek, ale i u dalších skupin, například pacientek s genetickým rizikem předčasného ovariálního selhání. Optimalizace laboratorních protokolů a standardizace operační techniky mohou dále zvýšit její klinickou efektivitu a bezpečnost. Zajištění multidisciplinární spolupráce mezi onkology, gynekology, embryology a patologií bude klíčem k úspěšnému začlenění této metody do širší klinické praxe zachování fertility.

Závěr

Histologické hodnocení potvrdilo, že ovariální tkáň kryokonzervovaná metodou pomalého zamražení si zachovává dobrou morfologii folikulů včetně intaktní struktury. Výsledky dále ukázaly, že zpracování tkáně ve formě čtverečků je lepší pro zachování vyššího podílu funkčně významné kortikální oblasti.

Nepřítomnost patologických struktur potvrzuje vhodnost takto uchované tkáně pro klinické využití, zejména v rámci autotransplantačních strategií fertilitní ochrany u onkologických pacientek.

Literatura

1. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019; 25(6): 673–693. doi: 10.1093/humupd/dmz027.
2. Sheshpari S, Shahnazi M, Mobarak H et al. Ovarian function and reproductive outcome after ovarian tissue transplantation: a systematic review. *J Transl Med* 2019; 17(1): 396. doi: 10.1186/s12967-019-02149-2.
3. Clark RA, Mostoufi-Moab S, Yasui Y et al. Predicting acute ovarian failure in female survivors of childhood cancer: a cohort study in the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) and the St Jude Lifetime Cohort (SJLIFE). *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 436–445. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30818-6.
4. Anderson RA, Wallace WH, Telfer EE. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: clinical and research perspectives. *Hum Reprod Open* 2017; 2017(1): hox001. doi: 10.1093/hropen/hox001.

5. Andersen CY, Bollerup AC, Kristensen SG. Defining quality assurance and quality control in ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a call to action. *Hum Reprod* 2018; 33(7): 1201–1204. doi: 10.1093/humrep/dey105.
6. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018; 109(3): 478.e2–485.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.018.
7. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35(4): 561–570. doi: 10.1007/s10815-018-1144-2.
8. Marin L, Bedoschi G, Kawahara T et al. History and current state of ovarian tissue auto-transplantation with cryopreserved tissue: a successful translational research journey from 1999 to 2020. *Reprod Sci* 2020; 27(4): 955–962. doi: 10.1007/s43032-019-00066-9.
9. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Live-birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364(9443): 1405–1410. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17222-X.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019; 112(6): 1022–1033. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013.
11. Haering C, Coyne K, Daunov K et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in patients with hemoglobin disorders: a comprehensive review. *J Clin Med* 2024; 13(13): 3631. doi: 10.3390/jcm13133631.
12. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021; 115(5): 1102–1115. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.008.
13. Meirow D, Hardan I, Dor J et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 2008; 23(5): 1007–1013. doi: 10.1093/humrep/den055.
14. Soares M, Saussoy P, Maskens M et al. Elimination of malignant cells from cryopreserved ovarian tissue is possible in leukaemia patients. *Br J Haematol* 2017; 178(2): 231–239. doi: 10.1111/bjh.14657.
15. Kim SS. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(6): 489–493. doi: 10.1007/s10815-012-9757-3.
16. Marco A, Gargallo M, Ciriza J et al. Current fertility preservation steps in young women suffering from cancer and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2024; 25(8): 4360. doi: 10.3390/ijms25084360.
17. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017; 377(17): 1657–1665. doi: 10.1056/NEJMra1614676.
18. Martínek J, Vacek Z. *Histologický atlas*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2009.
19. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier 2017.
20. Richards JS, Pangas SA. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest* 2010; 120(4): 963–972. doi: 10.1172/JCI41350.
21. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1(2): 81–87. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136365.
22. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2019.
23. Zhang T, He M, Zhang J et al. Mechanisms of primordial follicle activation and new pregnancy opportunity for premature ovarian failure patients. *Front Physiol* 2023; 14: 1113684. doi: 10.3389/fphys.2023.1113684.
24. Williams CJ, Erickson GF. Morphology and physiology of the ovary. In: *Endotext*. 2005 [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/>.
25. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 2003; 80(1): 116–122. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00544-2.
26. Tilly JL. Apoptosis and ovarian function. *Rev Reprod* 1996; 1(3): 162–172. doi: 10.1530/ror.0.0010162.
27. Knight PG, Glicker C. TGF- β superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 2006; 132(2): 191–206. doi: 10.1530/rep.1.01074.
28. Eppig JJ. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction* 2001; 122(6): 829–838. doi: 10.1530/rep.0.1220829.
29. Richards JS, Jahnsen T, Hedin L et al. Ovarian follicular development: from physiology to genes. *Recent Prog Horm Res* 1987; 43: 231–276. doi: 10.1016/b978-0-12-571143-2.50012-5.
30. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 2015; 30(12): 2838–2845. doi: 10.1093/humrep/dev230.
31. Anderson RA, Wallace WH, Telfer EE. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: clinical and research perspectives. *Hum Reprod Open* 2017; 2017(1): hox001. doi: 10.1093/hropen/hox001.
32. Amorim CA, Shikanov A. The artificial ovary: current status and future perspectives. *Future Oncol* 2016; 12(20): 2323–2332. doi: 10.2217/fon-2016-0202.
33. Mazur P. Freezing of living cells: mechanisms and implications. *Am J Physiol* 1984; 247(3 Pt 1): C125–C142. doi: 10.1152/ajpcell.1984.247.3.C125.
34. Newton H, Aubard Y, Rutherford A et al. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod* 1996; 11(7): 1487–1491. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019423.
35. Perelli F, Fusi G, Lonati L et al. Laparoscopic ovarian tissue collection for fertility preservation in children with malignancies: a multicentric experience. *Front Surg* 2024; 11: 1352698. doi: 10.3389/fsurg.2024.1352698.
36. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L et al. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2018; 36(2): 188–196. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.10.109.

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Dedikace: Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

Dedication: Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNOI, 00098892).

37. Duncan FE, Zelinski M, Gunn AH et al. Ovarian tissue transport to expand access to fertility preservation: from animals to clinical practice. *Reproduction* 2016; 152(6): R201–R210. doi: 10.1530/REP-15-0598.

38. Hončová V. Kryokonzervace ovariální tkáně jako metoda pro zachování fertility u žen. *Ceska Gynekol* 2023; 88(1): 44–51. doi: 10.48095/cccg202344.

39. Bastings L, Liebenthron J, Westphal JR et al. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation in a major European center. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31(8): 1003–1012. doi: 10.1007/s10815-014-0239-7.

40. Dittrich R, Hackl J, Lotz L et al. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryo-

preserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril* 2015; 103(2): 462–468. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.045.

41. HARVEY MAIN. Planer Kryo 370. 2025 [online]. Available from: <https://www.harveymain.com/products/Planer/Kryo370.php>.

42. Donnez J, Jadoul P, Squifflet J et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(1): 87–100. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.09.003.

43. Rosendahl M, Greve T, Andersen CY. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30(1): 11–24. doi: 10.1007/s10815-012-9912-x.

ORCID autorů

V. Hončová 0000-0001-7066-7853

J. Vodička 0000-0003-0446-4454

Z. Slobodová 0000-0001-7755-048X

R. Pilka 0000-0001-8797-1894

Doručeno/Submitted: 26. 7. 2025

Přijato/Accepted: 30. 7. 2025

Mgr. Veronika Hončová

Porodnicko-gynekologická klinika

LF UP a FN Olomouc

Zdravotníků 248/7

779 00 Olomouc

veronika.honcova@fnol.cz



Cenově dostupný dvoubalónkový katetr pro zrání děložního hrdla

Snižuje potřebu farmakologické indukce

Nižší riziko hyperstimulace dělohy
(ve srovnání s medikamentózní indukcí)

Vyšší účinnost než Foley katetr
díky dvěma balónkům působí na obě strany děložního hrdla

Jeho unikátní design umožňuje jemnou mechanickou stimulaci děložního hrdla,
což podporuje jeho zrání a dilataci.

Investujte do bezpečí a spokojenosti Vašich pacientek.

Více informací na www.medicross.cz nebo na e-mailu obchod@medicross.cz



Stanovenie markerov konzumácie etylalkoholu v tehotnosti

Determination of markers of ethyl alcohol consumption in pregnancy

M. Bodá¹, A. Chyba², J. Záhumenský¹, P. Pšenková¹

¹ II. Gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika

² Chemický ústav Slovenskej akadémie vied, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn: Expozícia plodu alkoholu počas tehotenstva (PAE – prenatal alcohol exposure), s celosvetovou prevalenciou približne 10 %, predstavuje najčastejšiu preventabilnú príčinu fetálnej morbidity, pričom najzávažnejším dôsledkom je fetálny alkoholový syndróm. Zlatým štandardom diagnostiky zostávajú dotazníky so samovýpoveďou o konzumácii alkoholu počas tehotenstva, avšak ich výpovedná hodnota je často obmedzená v dôsledku podhodnocovania spotreby. Preto je nevyhnutné zaviesť objektívnu diagnostickú metódu. Medzi najperspektívnejšie biomarkery patria metabolity etanolu v smolke novorodencov. V tejto pilotnej štúdii sme kvantifikovali prítomnosť etylglukuronidu (EtG) a etylsulfátu (EtS) v smolke a porovnali sme ich výskyt s údajmi o expozícii alkoholu na základe dotazníkov. Do štúdie bolo zaradených 51 tehotných žien. Od každého novorodenca bola odobratá vzorka smolky, ktorá bola následne analyzovaná pomocou kvapalinovej chromatografie s hmotnostnou spektrometriou. Každá účastníčka štúdie dostala dotazník týkajúci sa konzumácie alkoholu počas tehotenstva. EtG bol detegovaný v 41 vzorkách (80,3 %) a EtS v 51 vzorkách (100 %). Tri zo zapojených žien dotazník nevyplnili. Zo zostávajúcich 48 žien šesť (11,7 %) uviedlo konzumáciu alkoholu počas tehotenstva. Medián koncentrácií EtG a EtS bol 49,6 ng/g a 13,9 ng/g. U žien, ktoré uviedli konzumáciu alkoholu, boli mediány oboch biomarkerov vyššie v porovnaní so ženami, ktoré alkohol neudávali. Hodnoty EtG presahujúce 30 ng/g – ktoré podľa niektorých štúdií predstavujú hraničnú hodnotu pre expozíciu alkoholu – boli namerané u 82,35 % žien, ktoré uviedli abstinenciu počas tehotenstva. Naša štúdia potvrdzuje, že EtG a EtS sú spoľahlivé markery expozície etanolu v smolke novorodencov. Nepodarilo sa nám však stanoviť jednoznačné hraničné hodnoty týchto markerov pre diagnostiku PAE. Vysoké hladiny EtG u žien, ktoré popreli konzumáciu alkoholu, môžu byť dôsledkom expozície etanolu z iných zdrojov a/alebo endogénnej produkcie. Zostáva tiež možnosť neúplnej alebo nepresnej výpovede v dotazníkoch.

Kľúčové slová: fetálny alkoholový syndróm – mekonium – biomarkery – expozícia alkoholu počas tehotenstva

Summary: Prenatal alcohol exposure (PAE), with a global prevalence of approximately 10%, is the most common preventable cause of fetal morbidity, with fetal alcohol syndrome representing its most severe manifestation. The current gold standard for diagnosing PAE relies on self-reported questionnaires; however, underreporting remains a significant limitation. Consequently, there is a need for objective diagnostic methods. Among the most promising biomarkers are ethanol metabolites present in the first stool of newborns (meconium). In this preliminary study, we quantified ethyl glucuronide (EtG) and ethyl sulfate (EtS) in meconium samples and compared the results with self-reported PAE data from questionnaires. The study included 51 pregnant women. A meconium sample was collected from each newborn and analyzed using liquid chromatography-mass spectrometry. All participants were asked to complete a questionnaire regarding alcohol consumption during pregnancy. EtG was detected in 41 samples (80.3%) and EtS was present in all 51 samples (100%). Three of the 51 women did not complete the questionnaire. Of the remaining 48, six (11.7%) reported alcohol consumption during pregnancy. The median concentrations of EtG and EtS were 49.6 ng/g and 13.9 ng/g, respectively. Median levels of both biomarkers were higher among women who reported alcohol use compared to those who denied it. Notably, EtG concentrations exceeding 30 ng/g – previously suggested in the literature as a potential cutoff for PAE – were found in 82.35% of women who reported no alcohol use. This study confirms that EtG and EtS are reliable markers of ethanol exposure in meconium. However, we were unable to determine definitive cutoff values for PAE based on these biomarkers. Elevated EtG levels in women who denied alcohol consumption may be attributable to alternative sources of ethanol exposure or endogenous ethanol production. The possibility of underreporting PAE also cannot be ruled out.

Key words: fetal alcohol syndrome – meconium – biomarkers – prenatal alcohol exposure

Úvod

Expozícia plodu alkoholu počas tehotenstva predstavuje najčastejšiu preventabilnú príčinu materskej, a predovšetkým fetálnej, morbidity. Jej celosvetová prevalencia sa pohybuje okolo 10 % [1], pričom v niektorých krajinách a rizikových populačných skupinách je ešte vyššia [2]. Rôzne spôsoby a vzorce konzumácie alkoholu počas tehotenstva môžu mať rôznorodý vplyv na vývoj plodu. Doposiaľ nebolo stanovené množstvo ani časový rámec konzumácie alkoholu, ktorý by bol považovaný za bezpečný. Z tohto dôvodu medzinárodné zdravotnícke a odborné organizácie konzumáciu alkoholu počas tehotenstva jednoznačne neodporúčajú [3].

Najzávažnejšou formou dôsledkov prenatalnej expozície alkoholu je fetálny alkoholový syndróm (FAS), ktorý je súčasťou širšieho spektra fetálnych alkoholových porúch (FASD) [4]. Ich prevalencia v bežnej populácii sa odhaduje na približne 0,77 %, pričom v niektorých regiónoch, ako je Severná Amerika a Európa, môže dosahovať až 2–5 % [5]. Podľa štúdií sa predpokladá, že z 13 matiek, ktoré počas tehotenstva preukázateľne konzumovali alkohol, jedna porodí dieťa s FASD [6], pričom FAS sa vyskytne u jednej zo 67 takýchto matiek [4]. Spektrum prejavov FASD môže zahŕňať morfológické abnormality tváre, srdca, centrálného nervového systému, rastovú retardáciu, ako aj rôzne nešpecifické neurobehaviorálne poruchy a odchýlky [7]. Napriek existencii viacerých diagnostických a klasifikačných systémov je v dôsledku ich nejednotnosti náročné zachytiť všetky prípady, najmä v ranom štádiu, a obzvlášť v prípadoch, kde chýbajú morfológické príznaky [8].

Jednou z možností zisťovania expozície alkoholu počas tehotenstva sú dotazníky. Ich výpovedná hodnota je však obmedzená, pretože nie je možné overiť pravdivosť uvedených údajov. Štúdie preukázali, že aj ženy s potvrdenou konzumáciou alkoholu túto skutočnosť často nepriznali [9].

Diagnostické aj terapeutické možnosti pri FASD sú, napriek prebiehajúcej výskumu, stále značne obmedzené. Mnohé prípady zostávajú nediagnostikované alebo sú diagnostikované oneskorene, často až v priebehu života postihnutého jedinca. Liečba si vo väčšine prípadov vyžaduje celoživotné multidisciplinárne úsilie a predstavuje výraznú záťaž pre zdravotnícky, sociálny aj ekonomický systém [2,8–10].

Z uvedených dôvodov boli realizované viaceré štúdie zamerané na hľadanie objektívnych metód na zistenie konzumácie alkoholu počas tehotenstva [3]. Skúmali sa rôzne biomarkery v biologických materiáloch matky aj plodu, ako sú krv, moč, vlasy, nechty či smolka [11]. Smolka novorodenca sa začína tvoriť približne od 20. týždňa tehotenstva, čo z nej robí vhodný biologický materiál na zistenie chronickej expozície alkoholu počas dlhého obdobia gravidity, hoci je dostupná len počas prvých troch dní po pôrode [12]. Podľa viacerých štúdií je práve smolka považovaná za najvhodnejší materiál na detekciu intrauterinnej expozície alkoholu [13].

Doterajšie výskumy sa zameriavali na detekciu rôznych metabolitov etanolu v smolke novorodenca. Medzi najperspektívnejšie biomarkery patrili etylestery mastných kyselín, etylglukuronid (EtG) a etylsulfát (EtS), ktoré preukázali najvyššiu zhodu s údajmi získanými z dotazníkov. Napriek tomu výsledky doterajších štúdií zatiaľ neumožňujú stanoviť jednoznačné hraničné (cut-off) hodnoty týchto markerov pre všeobecné použitie v populácii [12–15].

Cieľom tejto pilotnej štúdie bolo stanoviť prítomnosť biomarkerov etylalkoholu (EtG a EtS) v populácii tehotných žien na Slovensku a porovnať ich koncentrácie s údajmi získanými z dotazníkov o konzumácii alkoholu počas tehotenstva.

Štúdia bola schválená Etickou komisiou Univerzitnej nemocnice Bratislava dňa 12. 10. 2022 (EK/153/2022).

Metódy

Metodický postup rekrutácie probandiek a dotazníkové šetrenie

Pacientky do štúdie boli rekrutované v prenatalnej poradni II. Gynekologicko-pôrodníckej kliniky v 36. týždni tehotnosti. Po pôrode bola odobraná vzorka smolky každému novorodencovi a odoslaná na analýzu. Každý rodič bol po pôrode vydaný skriningový dotazník ohľadne konzumácie alkoholu. Najlepšie skúsenosti v populácii tehotných sú s T-ACE skriningovým dotazníkom a s WHO hodnotením pomocou dotazníku AUDIT.

Metodický postup chemickej analýzy vzorky smolky

Vzorka sa odoberala do plastových uzatvárateľných kontajnerov, zmrazila sa na -20°C a následne sa transportovala na Chemický ústav Slovenskej akadémie vied (CHÚ SAV). Po rozmrazení sa vzorka extrahovala pomocou vortexu a ultrazvuku do dvojfázového systému voda – hexán, pričom polárne metabolity etylglukuronid a etylsulfát ostali v polárnom rozpúšťadle a nepolárne metabolity ako sú etylestery mastných kyselín a fosfatidyletanolu prešli do nepolárneho rozpúšťadla. Následne sa centrifugáciou oddelili pevné zvyšky materiálu a odobrali sa alikvotné vzorky. Polárna fáza sa po filtrácii analyzovala pomocou kvapalinovej chromatografie (LC-MS). Chromatograf je vybavený s hmotnostnými detektormi s trojitým kvadrupólom umožňujúcim meranie MS2. Detekcia sa uskutočnila metódou selekcie iónov o zvolenej hmotnosti na prvom kvadrupóle, následne štiepenie týchto iónov na druhom kvadrupóle a nakoniec znova selekcia vybraného fragmentu o zvolenej hmotnosti a jeho detekcia na poslednom kvadrupóle. Táto metóda má vysokú špecifitu a citlivosť dosahujúcu detekčné limity ppt. Kvantifikácia sa robila pomocou štandardov.

Štatistické spracovanie

Získané údaje z dotazníkov a z analýz boli vložené do Microsoft Excel a štatisticky

spracované pomocou software OpenEpi. Za štatisticky významnú bola považovaná hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Do pilotnej štúdie bolo zaradených 51 žien, ktoré porodili na II. Gynekologicko-pôrodníckej klinike v Bratislave. Od troch účastníčok sa nepodarilo získať údaje z dotazníkov. Zo zostávajúcich 48 žien len šesť (11,76 %) uviedlo konzumáciu alkoholu počas tehotenstva. Vo všetkých prípadoch išlo o malé množstvo (1–3 alkoholické nápoje za mesiac) (tab. 1).

Etylglukuronid (EtG) bol detegovaný v 41 vzorkách smolky s mediánom 49,6 ng/g (rozsah: 11,8–288 030,7 ng/g). V deviatich vzorkách EtG detegovaný nebol. Zo žien, ktorých vzorky nevykazovali prítomnosť EtG, sedem uviedlo abstinenciu a dve uviedli konzumáciu alkoholu počas tehotenstva. V skupine žien, ktoré neudávali konzumáciu alkoholu, bol medián EtG nižší (43 ng/g) v porovnaní so skupinou žien, ktoré alkohol konzumovali (61,8 ng/g). Nepotvrdili sme však štatisticky významný vzťah medzi udanou konzumáciou alkoholu a nameranými hodnotami EtG v smolke (graf 1).

Všetky hodnoty EtG boli nad hranicou kvantifikácie podľa štúdie Himes et al., teda nad 5 ng/g. V 35 prípadoch hodnoty presiahli 30 ng/g, čo je podľa Himes et al. hranica spojená s preukázanou konzumáciou alkoholu počas tehotenstva na základe dotazníkových údajov. Všetky ženy, ktoré uviedli konzumáciu alkoholu, mali hodnotu EtG vyššiu ako 30 ng/g. Zo 34 žien, ktoré podľa dotazníkov alkohol nekonzumovali, malo až 28 hodnoty EtG nad touto hranicou.

Jedna vzorka vykazovala extrémne vysokú hodnotu EtG (288 030,7 ng/g). Pre túto pacientku však nemáme k dispozícii údaje z dotazníka o konzumácii alkoholu.

Etylsulfát (EtS) bol detegovaný vo všetkých 51 vzorkách smolky s mediánom 13,9 ng/g (rozsah: 2,9–204,2 ng/g).

Tab. 1. Koncentrácie EtG a EtS v smolke (ng/g). PAE áno = ženy, ktoré udali konzumáciu alkoholu v tehotnosti. PAE nie = ženy ktoré udali abstinenciu od alkoholu v tehotnosti. PAE neznáme = ženy ktoré nevyplnili dotazník. ND = nepodarilo sa stanoviť hodnotu markeru v smolke (not detected).

Tab. 1. Concentrations EtG and EtS in fly ash (ng/g). PAE yes = women who reported alcohol consumption during pregnancy. PAE no = women who reported abstinence from alcohol during pregnancy. PAE unknown = women who did not fill out the questionnaire. ND = it was not possible to determine the value of the marker in the smolt (not detected).

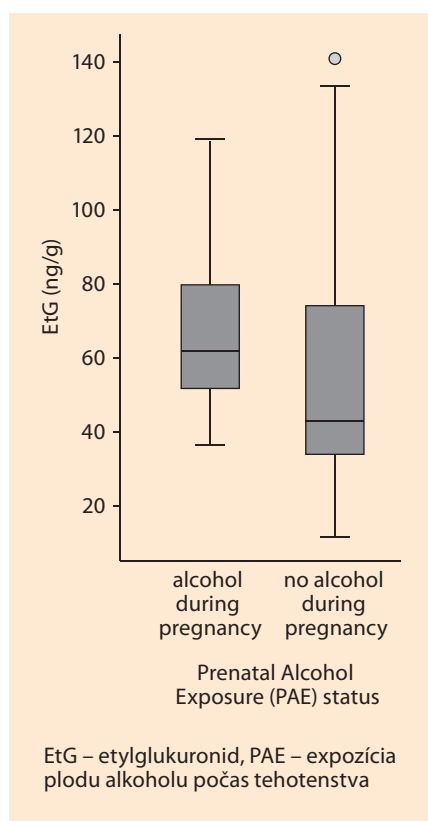
Vzorka	Etylglukuronid prepočet na navážku smolky (ng/g)	Etylsulfát prepočet na navážku smolky (ng/g)	Vzorka	Etylglukuronid prepočet na navážku smolky (ng/g)	Etylsulfát prepočet na navážku smolky (ng/g)
1	43,0	8,2	27	35,5	7,6
2	11,8	6,5	28	35,7	2,9
3	31,8	16,4	29	71,1	10,5
4	ND	7,8	30	16,0	24,4
5	74,4	15,3	31	ND	19,7
6	33,6	6,5	32	42,6	9,8
7	39,1	10,8	33	119,0	15,2
8	95,2	16,8	34	ND	11,6
9	ND	6,6	35	75,9	9,4
10	65,8	20,9	36	44,6	10,5
11	50,4	3,9	37	26,5	11,1
12	35,2	11,4	38	92,6	83,3
13	73,9	17,2	39	166,5	75,3
14	36,6	8,6	40	ND	54,7
15	38,0	27,5	41	108,6	13,3
16	22,6	31,5	42	140,8	15,4
17	56,9	27,3	43	193,9	23,4
18	35,1	24,0	44	ND	96,5
19	71,5	17,6	45	288 030,7	204,2
20	ND	15,7	46	66,7	3,7
21	84,4	8,4	47	55,1	5,4
22	ND	27,5	48	26,3	13,9
23	34,5	4,6	49	89,3	35,9
24	133,4	26,6	50	ND	10,8
25	22,2	12,4	51	48,8	20,4
26	25,9	3,2			

■ PAE áno ■ PAE neznáme □ PAE nie ND = not detected

EtG – etylglukuronid, EtS – etylsulfát, PAE – expozícia plodu alkoholu počas tehotenstva

Medián EtS bol nižší u žien, ktoré neudávali konzumáciu alkoholu (12 ng/g; rozsah: 2,9–83 ng/g), v porovnaní so ženami, ktoré alkohol konzumovali (15,4 ng/g; rozsah: 3,7–96,5 ng/g). Všetky hodnoty

EtS presiahli hranicu kvantifikácie podľa Himes et al., ktorá je 2,5 ng/g. Nepotvrdili sme však štatisticky významný vzťah medzi hladinami EtS a konzumáciou alkoholu počas tehotenstva (grafy 2, 3).



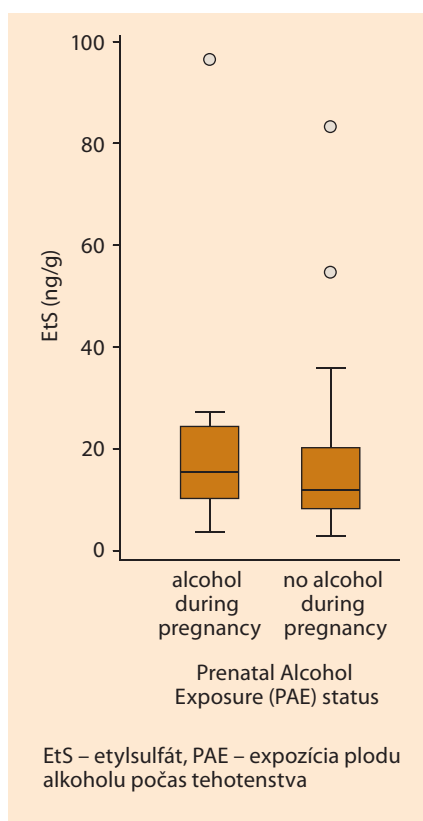
Graf 1. Porovnanie hodnôt etylglukuronidu zo smolky medzi skupinou žien, ktoré konzumovali alkohol počas tehotenstva oproti ženám, ktoré nekonzumovali alkohol počas tehotenstva.

Graph 1. Comparison of ethyl glucuronide levels in meconium between the group of women who consumed alcohol during pregnancy and women who did not consume alcohol during pregnancy.

Najvyššia hodnota EtS (204,2 ng/g) bola nameraná v rovnakej vzorke, v ktorej sa zistila aj najvyššia hodnota EtG.

Diskusia

Prevalencia konzumácie alkoholu počas tehotenstva v našej študijnej skupine bola 11,76 %, čo približne zodpovedá celosvetovej prevalencii udávanej na úrovni 10 % [1]. Naše výsledky podporujú vhodnosť použitia smolky ako biologického materiálu na detekciu biomarkerov expozície alkoholu počas tehotenstva. EtG bol detegovaný v 80,3 % vzoriek a EtS vo všetkých

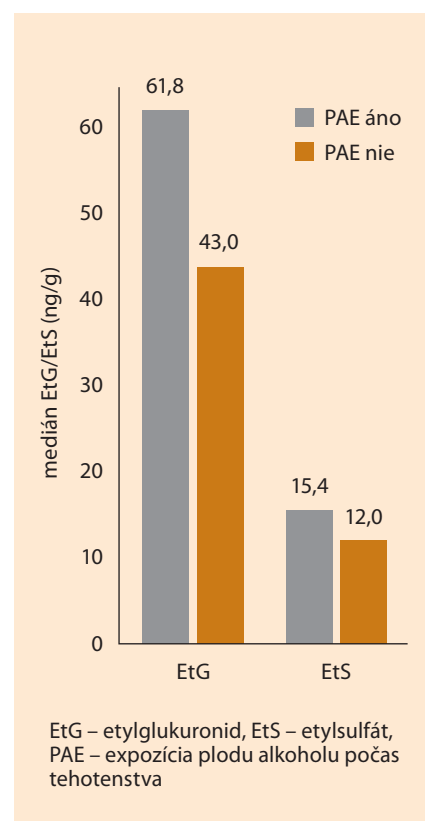


Graf 2. Porovnanie hodnôt etylsulfátu zo smolky medzi skupinou žien, ktoré konzumovali alkohol počas tehotenstva oproti ženám, ktoré nekonzumovali alkohol počas tehotenstva.

Graph 2. Comparison of ethyl sulphate levels in meconium between the group of women who consumed alcohol during pregnancy and women who did not consume alcohol during pregnancy.

(100 %) vzorkách nad hranicou detekcie. Tento nález môže potvrdzovať aj vyššiu stabilitu EtS v porovnaní s EtG pri vystavení externým faktorom, ako sú produkty obsahujúce alkohol, alebo pri niektorých ochoreniach ovplyvňujúcich metabolizmus alkoholu [15–17].

Zaujímavým zistením bolo, že v skupine žien, ktoré v dotazníkoch neuviedli konzumáciu alkoholu počas tehotenstva, až 82,35 % vykazovalo hodnoty EtG nad 30 ng/g. Táto hodnota je podľa Himes et al. v súčasnosti považovaná za najrelevantnejší dostupný objektivný ukazovateľ prenatálnej expozície



Graf 3. Porovnanie mediánu EtG a EtS (ng/g) medzi ženami, ktoré udávali konzumáciu alkoholu v tehotnosti a ženami, ktoré abstinovali v tehotnosti. PAE áno = ženy, ktoré udávali konzumáciu alkoholu v tehotnosti. PAE nie = ženy, ktoré udávali abstinenciu od alkoholu v tehotnosti.

Graph 3. Comparison of median EtG and EtS (ng/g) between women who reported alcohol consumption during pregnancy and women who abstained during pregnancy. PAE yes = women who reported alcohol consumption during pregnancy. PAE no = women who reported abstinence from alcohol during pregnancy.

alkoholu. Možným vysvetlením tohto nesúladu je nepresné alebo neúplné vyplnenie dotazníkov. Alternatívne môže ísť o exogénny prísun etylalkoholu, napríklad prostredníctvom ústnych vôd, dezinfekčných prostriedkov na ruky, alebo konzumáciou nealkoholických nápojov (najčastejšie piva), prípadne o endogénnu produkciu alebo znížené odbúravanie EtG. Tieto faktory však neboli

súčasťou aktuálneho dotazníka a ich zahrnutie by mohlo významne prispieť k presnosti budúcich štúdií [14–18].

Vzhľadom na obmedzenú veľkosť skúmanej vzorky a nízky počet žien, ktoré v dotazníkoch uviedli konzumáciu alkoholu počas tehotenstva, nebolo možné stanoviť spoľahlivé cutoff hodnoty pre EtG a EtS, ktoré by v našej populácii jednoznačne indikovali prenatálnu expozíciu etylalkoholu. Pre určenie takýchto hraničných hodnôt by bolo nevyhnutné pracovať so širšou a reprezentatívnejšou skupinou žien, v ktorej by bol vyšší podiel účastníčok, ktoré vierohodne priznávajú konzumáciu alkoholu počas gravidity. Presnosť týchto údajov je však v praxi často limitovaná vplyvom stigmatizácie a obáv z odsúdenia zo strany zdravotníkov či spoločnosti [2]. To môže viesť k podhodnoteniu výskytu expozície alkoholu, a tým aj k skresleniu výsledkov korelácie medzi biomarkermi a dotazníkovými údajmi. Navyše, aj pri vyššom počte priznanej konzumácie alkoholu je často ťažké získať presné údaje o množstve, frekvencii a čase požitia alkoholu, čo sú všetko faktory ovplyvňujúce koncentráciu biomarkerov v smolke [3,9].

Z metodologického hľadiska by bolo vhodné, aby budúce výskumy cielene zahrnuli rizikovejšie skupiny žien – napríklad ženy s anamnézou závislosti, ženy v sociálne znevýhodnených podmienkach, alebo pacientky so známami psychickej alebo psychiatrickej komorbidity, kde je vyššia pravdepodobnosť prenatálnej expozície alkoholu [1]. Paralelne s touto skupinou by mala byť zahrnutá aj dostatočne veľká kontrolná skupina žien, ktoré alkohol počas tehotenstva jednoznačne nekonzumovali, čo by umožnilo dôveryhodnejšie porovnanie medzi skupinami a presnejšie určenie diagnostických hraníc biomarkerov. Dôležitým predpokladom pre takýto výskum by bolo doplnenie štandardizovaného dotazníka o ďalšie faktory, ktoré môžu ovplyvniť hladiny EtG a EtS – ako sú používanie produktov s obsahom alkoholu (ústne vody, dezinfekčné prostriedky),

typ stravovania, prítomnosť infekcií alebo porúch metabolizmu, ako aj celkový zdravotný stav matky. Zaradenie týchto premenných by mohlo pomôcť rozlíšiť skutočnú expozíciu alkoholu od iných zdrojov zvýšenej hladiny biomarkerov a zároveň zvýšiť špecifitu a senzitivitu laboratórneho testovania [13].

Získanie takýchto podrobnejších údajov a ich následné využitie v širších, metodologicky robustných štúdiách predstavuje logický a nevyhnutný krok v úsilí o zavedenie objektívnej a spoľahlivej diagnostiky prenatálnej expozície alkoholu. Práve touto cestou sa plánujeme uberať v pokračovaní nášho výskumu.

Záver

Expozícia alkoholu počas tehotenstva a FAS patria medzi najčastejšie preventabilné príčiny fetálnej morbidity, pričom majú významný dopad na zdravotnícky, ekonomický aj sociálny systém [1,4,10]. Diagnostika sa v súčasnosti opiera najmä o sebahodnotenie spotreby alkoholu prostredníctvom dotazníkov, ktoré však nie sú dostatočne spoľahlivé. Z tohto dôvodu je nevyhnutné zlepšiť objektívne metódy diagnostiky expozície alkoholu počas tehotenstva, čo však predstavuje nemalú výzvu [3,12].

Za najvýznamnejšie biomarkery konzumácie alkoholu v tehotenstve sa v súčasnosti považujú etylglukuronid a etylsulfát zo smolky novorodenca. Viaceré štúdie, vrátane našich vlastných výsledkov potvrdili, že tieto biomarkery predstavujú vhodný a spoľahlivý spôsob objektívneho stanovenia prítomnosti metabolitov alkoholu v smolke. Navyše, na základe štúdie Himes et al. možno hodnoty EtG nad 30 ng/g považovať za objektívny dôkaz expozície plodu alkoholu v tehotenstve [13,15].

Jednoznačná interpretácia výsledkov s univerzálne platnými hraničnými hodnotami však zatiaľ chýba. Na dosiahnutie spoľahlivej a objektívnej diagnostiky FASD, ktorá by umožnila včasnú intervenciu, bude potrebný ďalší rozsiahly výskum [15].

Literatúra

1. Popova S, Charness ME, Burd L et al. Fetal alcohol spectrum disorders. *Nat Rev Dis Primer* 2023; 9(1): 11. doi: 10.1038/s41572-023-00420-x.
2. Dejong K, Olyaei A, Lo JO. Alcohol use in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2019; 62(1): 142–155. doi: 10.1097/GRF.0000000000000414.
3. Hur YM, Choi J, Park S et al. Prenatal maternal alcohol exposure: diagnosis and prevention of fetal alcohol syndrome. *Obstet Gynecol Sci* 2022; 65(5): 385–394. doi: 10.5468/ogs.22123.
4. Popova S, Lange S, Probst C et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5(3): e290–e299. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30021-9.
5. Wozniak JR, Riley EP, Charness ME. Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorders. *Lancet Neurol* 2019; 18(8): 760–770. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30150-4.
6. Lees B, Mewton L, Jacobus J et al. Association of prenatal alcohol exposure with psychological, behavioral, and neurodevelopmental outcomes in children from the adolescent brain cognitive development study. *Am J Psychiatry* 2020; 177(11): 1060–1072. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20010086.
7. Dörrie N, Föcker M, Freunschtl I et al. Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23(10): 863–875. doi: 10.1007/s00787-014-0571-6.
8. Mattson SN, Bernes GA, Doyle LR. Fetal alcohol spectrum disorders: a review of the neurobehavioral deficits associated with prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2019; 43(6): 1046–1062. doi: 10.1111/acer.14040.
9. Jańczewska I, Wierzbja J, Cichoń-Kotek M et al. Fetal alcohol spectrum disorders – diagnostic difficulties in the neonatal period and new diagnostic approaches. *Dev Period Med* 2019; 23(1): 60–61. doi: 10.34763/devperiodmed.20192301.6066.
10. Jonsson E. Fetal alcohol spectrum disorders (FASD): a policy perspective. *Can J Psychiatry* 2019; 64(3): 161–163. doi: 10.1177/0706743718773706.
11. Jones AW. Brief history of the alcohol biomarkers CDT, EtG, EtS, 5-HTOL, and PEth. *Drug Test Anal* 2024; 16(6): 570–587. doi: 10.1002/dta.3584.
12. Bager H, Christensen LP, Husby S et al. Biomarkers for the detection of prenatal alcohol exposure: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41(2): 251–261. doi: 10.1111/acer.13309.
13. Morini L, Marchei E, Vagnarelli F et al. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in meconium and hair-potential biomarkers of intrauterine exposure to ethanol. *Forensic Sci Int* 2010; 196(1–3): 74–77. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.12.035.
14. Walsham NE, Sherwood RA. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate. *Adv Clin Chem* 2014; 67: 47–71. doi: 10.1016/bs.acc.2014.09.006.
15. Himes SK, Dukes KA, Tripp T et al. Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty

acid ethyl ester, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate for detecting maternal drinking during pregnancy. Clin Chem 2015; 61(3): 523–532. doi: 10.1373/clinchem.2014.233718.

16. Helander A, Olsson I, Dahl H. Postcollection synthesis of ethyl glucuronide by bacteria in urine may cause false identification of alcohol consumption. Clin Chem 2007; 53(10): 1855–1857. doi: 10.1373/clinchem.2007.089482.

17. Costantino A, Digregorio EJ, Korn W et al. The effect of the use of mouthwash on ethylglucuronide concentrations in urine. J Anal Toxicol 2006; 30(9): 659–662. doi: 10.1093/jat/30.9.659.

18. Thierauf A. Urine tested positive for ethyl glucuronide and ethyl sulphate after the consumption of “non-alcoholic” beer. Forensic Sci Int. 2010 [online]. Available from: https://www.academia.edu/73715232/Urine_tested_positive_for_ethyl_glucuronide_and_ethyl_sulphate_after_the_consumption_of_non_alcoholic_beer.

ORCID autorov

A. Chyba 0009-0008-3155-3739

J. Záhumenský 0000-0003-0475-6035

P. Pšenková 0000-0002-5706-9936

Doručené/Submitted: 27. 4. 2025

Prijaté/Accepted: 5. 8. 2025

MUDr. Maroš Bodá

II. Gynekologicko-pôrodná klinika

LF UK a UN Bratislava

Ružinovská 6

826 06 Bratislava

Slovenská republika

marosboda@gmail.com

Publikačné etika: Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritériá pre publikácie zasielané do bio medicínskych časopisov.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt záujmov: Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie/práce nemajú žiadny konflikt záujmov.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Diabetes mellitus a těhotenství, jak analyzovat národní individuální data

Diabetes mellitus and pregnancy, how to analyze national individual-level data

J. Jírová^{1,2}, K. Anderlová^{3,4}, H. Krejčí^{3,4}, V. Krejčí³, P. Šimják¹, L. Szczuková¹, J. Jarkovský^{1,5}, A. Pařízek³

¹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

² Katedra demografie a geodemografie PřF UK, Praha

³ Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Souhrn: Cíl: Představit metodologický rámec a analytické možnosti využití národních individuálních dat v oblasti diabetes mellitus v těhotenství, který představuje významný rizikový faktor pro zdraví matky i dítěte. **Soubor a metodika:** Národní zdravotnický informační systém je páteřním systémem centralizovaných dat o českém zdravotnictví. Díky vzájemné propojitelnosti evidovaných údajů umožňuje při nastavení vhodného algoritmu podrobně analyzovat i data o výskytu diabetes mellitus v souvislosti s těhotenstvím. Vstupním souborem pro analýzu byly porody v období 2012–2023 evidované v Národním registru reprodukčního zdraví, modulu Rodiček. Celkem do analýzy vstupovalo 1 240 227 porodů. K těmto údajům byl dohledán záznam o výskytu onemocnění v Národním registru hrazených zdravotních služeb. **Výsledky a závěr:** Na základě definovaných kritérií, jako jsou specifická léčiva, vykázané zdravotní výkony, zdravotnický materiál či diagnóza onemocnění, byla v roce 2023 stanovena prevalence diabetes mellitus mezi rodičkami na 15,4 %. Díky propojitelnosti Národního zdravotnického informačního systému a vytvořené definici těhotné ženy s diabetem bude nadále možné analyzovat výskyt tohoto specifického onemocnění a jeho dopady na zdraví na celostátní úrovni.

Klíčová slova: diabetes mellitus – kontinuální monitorování glukózy – gestační diabetes – kontrola glykemie – gravidita

Summary: Objective: This study aims to present the methodological framework and analytical approaches for utilizing national individual-level data on diabetes mellitus in pregnancy, a condition that poses a significant risk to the health of both mother and child. **Materials and methodology:** The National Health Information System serves as the central repository for data on the Czech healthcare system. Through the integration of various recorded datasets, it enables detailed analysis of the incidence of diabetes mellitus in connection with pregnancy, provided that an appropriate analytical algorithm is applied. The input dataset for the analysis consisted of births recorded between 2012 and 2023 in the National Register of Reproductive Health, specifically the Mothers module. In total, 1,240,227 births were included in the analysis. For each case, the presence of the disease was verified using records from the National Register of Reimbursed Health Services. **Results and conclusion:** Based on the defined criteria, including specific medications, reported medical procedures, medical devices, and disease diagnoses, the prevalence of diabetes mellitus among parturient women was determined to be 15.4%. Thanks to the interconnected structure of the National Health Information System and newly established definition of a pregnant woman with diabetes, it will be possible to continue analyzing the prevalence and health impacts of this condition at the national level.

Key words: diabetes mellitus – continuous glucose monitoring – gestational diabetes – glycemic control – pregnancy

Úvod

Těhotenství žen s diabetem je spojeno s celou řadou rizik pro matku i plod. Mezi nejzávažnější a nejčastěji uváděná patří spontánní potraty, zvýšený výskyt

vrozených vad, poruchy růstu plodu ať už ve formě akcelerace, nebo naopak růstové restrikce, zvýšené riziko porodních poranění, náhlá intrauterinní smrt plodu, poruchy psychomotorického

vývoje, předčasný porod nezralého novorozence či rozvoj diabetické fetopatie. Diabetes rovněž zvyšuje riziko rozvoje hypertenze a preeklampsie u matky [1].

Pro důkladné hodnocení výskytu těhotenských a perinatálních komplikací u žen s diabetem jsou nezbytná kvalitní individuální data. Naším cílem proto bylo navrhnout a ověřit funkční metodiku identifikace těhotenství komplikovaných diabetem v centrálně evidovaných zdravotnických datech. Implementace tohoto přístupu umožňuje provádět rozsáhlé retrospektivní analýzy a objektivně hodnotit perinatální výsledky těhotenství u žen s diabetem. Tím se vytváří základ pro kvalifikovaná rozhodnutí zaměřená na zlepšení péče o matku a dítě v budoucnu. V České republice je klíčovým nástrojem pro takové analýzy Národní zdravotnický informační systém (NZIS), který centralizuje data o poskytované péči a zdravotním stavu populace. Využití dat z NZIS umožňuje identifikovat oblasti vyžadující intervenci, optimalizovat zdravotnické služby a přispívat k efektivnějšímu plánování péče, což vede ke snížení perinatálních komplikací a zlepšení celkového zdravotního stavu populace.

Metodika a zdroje dat

Zdravotnická data v České republice shromažďuje a spravuje Ústav zdravotnických informací a statistiky v zákonem definovaném Národním zdravotnickém informačním systému, který je páteřním systémem centralizovaných dat o českém zdravotnictví. Díky vzájemné propojenosti evidovaných údajů z různých oblastí medicíny je velmi cenným datovým zdrojem umožňujícím komplexní hodnocení zdravotního stavu a kvality poskytované zdravotní péče [2].

V rámci Národního zdravotnického informačního systému jsou pro analýzu výskytu diabetu v těhotenství nejlépe využitelné dvě databáze, a to Národní registr reprodukčního zdraví a Národní registr hrazených zdravotních služeb. Každý z těchto registrů má svá specifika, silná i slabší místa. Jejich propojením vzniká funkční systém, který umožňuje využít přednosti obou databází

a minimalizovat nedostatky, s nimiž se oba registry potýkají.

Národní registr reprodukčního zdraví (NRRZ) nabízí pro analýzy zejména dlouhé časové řady, neboť individuální data sbírá už od roku 1994. Shromažďuje důležité a podrobné klinické informace o průběhu těhotenství a případných těhotenských ztrátách, přesně vymezuje začátek a konec těhotenství, což je klíčové pro možnost sledování výskytu zdravotních komplikací či poskytnuté léčby v průběhu těhotenství. Dále obsahuje údaje o průběhu porodu a raného šestinedělí. V části věnované novorozencům pak obsahuje informace o porodní adaptaci novorozenců, výskytu novorozeneckých komplikací, poskytnuté léčbě a případném výskytu vrozených vad.

Databáze NRRZ, modul Rodiček, přímo eviduje také výskyt diabetu před těhotenstvím a v jeho průběhu, a to už od roku 1994. Bohužel tyto počty trpí výraznou podhlášeností, a proto nejsou pro podrobné multifaktoriální analýzy vhodné. V klíčových parametrech, jak potvrzuje analytická studie publikovaná na webových stránkách Národního zdravotnického informačního portálu, dosahuje NRRZ velmi vysoké spolehlivosti. V hodnoceném období let 2016–2022 převyšoval počet porodů v NRRZ počty v NRHZS o 1,2 % případů [3]. To má několik důvodů, především NRRZ oproti NRHZS eviduje navíc porody samoplátkyň a porody cizinek bez trvalého či dlouhodobého pobytu v ČR. Díky vysoké úplnosti je databáze NRRZ velmi vhodná pro vymezení sledované množiny těhotenství.

Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS) je datově nejrobustnějším registrem NZIS, obsahuje informace o veškeré poskytnuté péči, která byla hrazena z veřejného zdravotního pojištění, tzn. vykázané a uznané zdravotní výkony, léčivé přípravky a materiál, který byl pacientovi poskytnut, a to od roku 2010. Hlášení dat zdravotním pojišťovnám podmiňuje úhrady za poskytnutou

péči, což je jednou z hlavních výhod registru, ale zároveň i jeho největší limitací. Díky přímé vazbě na úhradu jsou data v tomto registru kompletně zadávána. NRHZS je nenahraditelným zdrojem dat pro hodnocení objemu péče v podobě vykázaných zdravotních výkonů. Jako jediný obsahuje kompletní informace o léčbě poskytované specialisty či o léčbách vydaných na lékařský předpis. Mezi informace, které z registru naopak nelze čerpat, patří například výsledky vyšetření či poskytovaná péče, která spadá do paušálních plateb a úhradových balíčků.

Kombinací obou zdrojů dochází k vytvoření unikátního souboru dat. Národní registr reprodukčního zdraví přesně definuje skupinu těhotných žen, které ve sledovaném období potratily, či porodily dítě. Díky zaznamenané délce těhotenství lze snadno odvodit počátek těhotenství. Dále obsahuje podrobné údaje o novorozencích a výskytu vrozených vad. Napojením na data Národního registru hrazených zdravotních služeb je doplněna informace o výskytu diabetu.

Klasifikace

Základní členění diabetu v souvislosti s těhotenstvím rozlišuje dva typy, gestační (diagnostikovaný před graviditou: diabetes mellitus (DM) 1. typu, DM 2. typu a ostatní typy diabetu zjištěné před těhotenstvím) a gestační diabetes mellitus. Mají rozdílný průběh, různou závažnost pro těhotnou i plod a odlišný management léčby a sledování těhotných [4].

Rozlišení diabetu podle typu, tedy na DM 1. typu, DM 2. typu a jiný typ DM, není v datech NZIS bohužel možné, neboť: „Poskytovatelé zdravotních služeb vykazují zdravotním pojišťovnám diagnózy E10 (DM 1. typu) a E11 (DM 2. typu) velmi nekonzistentně (např. pacient má vykázan odlišný typ DM při návštěvě různých ambulancí). V minulosti se používal kód diagnózy E10 pro inzulin-dependentní diabetes mellitus a kód diagnózy E11 pro diabetes mellitus nezávislý na inzulinu.

Je pravděpodobné, že část poskytovatelů nadále vykazovala diagnózu E10 u všech pacientů užívajících inzulínová léčiva bez ohledu na jejich skutečný typ DM [5]. Veškerá o diabetu publikovaná národní data jsou tak souhrnná, popisující epidemiologii všech typů onemocnění diabetes mellitus dohromady.

Obdobně, s ohledem na vysokou variabilitu vykazovaných diagnóz, nelze spolehlivě rozlišit diabetes pregestační a diabetes gestační. Díky sledované délce těhotenství, a tedy i přesnému určení začátku těhotenství, jsme schopni rozdělit těhotné s DM na ty, které měly onemocnění vykázané již v období jednoho roku před těhotenstvím, a ty, které měly DM poprvé vykázan až během těhotenství.

Těhotná žena s diabetem byla v datech NRHZS určena podle následujících kritérií:

1. V průběhu 1 roku před začátkem těhotenství/během těhotenství byla ženě vykázána diagnóza

„E10–E14 – Diabetes mellitus – cukrovka – úplavice cukrová“, Mezinárodní klasifikace nemocí, desáté revize, jako hlavní nebo vedlejší za akutní hospitalizace nebo ambulantně praktickým lékařem, diabetologem, internistou, endokrinologem či gynekologem.

2. V průběhu 1 roku před začátkem těhotenství/během těhotenství byla ženě vykázána diagnóza „O240 – Dříve existující diabetes mellitus 1. typu“, „O241 – Dříve existující diabetes mellitus 2. typu“, „O242 – Dříve existující malnutricí vyvolaný diabetes mellitus“, „O243 – Dříve existující diabetes mellitus NS“, Mezinárodní klasifikace nemocí, desáté revize, jako hlavní nebo vedlejší za akutní hospitalizace nebo ambulantně praktickým lékařem, diabetologem, internistou, endokrinologem či gynekologem.

3. Během těhotenství měla žena vykázanou diagnózu „O244 – Diabetes mellitus v těhotenství“ či „O249 – Diabetes mellitus v těhotenství NS“,

Mezinárodní klasifikace nemocí, desáté revize, jako hlavní nebo vedlejší jakoukoliv odborností.

4. V průběhu 1 roku před začátkem těhotenství/během těhotenství měla žena vykázané alespoň jedno léčivo skupiny A10 (léčiva k terapii diabetu) dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv (ATC klasifikace) a zároveň žena nemá v anamnéze záznam o diagnóze Syndrom polycystických ovaríí (PCOS).

5. V průběhu 1 roku před začátkem těhotenství/během těhotenství měla žena vykázan alespoň jeden ze zdravotních výkonů specifických pro diabetes mellitus (příloha) [5].

6. V průběhu 1 roku před začátkem těhotenství/během těhotenství měla žena vykázanu alespoň jednu zdravotnickou pomůcku pro diabetiky ze skupiny 05 (ZP pro pacienty s diabetem a s jinými poruchami metabolismu; do roku 2020 skupina 11 – pomůcky pro diabetiky).

Příloha. Seznam zdravotních výkonů specifických pro diabetes mellitus [6].

Annex. List of medical services specific to diabetes mellitus [6].

Výkon č. 01201: péče o stabilizovaného kompenzovaného diabetika 2. typu všeobecným praktickým lékařem

Výkon č. 01299: (VZP) pacient odeslán k diabetologovi k dispenzarizaci

Výkon č. 06129: nácvik a zaučování aplikace inzulínu

Výkon č. 06130: ošetření hyperkeratóz a preulcerativních lézí u diabetiků

Výkon č. 06131: speciální ošetření diabetické ulcerace

Výkon č. 06145: reedukace pacienta s diabetem mellitem a jemu blízkých osob

Výkon č. 06335: nácvik a zaučování aplikace inzulínu

Výkon č. 06637: nácvik a zaučování aplikace inzulínu

Výkon č. 13024: vyšetření rizika syndromu diabetické nohy

Výkon č. 13026: vyhodnocení glykemických profilů z glukometru pomocí počítače

Výkon č. 13051: cílená edukace diabetika

Výkon č. 13053: týmová strukturovaná skupinová edukace diabetiků, pro skupinu maximálně 6 osob á 180 minut

Výkon č. 13055: ošetření pacienta se syndromem diabetické nohy lékařem (1 noha)

Výkon č. 13073: zhotovení speciálních kontaktních fixací a dlah u syndromu diabetické nohy

Výkon č. 13075: profesionální kontinuální monitorace pomocí glukózového senzoru

Výkon č. 13077: opakované kontinuální monitorování glykemie pomocí senzoru

Výkon č. 13081: optimalizace nastavení inzulínové pumpy

Výkon č. 13082: vyšetření pacienta s rizikem poruchy rozpoznávání hypoglykémie

Výkon č. 13083: nastavení bolusového kalkulátoru pro flexibilní dávkování inzulínu

Výkon č. 91801: (DRG) zavedení inzulínové pumpy (CSII)

Tab. 1. Celkové počty porodů a počet porodů žen s diabetem mellitem (DM), 2012–2023.

Tab. 1. Total number of births and number of births in women with diabetes mellitus (DM), 2012–2023.

Rok porodu	Porody celkem*	Bez DM	DM před těhotenstvím		DM během těhotenství	
			celkem	podíl (%)	celkem	podíl (%)
2012	105 790	94 558	597	0,60 %	10 635	10,10 %
2013	103 902	92 556	626	0,60 %	10 720	10,30 %
2014	106 971	95 624	582	0,50 %	10 765	10,10 %
2015	106 092	94 388	650	0,60 %	11 054	10,40 %
2016	106 205	94 353	653	0,60 %	11 199	10,50 %
2017	107 960	95 170	741	0,70 %	12 049	11,20 %
2018	107 668	93 778	779	0,70 %	13 111	12,20 %
2019	105 606	91 402	887	0,80 %	13 317	12,60 %
2020	104 142	88 879	939	0,90 %	14 324	13,80 %
2021	105 620	89 093	1 071	1,00 %	15 456	14,60 %
2022	95 608	80 897	997	1,00 %	13 714	14,30 %
2023	84 663	71 667	975	1,20 %	12 021	14,20 %

* uvedeny pouze porody propojitelné mezi zdroji: Národní registr reprodukčního zdraví (NRRZ) a Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZZ)

* includes only births that could be matched across data sources: the National Register of Reproductive Health (NRRZ) and the National Register of Reimbursed Health Services (NRHZZ)

Data v Národním registru hrazených zdravotních služeb jsou dostupná od roku 2010. Protože vyhledáváme diagnózu diabetes mellitus rok před začátkem těhotenství, výsledná data o rodičkách s DM jsou dostupná v časové řadě od roku 2012.

Výsledky

Základem analýzy byly porody v období 2012–2023 evidované v Národním registru reprodukčního zdraví. Do datového souboru byly z důvodu potřebné propojitelnosti s databází NRHZZ zařazeny pouze ty záznamy, u nichž bylo uvedeno unikátní identifikační číslo ženy. Za unikátní a pro vstup do analýzy validní identifikační číslo je považováno standardní české rodné číslo nebo číslo pojištěnce. Záznamy, u kterých byl uveden náhradní identifikátor osoby složený z data narození a koncovky „9999“ nebo „0000“, musely být pro nepropojitelnost z analýzy vyloučeny (30 744 záznamů). Finální datový soubor zahrnoval 1 240 227 porodů (tab. 1).

Pokud žena ve sledovaném období porodila vícekrát, v datovém souboru je zahrnuta opakovaně. Protože přítomnost diabetu v různých těhotenstvích ženy není konstantní a může se měnit, každá jednotlivá událost byla posuzována samostatně znovu podle výše uvedených pravidel. Nějaká forma diabetu byla v období 2012–2023 zjištěna u 12,7 %, resp. 157 862 porodů (tab. 1).

Prevalence diabetu mezi rodičkami stoupá, a to jak DM diagnostikovaného před těhotenstvím, tak DM diagnostikovaného během těhotenství. Zastoupení rodiček s diabetem diagnostikovaným před těhotenstvím se zvýšilo na dvojnásobek za sledované období, z 597 porodů (0,6 %) v roce 2012 na 975 porodů (1,2 %) v roce 2023. Počet porodů s diabetem diagnostikovaným během těhotenství se také výrazně zvýšil, a to z 10 635 porodů (10,1 %) v roce 2012 na 12 021 (14,2 %) v roce 2023 (tab. 1).

Těhotných žen s DM diagnostikovaným před těhotenstvím je přibližně tisíc

ročně, resp. 975 v roce 2023. Více než polovina žen zařazených do této kategorie měla vykázaný lék ze skupiny A10 (léčiva k terapii diabetu) dle ATC klasifikace (497 rodiček). Druhou nejpočetnější skupinu pak tvořily rodičky, které měly vykázaný nějaký zdravotní výkon specifický pro DM a zároveň neměly předepsané žádné léky (32,2 %, tedy 314 rodiček) a dalších téměř 6 % žen pak mělo vykázanou alespoň jednu zdravotnickou pomůcku pro diabetiky a zároveň neměly vykázané ani léky, ani zdravotní výkon specifický pro DM (54 rodiček). Pouze na základě diagnózy bylo zařazeno zbývajících 11 % žen (110 rodiček). Naprostá většina z nich měla správně před těhotenstvím vykázanu diagnózu E10–E14, pouze malá část z nich, necelé 1 %, pak diagnózu O240–O243 (tab. 2).

Ve skupině těhotných žen, kterým byl DM poprvé diagnostikován během těhotenství, bylo v roce 2023 více než 18 % diabetiček, které užívaly antidiabetika (2 249 rodiček s lékem ze skupiny

Tab. 2. Porody žen s diabetem mellitus, poprvé diagnostikovaným PŘED těhotenstvím, 2012–2023.

Tab. 2. Births in women with diabetes mellitus diagnosed before pregnancy, 2012–2023.

Rok porodu	1A DG. E10–E14	1B DG. O240–O243	1D léky	1E zdravotní výkon	1F materiál	Celkem
2012	96 (16,1 %)	6 (1,0 %)	377 (63,1 %)	87 (14,6 %)	31 (5,2 %)	597
2013	96 (15,3 %)	0 (0,0 %)	384 (61,3 %)	119 (19,0 %)	27 (4,3 %)	626
2014	108 (18,6 %)	2 (0,3 %)	330 (56,7 %)	105 (18,0 %)	37 (6,4 %)	582
2015	99 (15,2 %)	2 (0,3 %)	404 (62,2 %)	126 (19,4 %)	19 (2,9 %)	650
2016	107 (16,4 %)	1 (0,2 %)	392 (60,0 %)	120 (18,4 %)	33 (5,1 %)	653
2017	129 (17,4 %)	5 (0,7 %)	427 (57,6 %)	139 (18,8 %)	41 (5,5 %)	741
2018	125 (16,0 %)	5 (0,6 %)	436 (56,0 %)	164 (21,1 %)	49 (6,3 %)	779
2019	131 (14,8 %)	1 (0,1 %)	516 (58,2 %)	198 (22,3 %)	41 (4,6 %)	887
2020	113 (12,0 %)	7 (0,7 %)	514 (54,7 %)	257 (27,4 %)	48 (5,1 %)	939
2021	130 (12,1 %)	15 (1,4 %)	556 (51,9 %)	308 (28,8 %)	62 (5,8 %)	1 071
2022	121 (12,1 %)	10 (1,0 %)	493 (49,4 %)	298 (29,9 %)	75 (7,5 %)	997
2023	102 (10,5 %)	8 (0,8 %)	497 (51,0 %)	314 (32,2 %)	54 (5,5 %)	975

Poznámky: do kategorií rozděleno dle pořadí 1D, 1E, 1F, 1B, 1A (v případě splnění více kritérií).

1A: Diabetes mellitus určen podle vykázané diagnózy „E10–E14 – Diabetes mellitus – cukrovka – úplavice cukrová“.

1B: Diabetes mellitus určen podle vykázané diagnózy „O240 – Dříve existující diabetes mellitus 1. typu“, „O241 – Dříve existující diabetes mellitus 2. typu“, „O242 – Dříve existující malnutricí vyvolaný diabetes mellitus“, „O243 – Dříve existující diabetes mellitus NS“.

1D: Diabetes mellitus určen podle léčiva skupiny A10 (léčiva k terapii diabetu)

1E: Diabetes mellitus určen podle vykázaného zdravotního výkonu specifického pro diabetes mellitus

1F: Diabetes mellitus určen podle vykázané pomůcky pro diabetik.

Notes: Categorization was based on the following priority order: 1D, 1E, 1F, 1B, 1A (in cases where multiple criteria were met).

1A: Diabetes mellitus identified based on the reported diagnosis „E10–E14 – Diabetes mellitus“.

1B: Diabetes mellitus identified based on the reported diagnosis „O240 – Pre-existing type 1 diabetes mellitus“, „O241 – Pre-existing type 2 diabetes mellitus“, „O242 – Pre-existing malnutrition-related diabetes mellitus“, or „O243 – Other pre-existing diabetes mellitus“.

1D: Diabetes mellitus identified based on the use of medications from group A10 (drugs used in diabetes therapy).

1E: Diabetes mellitus identified based on a reported medical procedure specific to diabetes mellitus.

1F: Diabetes mellitus identified based on a reported diabetes-specific medical aid/device.

A10 dle ATC). Nejpočetnější skupinu tvořily ženy, které měly vykázaný nějaký zdravotní výkon specifický pro DM a zároveň neužívaly léky pro DM (58,9 %, tedy 7 075 rodiček v roce 2023) a dalších téměř 9 % žen pak mělo vykázanou alespoň jednu zdravotnickou pomůcku pro diabetiky (985 rodiček v roce 2023). Rodičky, které měly vykázanou pouze diagnózu, tvořily zbývajících 14 %. Správnou diagnózu O244 mělo vykázáno 11 % rodiček, chybnou diagnózu (E10–E14, či O240–O243) pak 3,4 % rodiček (tab. 3).

Diskuze

Diagnózy diabetes mellitus dle Mezinárodní klasifikace nemocí, desáté revize jsou řazeny v kapitole E, Nemoci

endokrinní, výživy a přeměny látek, konkrétně se jedná o kódy „E10–E14 – Diabetes mellitus – cukrovka – úplavice cukrová“. Pokud má těhotná žena již preexistující diabetes, v období těhotenství a následném šestinedělí by měla mít vykazované kódy „O240 – Dříve existující diabetes mellitus 1. typu“, „O241 – Dříve existující diabetes mellitus 2. typu“, „O242 – Dříve existující malnutricí vyvolaný diabetes mellitus“ či „O243 – Dříve existující diabetes mellitus NS“ [7]. To se bohužel často nestává, a proto pro zařazení mezi těhotné s DM diagnostikovaným před těhotenstvím a během něj používáme jak kódy z kapitoly E – Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek, tak kódy z kapitoly O – Těhotenství, porod a šestinedělí. Za klíčové

považujeme, zda byl DM u ženy zaznamenán poprvé v období před těhotenstvím či až v jeho průběhu.

Abychom mezi ženy s DM zjištěným před těhotenstvím mylně nezapočítávali případy gestačního diabetu z předchozího těhotenství, nezařazujeme do této skupiny rodiček ty, které měly určený DM před těhotenstvím pouze na základě diagnózy „O244 – Diabetes mellitus vzniklý v těhotenství“ a diagnózu „O249 – Diabetes mellitus v těhotenství NS“. Pokud měly rodičky v předchozím těhotenství vykázaný lék, zdravotní výkon, zdravotnickou pomůcku pro diabetiky či diagnózu preexistujícího diabetu a zároveň toto těhotenství spadalo do období 1 roku před začátkem aktuálního těhotenství, případ byl započítán

Tab. 3. Porody žen s diabetem mellitus, poprvé diagnostikovaným BĚHEM těhotenstvím, 2012–2023.

Tab. 3. Births in women with diabetes mellitus diagnosed during pregnancy, 2012–2023.

Rok porodu	2A DG. E10–E14	2B DG. O240–O243	2C DG. O244, O249	2D léky	2E zdravotní výkon	2F materiál	Celkem
2012	917 (8,6 %)	36 (0,3 %)	3 280 (30,8 %)	565 (5,3 %)	4 609 (43,3 %)	1 228 (11,5 %)	10 635
2013	1 044 (9,7 %)	29 (0,3 %)	3 209 (29,9 %)	597 (5,6 %)	4 931 (46,0 %)	910 (8,5 %)	10 720
2014	877 (8,1 %)	27 (0,3 %)	2 952 (27,4 %)	768 (7,1 %)	5 278 (49,0 %)	863 (8,0 %)	10 765
2015	945 (8,5 %)	25 (0,2 %)	2 610 (23,6 %)	1 077 (9,7 %)	5 435 (49,2 %)	962 (8,7 %)	11 054
2016	1 050 (9,4 %)	18 (0,2 %)	1 866 (16,7 %)	1 123 (10,0 %)	6 057 (54,1 %)	1 085 (9,7 %)	11 199
2017	975 (8,1 %)	23 (0,2 %)	1 974 (16,4 %)	1 307 (10,8 %)	6 606 (54,8 %)	1 164 (9,7 %)	12 049
2018	807 (6,2 %)	17 (0,1 %)	1 928 (14,7 %)	1 587 (12,1 %)	7 448 (56,8 %)	1 324 (10,1 %)	13 111
2019	769 (5,8 %)	12 (0,1 %)	1 598 (12,0 %)	1 657 (12,4 %)	8 048 (60,4 %)	1 233 (9,3 %)	13 317
2020	622 (4,3 %)	14 (0,1 %)	1 672 (11,7 %)	1 869 (13,0 %)	8 708 (60,8 %)	1 439 (10,0 %)	14 324
2021	511 (3,3 %)	38 (0,2 %)	1 695 (11,0 %)	2 187 (14,1 %)	9 524 (61,6 %)	1 501 (9,7 %)	15 456
2022	457 (3,3 %)	31 (0,2 %)	1 479 (10,8 %)	2 150 (15,7 %)	8 280 (60,4 %)	1 317 (9,6 %)	13 714
2023	392 (3,3 %)	8 (0,1 %)	1 312 (10,9 %)	2 249 (18,7 %)	7 075 (58,9 %)	985 (8,2 %)	12 021

Poznámky: do kategorií rozděleno dle pořadí 2D, 2E, 2F, 2C, 2B, 2A.

2A: Diabetes mellitus určen podle vykázané diagnózy „E10–E14 – Diabetes mellitus – cukrovka – úplavice cukrová“.

2B: Diabetes mellitus určen podle vykázané diagnózy „O240 – Dříve existující diabetes mellitus 1. typu“, „O241 – Dříve existující diabetes mellitus 2. typu“, „O242 – Dříve existující malnutricí vyvolaný diabetes mellitus“, „O243 – Dříve existující diabetes mellitus NS“.

2C: Diabetes mellitus určen podle diagnózy „O244 – Diabetes mellitus v těhotenství“ či „O249 – Diabetes mellitus v těhotenství NS“.

2D: Diabetes mellitus určen podle léčiva skupiny A10 (léčiva k terapii diabetu).

2E: Diabetes mellitus určen podle vykázaného zdravotního výkonu specifického pro diabetes mellitus.

2F: Diabetes mellitus určen podle vykázané pomůcky pro diabetiky.

Notes: Categorization was based on the following priority order: 2D, 2E, 2F, 2C, 2B, 2A.

2A: Diabetes mellitus identified based on the reported diagnosis “E10–E14 – Diabetes mellitus”.

2B: Diabetes mellitus identified based on the reported diagnosis “O240 – Pre-existing type 1 diabetes mellitus,” “O241 – Pre-existing type 2 diabetes mellitus,” “O242 – Pre-existing malnutrition-related diabetes mellitus,” or “O243 – Other pre-existing diabetes mellitus”.

2C: Diabetes mellitus identified based on the diagnosis “O244 – Diabetes mellitus in pregnancy” or “O249 – Other diabetes mellitus in pregnancy”.

2D: Diabetes mellitus identified based on the use of medications from group A10 (drugs used in diabetes therapy).

2E: Diabetes mellitus identified based on a reported medical procedure specific to diabetes mellitus.

2F: Diabetes mellitus identified based on a reported diabetes-specific medical aid/device.

do skupiny rodiček s diabetem zjištěným před těhotenstvím. Zkreslení je však minimální, a pokud nechceme analýzu omezit pouze na prvorodičky, nelze ho zcela odstranit.

Do skupiny rodiček s DM zjištěným poprvé během těhotenství byly započítány ženy, u nichž nebyl dohledán žádný záznam o onemocnění 1 rok před začátkem těhotenství. V této skupině měla část rodiček vykázanou chybnou diagnózu (E10–E14 či O240–O243). Zda se jedná o chybu ve vykazování, či skutečně preexistující aktivně neléčený diabetes, nejsme schopni na základě dostupných dat zjistit. Jelikož neexistuje

v centrálně evidovaných datech předchozí záznam o DM u těchto žen, zařazujeme je do skupiny žen s DM poprvé zjištěným během těhotenství.

Závěr

Zjištěná prevalence výskytu diabetu mezi rodičkami podle popsané metody odpovídá předpokládaným hodnotám. Propojitelnost Národního zdravotnického informačního systému a nově vytvořená definice těhotné ženy s diabetem umožňuje nově analyzovat výskyt tohoto specifického a velmi rizikového onemocnění na celostátní úrovni. V závislosti na termínu stanovení diagnózy

diabetu jsme schopni sledovat a hodnotit výskyt onemocnění podle celé řady stratifikačních kritérií, kvantifikovat význam potenciálních rizikových faktorů, analyzovat perinatální výsledky či posuzovat výskyt komplikací a komorbidit u matky i plodu. Těmito a dalšími otázkami se budou zabývat další práce, které navazují na tato unikátní data.

Literatura

1. Binder T. Nemoci v těhotenství. Praha: Grada 2020.
2. Česko. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách). Zákony pro lidi.

2011 [online]. Dostupné z: <https://www.zakony-prolidi.cz/cs/2011-372>.

3. ÚZIS ČR. NRRZ a další komponenty NZIS jako komplexní datová základna pro analýzu reprodukčního zdraví žen a zdraví dětí; validita a spolehlivost údajů vykazovaných do NRRZ. Praha: NZIP. 2024 [online]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/data/1933-nrrz-nrhzs-srovnani-nzis-reprodukcnizdravi-validita>.

4. Krejčí H, Andělová K, Anderlová K et al. Gestační diabetes mellitus Mezioborová spolupráce. Ceska Gynek 2018; 83(5): 397–406.

5. Benešová K. Epidemiologie diabetes mellitus. NZIP. 2024 [online]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/data/1768-diabetes-mellitus-ceska-republika>.

6. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Seznam zdravotních výkonů. MZD. 2025 [online]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/>.

7. ÚZIS ČR. Presentovaná verze Tabulární části MKN-10. 2023 [online]. Dostupné z: <https://mkn10.uzis.cz/>.

ORCID autorů

J. Jírová 0009-0007-5642-3319

K. Anderlová 0000-0001-8794-6496

H. Krejčí 0000-0002-8061-8913

V. Krejčí 0000-0003-3342-5665

P. Šimják 0000-0003-0811-2085

L. Szczuková 0009-0000-7287-9948

J. Jarkovský 0000-0002-1400-0111

A. Pařízek 0000-0002-8068-9041

Doručeno/Submitted: 19. 6. 2025

Přijato/Accepted: 26. 6. 2025

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

*Klinika gynekologie, porodnictví
a neonatologie*

1. LF UK a VFN v Praze

Apolinářská 18

128 51 Praha 2

AParizek@seznam.cz

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Dedikace: Podporováno institucionálním grantem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze: RVO-VFN64165.

Dedication: Supported by an institutional grant from the General University Hospital in Prague: RVO-VFN64165.

Podpora zdraví dítěte¹ ještě před početím pomocí **L-methylfolátu²** - přímo dostupné formy folátu



Funkce enzymu methylenetetrahydrofolát reduktázy (MTHFR), která je podmíněná genovým polymorfismem, je v běžné populaci považována za nejsilnější determinant stavu folátů u žen v reprodukčním věku.³

Tento enzym je zapotřebí v posledním kroku víceúrovňového metabolického procesu přeměny kyseliny listové na její bioaktivní formu.⁴



Přeměna kyseliny listové na bioaktivní metabolit L-methylfolát nastává ve 4 krocích.⁵

1 z 10 žen v Německu pravděpodobně nedokáže plně přeměnit a využít foláty nebo kyselinu listovou ve stravě na bioaktivní formu⁶ v důsledku polymorfismu genu kódujícího enzym MTHFR, což může zvyšovat riziko rozštěpů neurální trubice u plodu.⁷

Přípravek Femibion® obsahuje L-methylfolát,² biologicky aktivní folát, který tělo dokáže využít přímo. Tento přípravek efektivně zvyšuje hladinu folátů v plazmě, a to bez ohledu na genotypovou mutaci MTHFR.



Doplňek stravy

1) Přípravek Femibion® obsahuje kombinaci kyseliny listové a L-methylfolátu. L-methylfolát je forma folátu, která je připravena k přímému využití tělem a pomáhá zvyšovat hladinu folátů důležitých pro zdravý vývoj vašeho dítěte. Doplnkový příjem kyseliny listové zvyšuje hladinu folátů v těle matky. Nízká hladina folátů v krvi je rizikovým faktorem pro vznik vad neurální trubice vyvíjejícího se plodu. Z tohoto důvodu se doporučuje, aby ženy každý den užívaly 400 µg doplňkové kyseliny listové po dobu nejméně jednoho měsíce před početím a až tři měsíce po něm. Existuje několik rizikových faktorů podílejících se na vzniku vad neurální trubice. Změna jednoho z faktorů může, ale nemusí mít pozitivní vliv. 2) L-5-methyltetrahydrofolát, bioaktivní forma folátu. 3) Pokyn Světové zdravotnické organizace (WHO): Optimální koncentrace folátů v séru a červených krvinkách u žen v reprodukčním věku jako prevence vzniku vad neurální trubice. Ženeva: Světová zdravotnická organizace; 2015. 4) Human Folate Bioavailability. Ohrvik VE, Withoft CM. Nutrients. 2011 Apr;3(4):475-90. 5) Pietrzik K et al. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(8):535-48. 6) Výsledky klinické studie prokazují průměrné hodnoty 800 µg/den směsi folátů: 400 µg kyseliny listové + odpovídající množství L-methylfolátu. Upraveno z Obeid R a kol. Eur J Nutri. 2018; 57(5):1771-17. 7) Yan L. et al., PLOS ONE 2012; 7(10) e41689.

Prevalence and hormonal profiling of secondary amenorrheic patients presenting to a fertility clinic – an observational study

Prevalence a hormonální profilování sekundárních amenoreických pacientek dostavujících se na kliniku plodnosti – observační studie

N. Iqbal, M. Ashfaq, Q. Khan, S. M. A. Abid, M. J. H. Sharif, Y. MSA Alkahraman

Department of Pharmacy, COMSATS University Islamabad, Abbottabad Campus, Abbottabad, Pakistan

Summary: **Objective:** Amenorrhea is a menstrual disorder than can arise as a result of hormonal dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. There is limited data on the most common causes of secondary amenorrhea in Pakistan. Therefore, this study aimed to assess various causative factors along with hormone profiling in patients with secondary amenorrhea. **Patients and methods:** The present cross-sectional study was conducted in different fertility clinics of Abbottabad. Patients with secondary amenorrhea were included by a non-probability sampling technique. Data related to demographic and other clinical variables were collected via a data collection form. Serum progesterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and prolactin were determined using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits. This study was conducted on 126 patients with a mean age of 28.5 ± 7.8 years. **Results:** Drug-related amenorrhea was observed in 14.3% of patients. Hyperprolactinemia-induced amenorrhea was observed in 31.7% and in 54% of patients with unknown etiology. Of the patients with drug-induced amenorrhea, 38.9% used oral contraceptives, 27.8% used omeprazole, and 33.3% used other drugs. Headache (79.4%) and fatigue (78.6%) were the main symptoms reported in amenorrheic women, while hair loss was reported in 65.9% of patients. Both loss of libido and hirsutism were observed in 45.2% and 42.9% of patients, resp. Breast pain and vaginal dryness occurred in 35.7% and 23.8% of patients, resp. **Conclusion:** The current study showed that hyperprolactinemia is the most common cause of secondary amenorrhea followed by drug-induced amenorrhea, which must be considered in the clinical management of hormonal imbalances and subsequent amenorrhea.

Key words: amenorrhea – drug-induced abnormalities – hyperprolactinemia – hormones

Souhrn: **Cíl:** Amenorea je menstruační porucha, která může vzniknout v důsledku hormonální dysfunkce osy hypothalamus-hypofýza-gonády. O nejčastějších příčinách sekundární amenorey v Pákistánu existuje jen omezené množství údajů. Cílem této studie bylo proto posoudit různé kauzativní faktory spolu s hormonálním profilem u pacientek se sekundární amenoreou. **Pacientky a metody:** Tato průřezová studie byla provedena na různých klinikách pro léčbu neplodnosti v Abbottabadu. Pacientky se sekundární amenoreou byly zařazeny pomocí metody no-probability samplingu. Data týkající se demografických a dalších klinických proměnných byla shromážděna prostřednictvím formuláře pro sběr dat. Sérové hladiny progesteronu, estradiolu, luteinizačního hormonu, folikuly stimulujícího hormonu a prolaktinu byly stanoveny pomocí komerčně dostupných sad pro enzymově vázanou imunosorbentní analýzu. Tato studie byla provedena na 126 pacientkách s průměrným věkem $28,5 \pm 7,8$ let. **Výsledek:** Amenorea související s léky byla pozorována u 14,3 % pacientek. Amenorea vyvolaná hyperprolaktinemií byla pozorována u 31,7 % a 54 % pacientek bylo s neznámou etiologií. Z pacientek s amenoreou vyvolanou léky užívalo 38,9 % perorální antikoncepci, 27,8 % omeprazol a 33,3 % jiné léky. Bolest hlavy (79,4 %) a únava (78,6 %) byly hlavními příznaky hlášenými u amenoreických žen, zatímco vypadávání vlasů bylo hlášeno u 65,9 % pacientek. Ztráta libida a hirsutismus byly pozorovány u 45,2 %, resp. 42,9 % pacientek. Bolest prsou a vaginální suchost se vyskytly u 35,7 %, resp. 23,8 % pacientek. **Závěr:** Současná studie ukázala, že hyperprolaktinemie je nejčastější příčinou sekundární amenorey, následované amenoreou vyvolanou léky, což je třeba vzít v úvahu při klinické léčbě hormonální nerovnováhy a následné amenorey.

Klíčová slova: amenorea – abnormality vyvolané léky – hyperprolaktinemie – hormony

Introduction

Amenorrhea is one of the most important and challenging endocrine diseases in gynecology [1]. Amenorrhea can be a temporary, intermittent, or permanent disorder caused by hypothalamic, pituitary, ovarian, uterine, or vaginal malfunction [2]. Amenorrhea is classified into primary and secondary amenorrhea. Primary amenorrhea is defined as the failure to reach menarche and the absence of menses by the age of 14 to 16 in the lack of secondary sexual characteristics growth or development [3]. Primary amenorrhea affects 3% of women around the world [4]. There are many causes of primary amenorrhea such as central regulatory diseases including pituitary disorders, hypothalamic diseases, pituitary tumors, androgen insensitivity, congenital gonadotropin-releasing hormone (GnRH) insufficiency, and Kallmann syndrome [5,6].

Secondary amenorrhea is the stoppage of preceding regular periods for 3 months or preceding irregular periods for 6 months [7]. An imbalance in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is nearly half of all occurrences of secondary amenorrhoea [8]. The prevalence of secondary amenorrhea is 5–7% [9]. For women of childbearing age, the most common physiological causes of absent menstrual periods are pregnancy and lactation [10]. Whereas, pathological causes include hypothalamic amenorrhea, hyperprolactinemia, thyroid dysfunction, primary ovarian insufficiency, and polycystic ovary syndrome [11,12]. Certain drugs such as H₂ receptor antagonists, antidepressants, antipsychotics, antiepileptics, opioids and heroin, contraceptives, antihypertensive, and proton pump inhibitors (PPIs) may also lead to menstrual irregularities [13–15].

It is evident from the literature that the number of women experiencing menstrual irregularities including secondary amenorrhea during reproductive age has significantly increased in developing countries [16]. It is also revealed that

there is a limited number of studies regarding the prevalence of functional secondary amenorrhea, its associated factors, and infertility induced by hormonal imbalances [17]. However, data regarding secondary amenorrhea and its specific causes such as various medications is currently lacking in Pakistan.

Therefore this study aimed to:

- identify different categories of secondary amenorrhea;
- perform analysis of different reproductive hormones;
- compare levels of different reproductive hormones among amenorrhea patients on medications such as contraceptives, PPIs, and other medications.

Method and materials

Study design, time frame, and ethical approval

This cross-sectional study was carried out at Medical Teaching Institute (MTI), Ayub Teaching Hospital (ATH), and Dr. Ruqqiya's maternity clinic in Abbottabad from 1st November 2020 to 31st January 2021. 126 cases of secondary amenorrhea between ≥ 14 and > 40 years of age were recruited after the ethical approval from the ethical committee of Department of Pharmacy, COMSATS University Islamabad, Abbottabad vide letter number (PHM.Eth/CF-M10/17-009-3).

Sample size

For calculation of sample size following formula was used in the prevalence study [18].

$$N = \frac{Z^2 P (1 - P)}{d^2}$$

Inclusion and exclusion criteria

Patients with ≥ 14 years of age diagnosed with secondary amenorrhea were included. Patients with primary amenorrhea were excluded from this study.

Procedure

Each patient in the current sample when came to maternity clinics was interviewed with a set of queries regarding

details of demographic, clinical characteristics, previous endocrine diseases, previous long-term medications, and menstrual patterns in a self-created data collection form.

After taking thorough histories from the patients, 5–10 mL blood sample was taken via intravenous (I/V) route from each individual [19]. The obtained blood was transferred from the syringe to the gel tube and was inverted 5–6-times. Then the blood was left at room temperature for (20) minutes, after which the serum was separated using a centrifuge at a speed of 3,000 revolutions per minute (rpm) for 10 minutes, after which the serum was withdrawn using a micropipette. The separated serum was placed in Eppendorf and then stored in a deep freezer to preserve it at low temperatures until the required tests are carried out.

Measuring levels of the different reproductive hormones in secondary amenorrhea patients by using ELISA kits

The levels of different reproductive hormones were measured by following the steps according to the manufacturer's instructions for the Elisa device.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to calculate frequencies and percentages of study variables. Study variables were evaluated by a non-parametric test, the Kruskal-Wallis test, for comparison among different classes of medications used with respect to changes caused by reproductive hormones levels. $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were carried out using IBM Statistical Package for Social Sciences version 20 (IBM SPSS v-20) used for data analysis.

Result

A total of 126 patients presenting with secondary amenorrhea were included in the study. The mean age of the study

population was 28.46 ± 7.79 . Tab. 1 summarizes frequencies and percentages of sociodemographic characteristics. The majority of patients (53.2%) were between 21–30 years, followed by 31–40 years (22.2%), ≤ 20 years (15.9%), and > 40 years (8.7%). Among the study population, most of the patients were married (88.9%). According to the occupational status of the patients, the majority (83.3%) were housewives, followed by students (11.9%), teachers (3.2%), and health workers (1.6%). The previous history was taken from the amenorrhea patients. Most (91.3%) were shown to have no family history of amenorrhea, whereas there was a previous history of amenorrhea in mother (4%) and sister (5.6%). According to body mass index (BMI) categories, 43.7% of patients were overweight followed by 34.9% with normal BMI and 13.5% obese, and 7.9% underweight patients. Various comorbid diseases include polycystic ovary syndrome (14.3%), hypertension (13.5%), and diabetes mellitus (4.8%) (Tab. 1).

The clinical characteristics of patients are recorded in Tab. 2. The most frequent symptoms include, headache (79.4%), fatigue (78.6%), generalized body pain (73.8%), anxiety (67.5%), hair loss (65.9%), weight gain (63.5%), abdominal pain (57.9%), mood swings (55.6%), irritability (53.2%), nausea (50.8%), acne (48.4%), anorexia (46.8%), palpitations (46.8%), hot flushes (46.8%), loss of libido (46.8%), hirsutism (42.9%), pain in breast (35.7%), sleep disturbance (32.5%), visual disturbance (27%), constipation (27%), difficulty in concentration (26.2%), vaginal dryness (23.8%), weight loss (23%), breast enlargement (22.2%), night sweats (16.7%), bladder control problem (15.1%), psychotic disorder (9.5%) and galactorrhoea (7.1%) (Tab. 2).

The frequencies of different categories of secondary amenorrhea are illustrated in Fig. 1. Among 126 amenorrhoeic patients, causative factors include

Tab. 1. Frequencies and percentages of demographic characteristics.

Tab. 1. Frekvence a procentuální zastoupení demografických charakteristik.

Variables	N (%)*
Age (mean $\pm$ SD)	28.46 $\pm$ 7.8
≤ 20	20 (15.9)
21–30	67 (53.2)
31–40	28 (22.2)
> 40	11 (8.7)
Marital status	
married	112 (88.9)
single	14 (11.1)
Occupation	
teacher	4 (3.2)
health worker	2 (1.6)
housewife	105 (83.3)
student	15 (11.9)
History of amenorrhea	
no family history of amenorrhea	115 (91.3)
mother	5 (4)
sister	7 (5.6)
BMI categories	
normal weight	44 (34.9)
obesity	17 (13.5)
overweight	55 (43.7)
under weight	10 (7.9)
Comorbidities	
polycystic ovary syndrome	18 (14.3)
hypertension	17 (13.5)
diabetes mellitus	6 (4.8)

*Percentages were calculated in total number of patients i.e., 126.
BMI – body mass index/index tělesné hmotnosti, N – number/počet, SD – standard deviation/směrodatná odchylka

hyperprolactinemia (31.7%), medications (14.3%), and miscellaneous causes irrespective of either drugs or hyperprolactinemia (54%). It was observed that in drug-induced amenorrhea, the majority of patients (38.9%) were on oral contraceptives followed by other drugs such as H_2 receptor antagonists, antidepressants, antiepileptic and antihypertensive

Tab. 2. Frequencies and percentages of clinical characteristics of amenorrhea.

Tab. 2. Frekvence a procentuální zastoupení klinických charakteristik amenorey.

Symptoms	N (%)*
Headache	100 (79.4)
Fatigue	99 (78.6)
Generalized body pain	93 (73.8)
Anxiety	85 (67.5)
Loss of hair	83 (65.9)
Weight gain	80 (63.5)
Abdominal pain	73 (57.9)
Mood swings	70 (55.6)
Irritability	67 (53.2)
Nausea	64 (50.8)
Acne	61 (48.4)
Anorexia	59 (46.8)
Palpitation	59 (46.8)
Hot flashes	57 (45.2)
Loss of libido	57 (45.2)
Hirsutism	54 (42.9)
Pain in breast	45 (35.7)
Sleep disturbances	41 (32.5)
Constipation	34 (27)
Visual disturbance	34 (27)
Difficulty in concentration	33 (26.2)
Vaginal dryness	30 (23.8)
Weight loss	29 (23)
Breast enlargement	28 (22.2)
Night sweats	21 (16.7)
Bladder control problem	19 (15.1)
Psychotic disorder	12 (9.5)
Galactorrhoea	9 (7.1)

*Percentages were calculated in total number of patients i.e., 126.
N – number/počet

agents (33.3%), and omeprazole (27.8%) (Fig. 1).

Tab. 3 demonstrates comparisons between study variables such as different classes of medications and their corresponding effects on hormonal levels by applying the Kruskal Wallis H test. A statistically significant difference ($P = 0.04$) was observed among contraceptives,

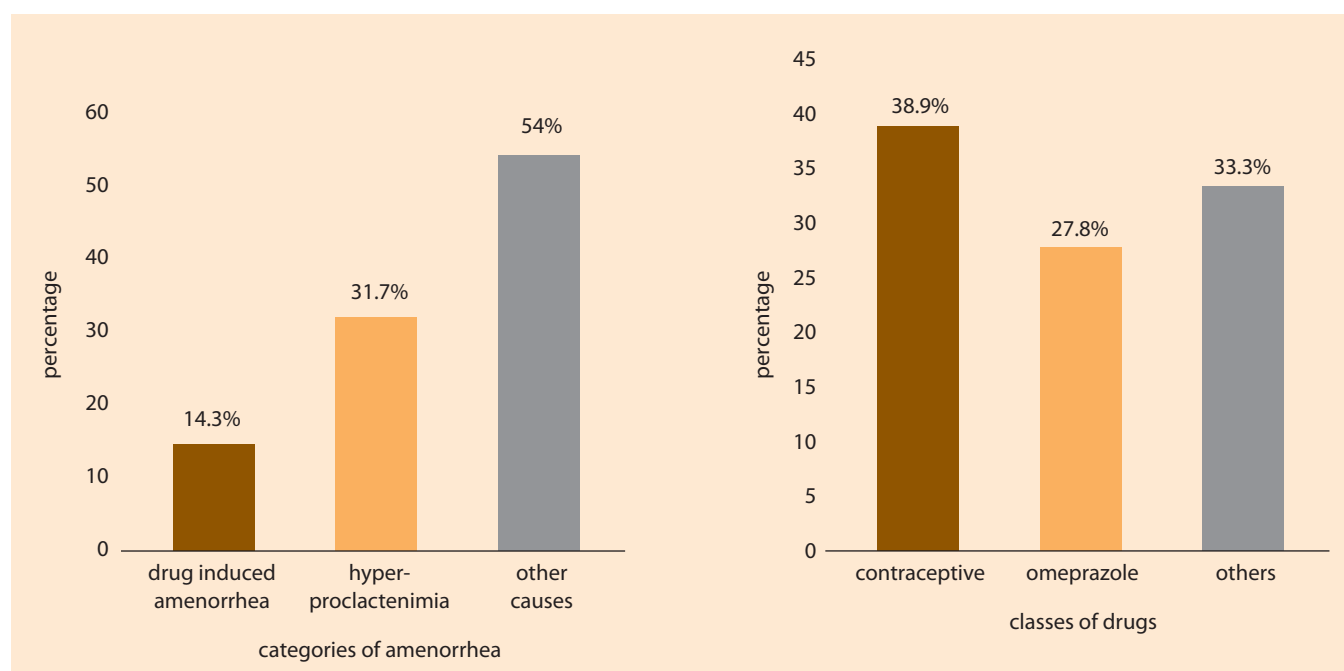


Fig. 1. Prevalence of amenorrhea and its associated medications.

Obr. 1. Prevalence amenorey a s ní spojených léků.

Tab. 3. Comparisons of different hormones in patients taking contraceptives, PPIs, and others.

Tab. 3. Porovnání různých hormonů u pacientek užívajících antikoncepci, PPIs a další.

Hormones	Contraceptives	PPIs	Others*	P-value**	Pair-wise comparison	P-value**
	Mean ranks	Mean ranks	Mean ranks			
Total prolactin	7	10.8	11.3	0.3	–	–
Monomeric prolactin	7.3	11.4	10.5	0.3	–	–
Estradiol	8.6	5.8	13.7	0.04	PPIs-contraceptives	1
					PPIs-other drugs	0.04
					contraceptives-other drugs	0.3
Progesterone	12.1	7.8	7.8	0.2	–	–
FSH	8.1	11.4	9.5	0.6	–	–
LH	12	6	9.5	0.1	–	–

*Others include neuroleptic drugs, antihypertensive and H₂ receptors blockers.

**P-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

FSH – follicle-stimulating hormone/folikulostimulační hormon, LH – luteinizing hormone/luteinizační hormon, PPIs – proton pump inhibitors/inhibitory protonové pumpy

PPIs, and other drugs in amenorrhoeic women with respect to estradiol levels. Whereas there was no statistically significant difference among contraceptives, PPIs and other drugs with respect to other hormones such as total prolactin (P = 0.3), monomeric prolactin (P = 0.3), progesterone (P = 0.2),

follicle-stimulating hormone (P = 0.6) and luteinizing hormone (P = 0.1). Pair-wise comparison analysis for estradiol shows there was a statistical difference between the mean rank of PPIs and other drugs while PPIs and contraceptives, contraceptives, and other drugs show no significant differences

between mean ranks of these groups (Tab. 3).

Discussion

This study was carried out to assess the hormonal profile of women within drug-induced secondary amenorrhea in different fertility clinics of Abbottabad. This

is the first study conducted by infertility clinics in Abbottabad. The majority of amenorrhoeic cases were either drug or hyperprolactinemia induced whereas, causes other than medications and hyperprolactinemia were also identified. The prevalence of hyperprolactinemia was considerably higher (31.7%) in our study as compared with previous studies where its prevalence was 9–17% [20]. The underlying causes for such a higher prevalence of hyperprolactinemia may include various medications or other diseases. Other potentially contributing factors of amenorrhea in our study population include poly cystic ovary syndrome (PCOS), thyroid disorders, diabetes mellitus, fibroids, kidney infections, cardiac diseases, hypertension and gastrointestinal disturbances.

The current study showed a higher prevalence of drug induced amenorrhea patients was 14.3% as compared with previous studies which showed that the prevalence due to medications was 9% [21]. Among drug-induced cases, the majority were taking antihypertensive, antidepressants, antipsychotics, and H_2 receptor antagonists. These medications mainly disturb the menstrual cycle by interfering with the hypothalamic-pituitary axis and cause amenorrhea. The study findings warrant caution regarding use of these medications to avoid subsequent hormonal irregularities.

Our study described that participants using antidepressants were more prone to secondary amenorrhea. The most frequently used antidepressant drugs in our study include fluoxetine, fluvoxamine, escitalopram, and amitriptyline. The literature shows that escitalopram causes amenorrhea by suppressing hypothalamic gonadotropin-releasing hormone due to elevated levels of prolactin and thus decreasing the production of gonadotropins such as luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone [22]. Antipsychotic-induced amenorrhea is a common but neglected adverse effect in clinical practice. In this study,

risperidone was found to be associated with an increased serum level of prolactin after its use for more than 2 years. Another study also reported a similar pattern that amenorrhea was obvious in patients who were exposed to antipsychotics for more than 2 years [8].

Moreover, PPIs are included among the agents associated with hyperprolactinemia. Our study demonstrated a considerable use of PPIs which may lead to hyperprolactinemia and subsequent menstrual irregularities. It is established from the literature that proton pump inhibitors used either alone or in combination with prokinetics cause hyperprolactinemia [23]. Another study showed that PPIs can trigger hyperprolactinemia resulting in Amenorrhea and cyclic disturbances through hormonal abnormalities [15].

The study findings demonstrate that the use of contraceptives was quite common among amenorrhoeic patients. The literature shows that the primary contraceptive mechanism of the combination OCP is to prevent ovulation by inhibiting gonadotropin secretion at both the level of the pituitary gland and the hypothalamus [24]. Another study showed that hormonal contraceptives (HCs) are responsible for a decrease of circulating androgen levels as well as serum levels of estradiol and progesterone from the ovary and the inhibition of oxytocin functioning [25]. It is evident from the study findings that secondary amenorrhea can be caused by a myriad of factors. However, this can be reduced by thorough clinical assessment of patients before selecting drug therapy, promoting rational use of medications and addressing other contributing factors such as hormonal irregularities and diseases.

Conclusion

The current study demonstrated that hyperprolactinemia, various medications and other predisposing factors are responsible for secondary amenorrhea.

There is a need to address these issues to avoid hormonal irregularities and subsequent amenorrhea. Appropriate measures such as careful selection of pharmacotherapy is also required to avoid harmful consequences in clinical practice.

References

1. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(5): 1413–1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
2. Reza Radjani A, Keefe DL. Amenorrhea. Evidence-based obstetrics and gynecology. USA, NJ: John Wiley & Sons 2019: 108–115. doi: 10.1002/9781119072980.ch11.
3. Samal R, Habeebullah S. Primary amenorrhea: a clinical review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017; 6(11): 4748–4753. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20174981.
4. Rajitha V, Rekha G, Manjunath KY et al. Role of hormones, body mass index & fasting blood glucose levels in amenorrhea cases. *Int J Health Sci Res* 2017; 7(6): 108–115.
5. Khan NT, Jameel N. Amenorrhea – an abnormal cessation of normal menstrual cycle. *Clin J Obstet Gynecol* 2020; 3: 033–036. doi: 10.29328/journal.cjog.1001046.
6. Wilson GR, Haddad JE, Haddad CJ. Amenorrhea: common causes and evaluation. *Compr Ther* 2005; 31(4): 270–278. doi: 10.1385/comp:31:4:270.
7. Yoon JY, Cheon CK. Evaluation and management of amenorrhea related to congenital sex hormonal disorders. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 24(3): 149–157. doi: 10.6065/apem.2019.24.3.149.
8. Savarimuthu MK, Bhaskar S, Alexander AM et al. A cross sectional study on antipsychotic induced amenorrhoea in women attending a tertiary care centre in South India. *Int J Res Med Sci* 2019; 7(6): 2067–2071. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20192123.
9. Butnariu L, Covic M, Ivanov I et al. Clinical and cytogenetic correlation in primary and secondary amenorrhea: retrospective study on 531 patients. *Rev Rom Med Lab* 2011; 19(2): 149–160.
10. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2013; 87(11): 781–788.
11. Puscheck EE. Secondary amenorrhea. Clinical gynecology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge university press 2015: 942–957.
12. Štelcl M, Vrublovský P, Machač Š. Prolactin and alteration of fertility. *Ceska Gynekol* 2018; 83(3): 232–235.
13. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I et al. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *J Endocrinol Invest*

2019;42(9):1001–1010.doi:10.1007/s40618-019-01013-w.

14. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(5): 929–951.

15. Ashfaq M, Khan Q, Haroon MZ et al. Effects of long-term proton pump inhibitor use on sexual hormones and sexual and reproductive health in female patients. *Endocrine* 2024; 83(2): 494–501. doi: 10.1007/s12020-023-03572-8.

16. Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG* 2004; 111(1): 6–16. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00012.x.

17. Kafeel H, Rukh R, Zubair A et al. Prevalence and factors associated with functional secondary amenorrhea. *Int J Pharm* 2014; 4: 16–21.

18. Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Rahimzadeh M. Sample size calculation in medical studies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6(1): 14–17.

19. World Health Organization. Best practices in phlebotomy. WHO Guidelines on Drawing

Blood: Best Practices in Phlebotomy. 2010 [online]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599221>.

20. Jain U, Jain D, Jain A. Pattern of clinical presentation of hyperprolactinemia among infertile patients. *Paripex Indian J Res* 2021; 10(7): 1–13. doi: 10.36106/paripex/3607292.

21. Priyanka S, Anubha V, Kumar SR. Secondary amenorrhea: causes, management and outcome using algorithmic approach. *IOSR J Dental Med Sci* 2017; 16(5): 87–91. doi: 10.9790/0853-1605128791.

22. Selvaraj V, Hour S, Gunasekar P et al. Escitalopram-induced amenorrhea and false positive urine pregnancy test. *Korean J Fam Med* 2017; 38(1): 40–42. doi: 10.4082/kjfm.2017.38.1.40.

23. Venkatanarasu A, Boddula R, Basavaraju S et al. Drug induced hyperprolactinemia. *J Endocrine Soc* 2021; 5(Suppl 1): A626–A627. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1277.

24. Wright KP, Johnson JV. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(5): 905–911. doi: 10.2147/tcrm.s2143.

25. Casado-Espada NM, de Alarcón R, de la Iglesia-Larrad JI et al. Hormonal contraceptives, female sexual dysfunction, and managing strategies: a review. *J Clin Med* 2019; 8(6): 908. doi: 10.3390/jcm8060908.

ORCID of authors

M. Ashfaq 0000-0002-0245-0051

Q. Khan 0000-0001-6428-4434

M. J. H. Sharif 0000-0003-2301-8134

Y. MSA Alkahraman 0009-0009-2828-9823

Submitted/Doručeno: 17. 4. 2025

Accepted/Přijato: 30. 6. 2025

Yasser MSA Alkahraman, PhD

Department of Pharmacy

COMSATS University Islamabad

Abbottabad Campus

University road, Tobe camp

Abbottabad, Pakistan

yasser@cuiatd.edu.pk

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Dedication: The study was supported by NRPU project No:8759 from Higher Education Commission (HEC), Govt. of Pakistan.

Dedikace: Studie byla podpořena projektem NRPU č. 8759 od Komise pro vysoké školství (HEC) pákistánské vlády.

Acknowledgment: The authors are thankful to Prof. Ruqqiya Sultana, MD, Gynecologist for facilitation and administrative approval to conduct this study.

Poděkování: Autoři děkují prof. Dr. Ruqqiya Sultane, gynekoložce, za umožnění a administrativní schválení provedení této studie.

Results of the Endometriosis Health Profile-30 questionnaire in women aged 18–30 years in the Czech Republic

Výsledky dotazníku „Endometrióza zdravotního profilu 30“ u žen ve věku 18–30 v České republice

I. Palaščíková Špringrová^{1,2}, M. Němec³, M. Kadlecová⁴

¹ REHASPRING centrum s.r.o., Prague-East Čelákovice, Czech Republic

² Department of Rehabilitation, Faculty of Health Studies, University of West Bohemia in Pilsen, Czech Republic

³ Department of Obstetric and Gynecology, Hospital Frýdek-Místek p.o., Czech Republic

⁴ Hospital Na Františku, Prague, Czech Republic

Summary: Aim: The aim of the study is to obtain valid data on the quality of life of women aged 18–30 years with endometriosis using the certified questionnaire the Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30). The Czech version of the EHP-30 was used in the study. A total of 184 women completed the questionnaire. Mean age of the women was 26.6 years (± 2.8 years). **Materials and methods:** Data were collected from 10 February 2023 to 8 October 2023 using the online platform Click4survey. **Results:** Summary index of the EHP-30 group was 57.0 points (± 20.43 points). The domain of powerlessness to control the disease had the greatest impact on women's quality of life at 66.4 points, followed by Social support at 58.4 points, then Emotional well-being at 58.2 points. With Pain at 51.3 points, and Self-image at 50.7 points as the final domain. Results showed that perception of pain did not increase with increasing age, and on the contrary, women in the youngest age group of 18–20 years perceived pain as the worst. The age of women did not statistically significantly affect the final index of the questionnaire or its individual dimensions. **Conclusion:** Based on the analysis and results obtained, we have obtained data on the domains of endometriosis, which can significantly contribute to a more effective understanding of the possibility of improving the quality of life of women aged 18–30 years with endometriosis and the procedures for their treatment.

Key words: Endometriosis Health Profile-30 – endometriosis – pain – control and powerlessness – social support

Souhrn: Cíl: Cílem studie je získat validní data o kvalitě života žen ve věku 18–30 let s endometriózou pomocí certifikovaného dotazníku the Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30). Ve studii byla použita česká verze dotazníku EHP-30. Dotazník vyplnilo 184 žen. Průměrný věk žen byl 26,6 let ($\pm 2,8$). **Materiály a metody:** Na českou verzi dotazníku EHP-30 jsme získali licenci od Oxfordské univerzity. Data byla sbírána od 10. února 2023 do 8. října 2023 pomocí online platformy Click4survey. **Výsledky:** Souhrnný index skupiny EHP-30 byl 57,0 bodů ($\pm 20,43$ bodu). Nejvíce kvalitu života žen ovlivňuje doména Bezmocí kontroly nad nemocí (66,4 bodů), dále Sociální podpora (58,4 bodů) a Emocionální pohoda (58,2 bodů). K závěrečným doménám patří Bolest (51,3 bodů) a Sebeobraz (50,7 bodů), který byl na posledním místě. Z výsledků vyplynulo, že vnímání bolesti se nezvyšuje s přibývajícím věkem, naopak nejhůře bolest vnímají ženy nejmladší věkové kategorie 18–20 let. Věk žen statisticky významně neovlivňoval výsledný index dotazníku ani jeho jednotlivé rozměry. **Závěr:** Na základě provedené analýzy a získaných výsledků jsme získali data o doménách endometriózy, což může významně přispět k efektivnějšímu porozumění možnosti zlepšení kvality života žen ve věku 18–30 let s endometriózou a postupů při jejich terapii.

Klíčová slova: Endometriosis Health Profile-30 – endometrióza – bolest – kontrola a bezmoc – sociální podpora

Introduction

Endometriosis is a common disease that affects 5–10% of women of reproductive age worldwide. If we focus on the cohort

of sterile women, we find endometriosis in up to 50% of cases. However, despite the prevalence, diagnosis is usually delayed by several years, misdiagnosis

often occurs and the provision of effective treatment is prolonged. Endometriosis is a gynaecological disease caused by the implantation of active

Tab. 1. Characteristics of the women's group in the EHP-30 questionnaire (N = 184).

Tab. 1. Charakteristika skupiny žen v dotazníku EHP-30 (n = 184).

Indicator	Age
N	184
Average	26.6
Median	27
Modus	29
Standard deviation	2.81
Min.	18
Max.	30

EHP-30 – the Endometriosis Health Profile-30, N – number/počet

endometrial cells outside the uterine cavity. In most cases, endometriosis occurs in the pelvic region, for example, in the ovary, Douglas space or sacro-uterine ligament. Rare cases of endometriosis can occur outside the pelvis in the peritoneum, urinary tract, gastrointestinal tract, nervous system, chest, subcutaneous tissue and skin. A new trend in the management of patients with endometriosis is accurate non-invasive diagnosis of the extent of the disease using modern imaging techniques, ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) [1]. Endometriosis is now considered to be a systemic disease rather than a disease predominantly affecting the pelvis, affecting metabolism in the liver and adipose tissue, leading to systemic inflammation, and altering gene

Tab. 2. Age distribution of women in the EHP-30 questionnaire.

Tab. 2. Rozdělení do věkových kategorií žen v dotazníku EHP-30.

Age categories	N	%
18–20	6	3.3
21–23	23	12.5
24–26	49	25.0
27–30	109	59.2
total	184	100

EHP-30 – the Endometriosis Health Profile-30, N – number/počet

expression in the brain causing sensitisation to pain and mood disorders [2,3]. Endometriosis has overall detrimental effects on women's functional status, their physical, psychological, social and sexual well-being [4–6]. The extent of endometriosis often does not correlate with subjective complaints, so in addition to the assessment of the extent and classification of the disease (according to the internationally accepted classification), it is appropriate to assess the quality of life of patients. Quality of life can be assessed and compared using structured interviews or validated questionnaires [7]. The quality of life of partners living with a woman with endometriosis is also known to be reduced. The aim of our study was to obtain information on the quality of life of women with endometriosis aged 18–30 years by using the Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) questionnaire.

Materials and methods

For the use of the Czech version of the EHP-30 questionnaire, we obtained a license from Oxford University. The questionnaire was completed by women aged 18–30 years who had a confirmed diagnosis of endometriosis and were not pregnant at the time of completion of the questionnaire or in the past. Data were collected from 10 February 2023 to 8 October 2023 using the online platform Click4survey. Prior to running the actual EHP-30 questionnaire, respondents were asked a series of questions that classified them according to set criteria. A total of 184 women who met the entry criteria were classified for our subsequent evaluation. For our subsequent evaluation, a total of 184 women who met the entry criteria were classified. The questionnaires were distributed via social networks Facebook and Instagram, through the patient organisation ENDOtalks and the REHASPRING centre (accredited by the Ministry of Health of the Czech Republic). Through the questionnaires, we wanted to find out the common features and impact on the quality of life of women.

Results

The EHP-30 questionnaire was completed by 184 women (Tab. 1) and the group of women was divided into age categories (Tab. 2). The questionnaire was evaluated according to the guidelines for its evaluation (Tab. 3). The

Tab. 3. Summary index EHP-30.

Tab. 3. Souhrnný index EHP-30.

Domains EHP-30	Pain	Control and powerlessness	Emotional well-being	Social support	Self-image	EHP-30
Average	51.3	66.4	58.2	58.4	50.7	57.0
Median	54.5	70.8	58.3	62.5	50.0	59.3
Modus	61	79.0	multiple	75	33.3	0
Standard deviation	23.30	24.28	21.88	25.72	38.12	20.43
Min.	0	0	0	0	0	0
Max.	100	100	100	100	100	97.5

EHP-30 – the Endometriosis Health Profile-30

Tab. 4. Kruskal-Wallis test (df = 3).

Tab. 4. Kruskal-Wallis test (df = 3).

Averages by age category	Pain	Control and powerlessness	Emotional well-being	Social support	Self-image	EHP-30
18–20	69.3	68.8	66.0	75.0	62.5	68.3
21–23	55.1	71.2	60.1	65.5	55.4	61.5
24–26	46.8	61.6	54.4	56.0	46.6	53.1
27–30	51.3	67.4	59.0	57.0	50.8	57.1
Total	51.3	66.4	58.2	58.4	50.7	57.0
Kruskal-Wallis test	4.671	1.106	1.447	3.800	2.168	2.359
P-value	0.198	0.776	0.695	0.284	0.538	0.501

df – degree of freedom/stupně volnosti, EHP-30 – the Endometriosis Health Profile-30

Tab. 5. Spearman's correlation coefficient significant at the significance level < 0.01.

Tab. 5. Spearmanův korelační koeficient signifikantní na hladině významnosti < 0,01.

Spearman's correlation coefficient	Pain	Control and powerlessness	Emotional well-being	Social support	Self-image
Control and powerlessness	0.769				
Emotional well-being	0.545	0.571			
Social support	0.543	0.581	0.601		
Self-image	0.434	0.488	0.438	0.481	
EHP-30	0.811	0.833	0.757	0.789	0.741

EHP-30 – the Endometriosis Health Profile-30

Kruskal-Wallis test for multiple independent samples was used to obtain the results (Tab. 4) and Spearman's correlation coefficient was used to measure the order dependence of the traits of the variables of interest (Tab. 5).

When divided into age categories, the age category 27–30 years was the most represented. A quarter of women were aged 24–26 years, more than a tenth were aged 21–23 years and only six women were aged 18–20 years (Tab. 2).

The aggregate EHP-30 index for all women averaged 57.0 points with a standard deviation of 20.43 points. The range of summary index scores for women was from 0 to 97.5 points (no woman reached the maximum possible score of 100), so the best score was 0 and the worst was 97.5 points. The median, the middle value of the ordered set by size, was 59.3 points. The modus, the most frequent value, was 0. Thus,

women most often had a total of 0, but this is only because of the large range of possible variations in the total score (different values of the summary index for each woman), with no other number more numerous than 0, and yet there were only four such women (Tab. 3).

We predicted that the Pain domain would have the greatest impact on the quality of life of women with endometriosis, but the highest mean score was found for the Control and Powerlessness domain at 66.4 points, less for Social Support at 58.4 points, followed by Emotional Well-being at 58.2 points, even less for the Pain domain at 51.3 points, and the last domain was Self-Image at 50.7 points (Tab. 3).

The above results showed that pain does not affect the quality of life of women with endometriosis the most. Women rated the questions related to the Control and Powerlessness domain

the lowest. We hypothesised that the importance of pain on the quality of life of women with endometriosis would increase with increasing age. The mean values of each dimension and index are shown in Tab. 4. The 24–26 age category shows the smallest average values (best results) for all domains and the index. On the other hand, the 18–20 age category shows the highest average values (worst results) for almost all domains and for the index, except for the Control and Powerlessness domain, where the 21–23 age category has the highest average (Tab. 4).

However, according to the Kruskal-Wallis test, these differences between age categories are not statistically significantly different for any of the dimensions or the index. Thus, age does not statistically significantly affect the EHP-30 index or its individual domains. The above results showed that the

perception of pain does not increase with increasing age, on the contrary, the youngest women in the age category 18–20 years perceive pain the worst.

The values of the correlation coefficient are shown in Tab. 5. There is a very strong positive correlation between the EHP-30 index and each domain, strongest between the domains Control and Powerlessness (0.833), and Pain (0.811), slightly weaker with the remaining domains. The domains also have a positive correlation with each other, the highest – and very strong – being Pain and Control and Powerlessness (0.769). The Self-Image domain has only a weaker positive correlation with the other domains (coefficient values between 0.434 and 0.488). The other domains have a moderately strong positive correlation with each other (coefficient values between 0.543 and 0.601).

All these correlations are statistically significant and are moderate to very strong. The individual domains are statistically significantly positively correlated with each other and with the EHP-30 index.

Discussion

Based on our assumptions, we expected that the majority of women surveyed would be between the ages of 27 and 30 due to a diagnosis of endometriosis. Since the condition for inclusion of women in the study was confirmed endometriosis. This hypothesis was formulated on the basis of a study by Hudelist et al. that was conducted in Austria and Germany, countries with similar health systems to the Czech Republic [8]. The results of the study show that the average time from the onset of symptoms to confirmation of a diagnosis of endometriosis was 10.4 years, and 74% of women received at least one misdiagnosis during this time [8]. Analysis of our data confirmed this alternative hypothesis, showing that women aged 27–30 years made up the largest proportion of our sample (59.2%). On the contrary, younger

age groups (18–20 years, 21–23 years) were less represented in our sample (3.3% and 12.5%, resp.). This agreement with our hypothesis suggests that delays in the diagnosis of endometriosis may be a common phenomenon in the context of the Czech Republic and similar countries with similar health systems. A study by Palašáková Špringrová et al. on screening of pelvic floor muscle function and the prevalence of dysmenorrhea in women in the Czech Republic showed that of the 362 women included in the study, 53% had insufficient information about endometriosis, were unaware of its symptoms and consequences, and dysmenorrhea, a common symptom of endometriosis, was present in almost half of the women, mostly nulliparous women (74%) [9]. In our study, we hypothesised that pain would have the greatest impact on the quality of life of women with endometriosis. This was based on a study by Facchin et al. in which 110 patients with surgically diagnosed endometriosis (78 with pelvic pain and 32 without pain symptoms) and 61 healthy controls completed two psychometric tests assessing quality of life, anxiety and depression [10]. Participants reported the intensity of four types of pain (dysmenorrhoea, dyspareunia, non-menstrual pelvic pain and dyschezia) on a numerical scale. Patients with endometriosis with pelvic pain had poorer quality of life and mental health compared to patients with asymptomatic endometriosis and healthy controls [10]. However, our study shows that the lowest rated domain was Control and Powerlessness with an index of 66.4. Pain with an index of 51.3 was only the 4th lowest rated domain. The results confirm that factors associated with feelings of control and powerlessness have a greater impact on women's quality of life than pain itself. In their study, Janoušková et al. assessed the quality of life of women with endometriosis 3 months before and 3 months after the start of endometriosis treatment with

the EHP-30 questionnaire [11]. When comparing the quality of life with the EHP-30 questionnaire, significantly better quality of life scores were found in the Control and Powerlessness, Emotional Well-being and Pain domains at 3 months after treatment initiation, and their data indicate that endometriosis affects several aspects of quality of life in patients with this disease [11]. Our study also found that Social Support (58.4) and Emotional Well-being (58.2) also have a relatively high index. We can speculate that lack of social support and emotional well-being plays a significant role in women's perceptions of quality of life. This finding is important for designing interventions and support measures aimed at improving the quality of life of women with endometriosis. Our results are supported by the research of Calvi et al. who found a negative impact of chronic inflammatory disease endometriosis on social functioning and interpersonal relationships [12]. This research highlights the importance of providing social support and adequate care for women suffering from endometriosis or similar health problems [12]. Overall, our study shows that pain is not the only factor affecting the quality of life of women with endometriosis. Control and powerlessness, lack of social support and emotional well-being are important factors that should be taken into account when designing interventions and support measures to improve women's quality of life. Furthermore, we expected that women of older age would rate pain-related questions worse. This hypothesis was based on a paper by Wang et al. suggesting that recent molecular genetic findings on endometriosis and the normal endometrium may lead to a modified model where reactive epithelial progenitor or stem cells after menstruation may be found outside the uterus [13]. Based on these findings, we hypothesized that with each subsequent menstrual period, the disease worsens and thus the pain level. However, our analysis

using the Kruskal-Wallis test did not confirm our results Tab. 4. The effect of pain on the quality of life of women with endometriosis was rated worst by women aged 18–20 years and best by women aged 24–26 years. This inconsistency with our assumption suggests that there is no direct correlation between pain perception and age or extent of disease. Based on these results, we suggest that the factors influencing pain perception and the extent of endometriosis may be more complex than anticipated. Perhaps age is not the only determining factor, but other variables such as individual pain sensitivity or the complexity of endometriosis may play a role. These results suggest the need for further research to identify these factors and their influence on pain perception in women with endometriosis.

Conclusion

The results of the study are important not only for medical practice, but also to support education and awareness programs aimed at increasing endometriosis awareness among physicians and the public. Early diagnosis can contribute to a more controlled and effective treatment plan, which can significantly improve the quality of life of women affected by this disease. We have tried to emphasise the importance of collaboration between different medical disciplines in providing care for patients with endometriosis. A comprehensive approach that includes gynaecologists,

physiotherapists, psychologists and other specialists can significantly improve the quality of care and life for women with this diagnosis. In this study, we investigated the impact of endometriosis on women's quality of life. One of the main findings of this paper is that many women with endometriosis suffer not only from physical pain associated with menstruation, but also from psychosocial difficulties that significantly affect their daily lives and relationships. These findings highlight the importance of a multidisciplinary approach to endometriosis treatment, which includes not only medical care but also psychological support and social counselling.

References

1. Indrielle-Kelly T, Frühauf F, Burgetová A et al. Diagnosis of endometriosis 1st part – overview of diagnostic approaches. *Ceska Gynekol* 2019; 84(4): 252–259.
2. Tian Y, Pei K, Bai J et al. Primary perineal endometriosis – a case report and literature review *Ceska Gynekol* 2024; 89(1): 40–43. doi: 10.48095/cccg202440.
3. Hugh ST, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021; 397(10276): 839–852. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5.
4. Buster JE. Managing female sexual dysfunction. *Fert Steril* 2013; 100(4): 905–915. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.026.
5. Montanari G, Di Donato N, Benfenati A et al. Deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. *J Sex Med* 2013; 10(6): 1559–1566. doi: 10.1111/jsm12133.
6. Soliman AM, Yang H, Du EX et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod* 2016; 31(4): 712–722. doi: 10.1093/humrep/dev335.
7. Koliba P, Kužel D, Fanta M. Endometrióza a kvalita života. *Ceska Gynekol* 2017; 82(5): 411–418.
8. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012; 27(12): 3412–3416. doi: 10.1093/humrep/des316.
9. Palaščáková Špringrová I, Němec M, Fasselová V et al. Screening of pelvic floor muscle function and prevalence of dysmenorrhea in women. *Rehabil Fyz Lek* 2024; 31(1): 4–10. doi: 10.48095/ccrhfl 20244.
10. Facchin F, Barbara G, Saita E et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2015; 36(4): 135–141. doi: 10.3109/0167482X.2015.1074173.
11. Janoušková K, Lemrová A, Ivanová K et al. Surgical and/or conservative treatment improves quality of life (EHP-30) in patients with endometriosis. *Ceska Gynekol* 2024; 89(3): 188–194. doi: 10.48095/cccg2024188.
12. Calvi C, Sherman KA, Pham D. Loneliness and perceived social support in endometriosis: the roles of body image disturbance and anticipated stigma. *Int J Behav Med* 2024; 31(3): 433–444. doi: 10.1007/s12529-023-10230-w.
13. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 71–95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654.

ORCID of authors

I. Palaščáková Špringrová 0009-0003-6851-6310
M. Němec 0000-0001- 6871-7401

Submitted/Doručeno: 15. 3. 2025

Accepted/Přijato: 20. 5. 2025

PhDr. Ingrid Palaščáková Špringrová, Ph.D.

REHASPRING centrum s.r.o.

Krajní 2075

250 88 Čelákovice

palascakova@rehaspring.cz

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Vaginální fisting a riziko anogenitálního poranění

Vaginal fisting and risk of anogenital injury

D. Driák, A. Zajíček, Z. Pastor

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn: Vaginální fisting je neobvyklá a riziková sexuální praktika. Jedná se o zavádění jedné nebo obou rukou do pochvy. Fisting je prováděn v rámci heterosexuálních, homosexuálních nebo autoerotických aktivit a bývá příčinou poranění pochvy i okolních orgánů. Článek popisuje případ 33leté pornoherečky, u níž došlo během natáčení filmu při fistingu k poranění pochvy a silnému krvácení. Ruptura vaginy byla ošetřena suturou poševní stěny a krevní ztráta byla hrazena opakovanými krevními převody.

Klíčová slova: fisting – vaginální poranění – krvácení

Summary: Vaginal fisting is an uncommon and risky sexual practice. It consists of penetrating the vagina with one or both hands. Fisting is practiced as heterosexual, homosexual, or autoerotic activity and may be the cause of vaginal injury and circumjacent organs. The article describes the case of a 33-year old pornographic film actress who developed vaginal injury and heavy bleeding during fisting while filming. Rupture of the vagina was sutured and blood loss was replenished with transfusions.

Key words: fisting – vaginal injury – hemorrhage

Úvod

Fisting, který je také označován jako „fist-fucking“, „handballing“, brachiovaginální nebo brachioproktální inzerce ruky do anogenitálních dutin, je výjimečná a potenciálně nebezpečná sexuální technika. Dochází při něm k zavádění jedné nebo dvou rukou, event. i celého předloktí do pochvy, konečníku anebo do obou dutin současně [1]. První případ traumatu v souvislosti s fistingem popsali Metsälä a Nieminen v roce 1968 [2]. Capeletti et al. ve své metaanalytické studii uvádějí, že během vaginálního nebo análního fistingu dochází, podle charakteru stimulace a použité síly, k různým typům poranění ve 22–88 % případů [1]. Digitální nebo manuální sexuální stimulace ženského genitálu patří sice k běžným sexuálním aktivitám, ovšem jejich rozsah a intenzita se značně liší. Může se jednat o jemné doteky, ale také o agresivní stimulaci s vysokou mírou vulnerability. Pohlavní aktivity probíhají po

vzájemné dohodě zúčastněných osob nebo se jedná o jednostranné brachiální násilí. Riziko poranění vzrůstá při nedobrovolných aktivitách, ale existuje i při oboustranně konsenzuálním pohlavním styku. Extrémní formy sexuální stimulace jsou často realizovány pod vlivem návykových stimulačních látek. Kazuistika upozorňuje na závažná zdravotní rizika neadekvátních sexuálních praktik a popisuje „sexuální trauma“, které se odehrálo během profesionálního natáčení pornografického filmu.

Kazuistika

Ve večerních hodinách (cca 19:30 hod) byla na naši kliniku přivezena vozem zdravotnické záchranné služby 33letá pornoherečka cizí národnosti z natáčení filmu se sexuální tematikou. Důvodem přijetí bylo silné krvácení způsobené vaginálním fistingem, během něhož jí partner v poloze *à la vache* (zezadu) zaváděl do pochvy obě ruce. Pacientka

byla orientovaná, eupnoická a komunikovala, ale gynekologické vyšetření odmítala a vyžadovala pouze kostky ledu k zástavě krvácení. Během transportu do nemocnice jí byla zdravotnickými záchranáři orientačně zjištěna hladina alkoholu v krvi ve výši 4 ‰ a abúzus asi 1 g kokainu. Při přijetí na kliniku byla kardiopulmonálně kompenzována, krevní tlak měla 149/97 mmHg, puls 118/min a saturace kyslíkem byla 98 %. V anamnéze měla tři spontánní porody, laparoskopickou appendektomii, augmentaci prsů a léčila se na asthma bronchiale. Užívala bronchodilatans Ventolin (salbutamol), antidepresivum Trintellix (vortioxetin) s anxiolytickým účinkem a perorální hormonální kombinovanou antikoncepci. Zevní genitál byl bez poranění, pochva byla plná tekuté krve s koaguly a obsahovala velké množství buničiny, která byla zavedena jako první pomoc. Po vaginálním vyšetření byla zjištěna ruptura pochvy, která silně krvácela. Její přesná

vizualizace byla obtížně hodnotitelná pro silné krvácení a špatnou spolupráci pacientky. Děložní a poševní klenby byly intaktní. Děloha byla v anteverzi-anteflexi (AVF), normální velikosti, hladká, tuhá, adnexa byla bez hmatné rezistence, nebolestivá. Ultrazvukové vyšetření zobrazilo dělohu v AVF, velikosti 70 × 35 mm, homogenní ohraničené endometrium 5,6 mm, dutina břišní i Douglasův prostor byly bez volné tekutiny, klíčky střevní vykazovaly normální peristaltiku, močový měchýř měl hladké kontury a byl částečně naplněn. Po revizi poranění byla zavedena vaginální tamponáda, provedli jsme krevní analýzy, vč. stanovení krevní skupiny a Rh faktoru, objednali jsme dva erytrocytární koncentráty (erymasy) o objemu 300 ml, zavedli jsme intravenózní kanylu a podali krystaloidní roztoky. U pacientky jsme permanentně monitorovali kardiopulsační funkce. Operační sál byl připraven do stavu „on demand“ a byl aktivován anesteziologický tým. Po těchto přípravách nastala bohužel 100minutová prodleva. Pacientka odmítala hospitalizaci a telefonicky konzultovala problémy svého zdravotního pojištění a úhradu léčebné péče se zdravotní pojišťovnou. Po vyřešení administrativních nesrovnalostí byla pacientka přivezena ve 21:05 hod na operační sál. Výsledky krevních testů vykazovaly při příjmu hodnoty hemoglobinu 124 g/l, leukocytózu $22,6 \times 10^9/l$, koagulační parametry byly v normě, avšak bed-site test hemoglobinu na sále byl již 70 g/l. V celkové anestezii jsme odstranili vaginální tamponádu, evakovali krevní koagula a provedli podrobnou revizi poranění. Byla zjištěna ruptura poševní stěny vč. parakolpie v délce 7 cm, která vycházela z poševní klenby od čísla 7 směrem k vaginálnímu introitu a pod močový měchýř k číslu 11. Trhlina byla sešita jednotlivými Z-stehy a na spodinu ruptury byl vložen drén. Po operaci byla sutura pochvy bez známek krvácení, cévkovaná moč byla čirá, vyšetření *per rectum* nevykazovalo známky poranění. Odhadovaná krevní ztráta během

operace byla 700 ml, celková ztráta při převozu vč. dopravy z filmového studia mohla být klidně dvojnásobná. Po ukončení anestezie se u pacientky objevily třesavka a stavy zmatenosti, které po několika minutách ustaly. Bezprostředně po operaci byly pacientce podány tři erytrocytární koncentráty o celkovém objemu 900 ml. Za 3,5 hod po operaci nastala další ataka arteriálního vaginálního krvácení a pochva byla vyplněna krevními koaguly. Pacientka byla opět převezena na operační sál. V celkové anestezii bylo zjištěno slabé krvácení v oblasti suture pochvy. Původní sutura byla v celé délce odstraněna a následně byla provedena vaginální re-sutura a zavedena tamponáda. Krevní ztráta při druhé operaci byla odhadnuta na 150 ml. Následující průběh byl již bez komplikací, pacientka byla kardiopulmonálně stabilní a bez známek krvácení. Vaginální tamponáda byla vyjmuta 12 hod po operaci. Ranní kontrolní krevní obraz vykazoval 118 g/l hemoglobinu a $14,6 \times 10^9/l$ leukocytů. Pacientka se cítila dobře, nekrvácela. Na vlastní žádost a proti doporučení lékaře opustila dopoledne naši kliniku a následující den odletěla do zahraničí, kde měla nasmlouvanou další práci.

Diskuze

Vzrůstající konzumace pornografických materiálů s sebou přináší změnu sexuálních preferencí, fantazií i rizikových aktivit. Časté sledování pornografie vede ke zvýšení zájmu o její extrémní obsah [3]. Pornografie zvyšuje afinitu, ale i reálnou touhu provádět neobvyklé sexuální praktiky. Odhaduje se, že populace USA ve 2–10 % provozuje extravagantní sexuální praktiky [4]. Tato skupina je ohrožena častým fyzickým poraněním, ke kterému dochází například při kousání, výprasku, bičování, svazování, zavádění pěsti do pochvy či konečníku (fisting, wristing) nebo při používání různých sexuálních pomůcek a mnoha dalších aktivitách. Většina případů konsenzuálního fistingu je spojena se snahou

o pozvolnou relaxaci a zvýšení vlhkosti pochvy anebo análního sfinkteru pomocí lubrikantů. Četnost provádění fistingu v populaci není přesně známá. Nejčastějším následkem jsou lacerace a zmoždění tkání pochvy a konečníku. Anovaginální poranění se objevují ve 22 % při konsenzuálním a v 88 % při nekonsenzuálním pohlavním styku [1]. Trhliny pochvy a anu vzniklé fistingem jsou klasifikovány podobně jako při porodu, jedná se o ruptury 1.–4. stupně [5]. V roce 1989 bylo poprvé zdokumentováno úmrtí mladé dívky při heterosexuálním styku, kdy jí byla do pochvy zaváděna ruka a předloktí [6]. Další případ byl popsán u 38leté ženy, již po konzumaci alkoholu partner zaváděl ruku s předloktím do pochvy a konečníku, po 20–30 min upadla do bezvědomí a zemřela v důsledku hypovolemického šoku. Pitva prokázala četné lacerace perineu a pochvy, poranění měkkých tkání pánve, rupturu uterinní arterie a poranění rektosigmatu [7]. Vagina je sice velmi elastický orgán, avšak není přizpůsobena k zavádění větších předmětů, a to ani při konsenzuálních aktivitách. K poranění genitálu přispívají i další okolnosti jako jsou:

- neadekvátní sexuální aktivita a polohy;
- brutální přístup partnera;
- nedostatečné projevy sexuálního vzrušení;
- dlouhodobá pauza v pohlavním životě;
- neobratnost;
- vliv omamných látek;
- anatomické varianty genitálu;
- těhotenství;
- šestinedělí;
- genitourinární atrofie;
- stavy po gynekologických operacích a mnohé další [8,9].

Rostoucí trend rizikových sexuálních praktik je pozorován v kombinaci s užíváním tzv. rekreačních drog [1,10]. V naší kazuistice jsme u zraněné pornoherečky evidovali těžkou alkoholovou ebrietu (okolo 4 ‰ alkoholu v krvi), což je dávka s anestetickými účinky, která byla

kombinována s 1 g kokainu, který měl silný psychostimulační (i analgetický) efekt. Kombinace obou látek pravděpodobně vedla ke zvýšení prahu bolesti při dobrovolné realizaci extrémních sexuálních praktik, obvykle spojených s výraznými algickými vjemy. Droga jí dodala jistě kuráž a potřebný „drive“, který je v její profesi žádoucí, aby vše působilo autentickým dojmem. Konzumentům pornografie to jistě přináší vyhledávaný efekt sexuálního atraktantu, ale obě skupiny, účinkující i diváci, by si měly být vědomy, že existují fyziologické hranice, které není radno překračovat, neboť skýtají zdravotní rizika a mohou mít i letální důsledky.

Závěr

Vaginální fisting představuje potenciální nebezpečí vážného poranění, následných zdravotních komplikací i riziko úmrtí. Abúzus stimulačních látek zvyšuje sexuální kompulzivitu, snižuje morální zábrany a mnohdy akcentuje agresivní sexuální chování s nepředvídatelnými následky. Včasná ošetření

„sexuálních traumat“ může sice vyřešit akutně vzniklou situaci, ale nemusí zabránit následnému rozvoji psychosexuálních problémů, jež mohou přetrvávat dlouhé období i po vyřešení primární příčiny.

Literatura

1. Cappelletti S, Aromatario M, Bottoni E et al. Variability in findings of anogenital injury in consensual and non-consensual fisting intercourse: a systematic review. *J Forensic Leg Med* 2016; 44: 58–62. doi: 10.1016/j.jflm.2016.08.013.
2. Metsälä P, Nieminen U. Traumatic lesions of the vagina. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1968; 47(4): 482–488. doi: 10.3109/00016346809157501.
3. Seigfried-Spellar KC, Rogers MK. Does deviant pornography use follow a Guttman-like progression? *Comput Human Behav* 2013; 29(5): 1997–2003. doi: 10.1016/j.chb.2013.04.018.
4. Waldura JF, Arora I, Randall AM et al. Fifty shades of stigma: exploring the health care experiences of kink-oriented patients. *J Sex Med* 2016; 13(12): 1918–1929. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.09.019.
5. Cappelletti S, Fiore PA, Bottoni E et al. Fourth-degree perineal laceration in nonconsensual fisting: a case report, brief review of the literature, and medicolegal issues. *Am J Forensic Med Pathol* 2017; 38(3): 258–261. doi: 10.1097/PAF.0000000000000324.

6. Fain DB, McCormick GM. Vaginal “fisting” as a cause of death. *Am J Forensic Med Pathol* 1989; 10(1): 73–75. doi: 10.1097/0000433-198903000-00019.

7. Kim JE, Cho YR, Lee SH. A case report of fatal vaginal and anal fisting. *Korean J Leg Med* 2013; 37(3): 157–160. doi: 10.7580/kjlm.2013.37.3.157.

8. Habek D, Kulas T. Nonobstetrical vulvovaginal injuries: mechanism and outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275(2): 93–97. doi: 10.1007/s00404-006-0228-x.

9. Urbánek V. Poranění ženy při sexuální aktivitě. *Mod Gynek Porod* 2005; 14(1): 82–86.

10. Cohen CE, Giles A, Nelson M. Sexual trauma associated with fisting and recreational drugs. *Sex Transm Infect* 2004; 80(6): 469–470. doi: 10.1136/sti.2004.011171.

ORCID autorů

D. Driák 0000-0002-3072-0178

Z. Pastor 0000-0002-1425-5982

Doručeno/Submitted: 23. 6. 2025

Přijato/Accepted: 26. 6. 2025

MUDr. Daniel Driák, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

driak@seznam.cz

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Ovariální cévní malformace – klinická forma prezentace Cowdenova syndromu

Ovarian vascular malformation – clinical presentation of Cowden syndrome

J. Pavlacká, M. Felsinger, L. Minář

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn: **Cíl:** Popis případu dívky, u které byla diagnostikována cévní malformace levého ovaria a geneticky potvrzen Cowdenův syndrom. **Kazuistika:** Pacientka ve věku 10 let byla odeslána na gynekologii pro náhodný nález patologické rezistence v oblasti levých adnex. Klinicky u dívky nebyly gynekologické potíže, ale docházelo k otoku pravého kolene při fyzické zátěži. Dominujícím nálezem při zobrazovacích vyšetřeních byla venolymfatická malformace vycházející z musculus vastus medialis detekovaná magnetickou rezonancí. Po punkci ložiska bylo z bioptického vzorku provedeno genetické vyšetření, které prokázalo mutaci *PTEN* genu v heterozygotní formě. Tím byl na molekulární úrovni prokázán Cowdenův syndrom. Při vyšetření magnetickou rezonancí byla současně popsána heterogenní expanze v oblasti levého ovaria. Na základě stagingu byla indikována diagnostická laparoskopie s laváží. Peroperačně byly zjištěny mnohočetné adheze v malé páhvi a tumor vycházející z levého ovaria. Byla provedena parciální resekce levého ovaria, peroperačně z kryobiopsie potvrzena cévní malformace, bez doprovodného nálezu tumoru. Z definitivního histologického vyšetření resekátu levého ovaria byl prokázán výskyt cévních malformací, což klinicky odpovídá možným příznakům Cowdenova syndromu. **Závěr:** Cowdenův syndrom je vzácné genetické onemocnění, jehož diagnostika vychází z klinických projevů, zobrazovacích vyšetření a následné genetické testace. Sledování pacientek se řídí doporučením National Comprehensive Cancer Network a vyžaduje multidisciplinární přístup.

Klíčová slova: Cowdenův syndrom – *PTEN* hamartoma tumor syndrom – nádory prsu a endometria – cévní malformace

Summary: **Objective:** We describe a case of a young girl diagnosed with vascular malformation of the left ovary and genetically confirmed Cowden syndrome. **Case report:** Clinically, the girl had no gynecological problems, but there was swelling of the right knee after physical exercise. The predominant finding on imaging was a venolymphatic malformation arising from the musculus vastus medialis detected by magnetic resonance imaging. After puncture of the lesion, the biopsy specimen was subjected to genetic examination, which revealed a heterozygous *PTEN* gene mutation. This proved Cowden syndrome at the molecular level. At the same time, heterogeneous expansion in the region of the left ovary was described on magnetic resonance imaging. Based on staging, diagnostic laparoscopy with lavage was indicated. Perioperatively, multiple adhesions in the small pelvis and a tumor arising from the left ovary were detected. Partial resection of the left ovary was performed, and perioperative cryobiopsy confirmed a vascular malformation, with no concomitant findings of a benign tumor or malignancy. Definitive histological examination of the resected left ovary showed the presence of vascular malformations, which clinically corresponds to possible symptoms of Cowden syndrome. **Conclusion:** Cowden syndrome is a rare genetic disorder whose diagnosis is based on clinical manifestations, imaging studies, and subsequent genetic testing. Follow-up of patients abides by the National Comprehensive Cancer Network recommendations and requires a multidisciplinary approach.

Key words: Cowden syndrome – *PTEN* hamartoma tumor syndrome – breast and endometrial tumors – vascular malformations

Úvod

Cowdenův syndrom (CS) je geneticky podmíněné onemocnění, které je součástí skupiny poruch známých jako *PTEN* hamartoma tumor syndrom (PHTS).

Byl poprvé popsán Lloydem a Denni-sem v roce 1963 ve zprávě o 20leté pacientce jménem Rachel Cowden, podle níž byl syndrom následně pojmenován [1]. Jednalo se o zjevně nový

klinický obraz charakterizovaný výskytem mnohočetných hamartomů, neobvyklými kožními a obličejovými nálezy, abnormalitami centrálního nervového systému a fibrocystickou mastopatií.

Tab. 1. Klinické znaky a symptomy.

Tab. 1. Clinical signs and symptoms.

Hlavní kritéria	Vedlejší kritéria
Karcinom prsu	Poruchy autistického spektra
Karcinom endometria	Kolorektální karcinom
Karcinom štítné žlázy	Glykogenová akantóza jícnu
Gastrointestinální hamartom	Lipomy
Onemocnění Lermi-Duclos	Poruchy intelektu (IQ méně než 75)
Makrocephalie	Karcinom ledvin
Maculární pigmentace glans penis	Testikulární lipomatóza
Mnohočetné slizniční léze:	Karcinom štítné žlázy
• trichilemon	Léze štítné žlázy – adenom, struma
• akrální keratóza	Cévní malformace, cévní anomálie
• mukokutánní neurom	
• orální papilomy	

Tab. 2. Diagnostická kritéria podle NCCN.

Tab. 2. Diagnostic criteria according to NCCN.

Revidovaná klinická diagnostická kritéria pro diagnostiku CS podle NCCN 3.2025:**Jedno z následujících**

1. tři nebo více hlavních kritérií, z nichž jedno musí zahrnovat makrocefalii, Lermi-Duclosova nemoc nebo hamartomy trávicího traktu nebo
2. dvě hlavní a tři vedlejší kritéria

Diagnostika v rodině, kde jeden jedinec splňuje revidovaná klinická diagnostická kritéria pro syndrom hamartomu PTEN

1. jakákoli dvě hlavní kritéria s vedlejšími kritérii nebo bez nich nebo
2. jedno hlavní a dvě vedlejší kritéria nebo
3. tři vedlejší kritéria

CS – Cowdenův syndrom, NCCN – Národní onkologická síť

Tab. 3. Kritéria diagnostiky u dětí.

Tab. 3. Diagnostic criteria in children.

Kritéria pro diagnostiku CS u dětí podle Tan et al. [8]

Hlavní kritéria	Vedlejší kritéria
Makrocefalie	Alespoň jedno z vedlejších kritérií
	Poruchy autistického spektra nebo opožděný vývoj
	Kožní projevy – lipomy, orální papilomy, trichilemon, maculární pigmentace penisu
	Cévní projevy – arteriovenózní malformace nebo hemangiomy
	Gastrointestinální polypy
	Karcinom štítné žlázy nebo nádory ze zárodečných buněk

V dnešním kontextu jeho charakteristika zahrnuje predispozici k benigním a maligním nádorům, vč. nádorů prsu, štítné žlázy a endometria [2]. Hlavní příčinou CS jsou mutace v genu *PTEN*,

což je tumor supresorový gen. Ten pomáhá regulovat buněčný růst a brání vzniku rakoviny tím, že zpomaluje buněčné dělení a podporuje apoptózu. Případná mutace *PTEN* může vést k nekon-

trovanému dělení buněk a ke vzniku nádorů [3].

Cowdenův syndrom vykazuje autizomálně dominantní typ dědičnosti. Typické genetické abnormality se vyskytují většinou v exonech genu *PTEN* na chromozomu 10q 22–23, přičemž bez předchozího genetického vyšetření může být diagnostika obtížná [4]. Prevalence CS se celosvětově odhaduje na 1/200 000 [5].

Klinické projevy

Nejčastějšími prezentujícími se lézemi u CS jsou mukokutánní léze, jako jsou orální papilomy, trichilemony a akrální keratózy, které se vyskytují u 99 % pacientů do třetí dekády života. Projevy onemocnění se mění s věkem. U dospělých se vyskytují typické příznaky CS, děti mají často makrocefalii a poruchy autistického spektra [6].

Klinické projevy CS se mohou výrazně lišit mezi jednotlivými pacienty, což ztěžuje diagnostiku. V roce 2009 provedli Pilarski et al. přehled literatury s cílem aktualizovat klinické rysy spojené s mutacemi *PTEN* a související klinické syndromy [7]. Národní onkologická síť (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) tato kritéria přijala a každý rok je aktualizuje. V tab. 1 je přehled osmi hlavních a deseti vedlejších klinických znaků a symptomů, které jsou typické pro CS.

Potvrzení klinické diagnózy CS je stanoveno, pokud jedinec splňuje kritéria definovaná v tab. 2. NCCN nespecifikuje klinická kritéria u dětí, ta stanovili Tan et al. v roce 2011 [8,9] a jsou také zmíněna v tab. 3. U dětí je nezbytným kritériem pro stanovení diagnózy přítomnost makrocefalie (okcipitofrontální obvod > 2 směrodatné odchylky nad populačním průměrem).

Neurologické příznaky (autizmus a vývojové opoždění) a příznaky kožní (lipomy, orální papilomy) představovaly extrémně časté sekundární projevy CS; jeden příznak nebo oba byly vyjádřeny u 100 % pacientů se zárodečnou mutací *PTEN*. Avšak vzhledem k tomu, že dermatologické rysy mohou být často



Obr. 1. Kožní léze na rukou ve formě hamartomů.

Fig. 1. Skin lesions on the hands in the form of hamartomas.



Obr. 2. Slizniční léze v dutině ústní.

Fig. 2. Mucosal lesions in the oral cavity.

přehlédnuty, je pravděpodobné, že jsou u pacientů při prvních projevech v dětství stejně důležité i méně časté rysy, jako jsou cévní malformace, gastrointestinální polypy nebo struma štítné žlázy.

Kůže je hlavním postiženým orgánem, nejčastěji lézemi ve formě hamartomů (obr. 1). Slizniční léze se vyskytují v dutině ústní a ve střevech (obr. 2). Polypy bývají přítomny téměř u všech pacientů s CS v celém gastrointestinálním traktu. Patří mezi ně hamartomatózní/juvenilní polypy, adenomy, ganglioneuromy a lymfoidní folikuly. Difúzní ezofageální glykogenní akantóza je přítomna u více než 80 % pacientů s CS a v kombinaci s polypózou tlustého střeva může být diagnostická pro CS [10].

Dalším projevem jsou cévní malformace, které mohou postihnout jakýkoli orgán. U pacientů s CS je celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu 25–85 %, nádorů štítné žlázy 10–35 %, nádorů endometria 5–28 %, renálního karcinomu 2–34 %, kolorektálního karcinomu 9–20 % a melanomu 0–6 % [6,11,12]. Mezi méně časté patří nádory plic, retinální gliomy, kožní a mozkové nádory. Vzácným tumorem popisovaným v oblasti CNS je dysplastický gangliocytom mozečku (onemocnění Lermít-Duclos).

Specifikace onkogynekologických nálezů asociovaných s CS

Karcinom prsu

Jedná se o nejčastější typ malignity u tohoto syndromu. Naproti tomu byly

dosud zaznamenány pouze dva případy karcinomu prsu vyskytujícího se u mužů [6]. U tohoto syndromu jsou často pozorovány fibrotické hyalinizované axilární uzliny s fibrózou a hyalinizací stromatu, a to u 67–89 % pacientek. Pozorovány byly také fibrózní adenomy, duktální hyperplazie a cysty. Zvýšené je riziko multifokálních a oboustranných nádorů [13].

Karcinom endometria

Mutace *PTEN* genu vede k nadměrnému růstu buněk v děložní sliznici, což zvyšuje riziko vzniku rakovinných změn. *PTEN* gen také hraje roli v regulaci estrogenní odpovědi a jeho mutace mohou vést k hyperplazii endometria s následným rozvojem atypii až invazivního endometroidního karcinomu těla děložního. Mezi klinické projevy patří zejména nepravidelné krvácení v premenopauze, mohou být přítomny bolesti v oblasti pánve či dyspareunie.

Kazuistika

V naší kazuistice prezentujeme případ 10leté dívky odeslané na gynekologii pro nález patologické rezistence v oblasti levých adnex. V roce 2022 začalo doposud zdravé děvče otékat při fyzické námaze pravé koleno. Občas měla po záteži potíže s chůzí, nemožnost dřepu či kleku na pravé koleno.

Prvotní vyšetřování probíhalo na ortopedii, kde byl popsán otok pravého kolene, zejména suprapatelárně. Na ultrazvuku (UZ) radiologové popsali

synovialitidu pravého kolene. V rámci diferenciální diagnostiky byla vyloučena revmatologická i infekční příčina potíží. V úvahu připadala i juvenilní idiopatická artritida, ale laboratorní nálezy ani klinické projevy nebyly v souladu s touto diagnózou. Současně na očním vyšetření nebyla potvrzena asymptomatická přední uveitida, což je nejčastější revmatické onemocnění v dětském věku a uveitida je jeho nejvýznamnější extraartikulární manifestací.

Z následné magnetické rezonance (MR) dolních končetin dominovala nálezu venolymfatická malformace vycházející z musculus vastus medialis. Po punkci ložiska z biopsie patologové potvrdili mutaci *PTEN* genu. *PTEN* gen je tumor supresorový gen lokalizovaný na chromozomu 10q22–23.

Po biopsii následoval odběr krve k vyšetření DNA. V rámci molekulární genetického vyšetření pomocí Sangerova sekvenování byla u pacientky odhalena mutace *PTEN* genu v heterozygotní formě, tedy na jedné alele genu. Tím se na molekulární úrovni potvrdil CS. Následně genetické vyšetření v rodině prokázalo, že uvedenou variantu zdědila probandka od svého otce, onemocnění má i sestra dívky.

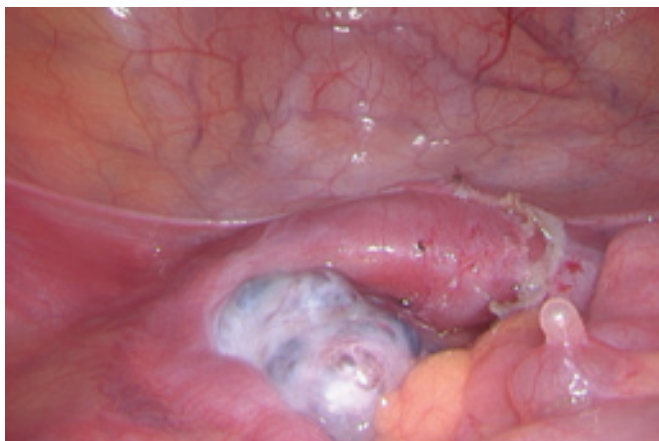
Vzhledem k cévní malformaci popsané na MR kolene proběhlo hematologické vyšetření k vyloučení vrozených trombofilních rizik. Klinicky byla dívka bez projevů trombózy či abnormálních krvácivých projevů. Z výsledků vyšla izolovaná pozitivita PCG (Pro C global – screeningový test trombofilie) testu, ale bez dalšího patologického nálezu.

Na základě výsledků genetického vyšetření bylo doplněno celotělové MR. V jeho popisu byla zjištěna malformace v oblasti levého ovaria (obr. 3). Na transvaginálním UZ byla potvrzena heterogenní expanze vel. cca 39 × 38 × 44 mm v oblasti levého ovaria s nehomogenními kalcifikacemi, vrhající akustické stíny, color scale 2, nerovného povrchu, ale mobilní (obr. 4). Dívka neudávala



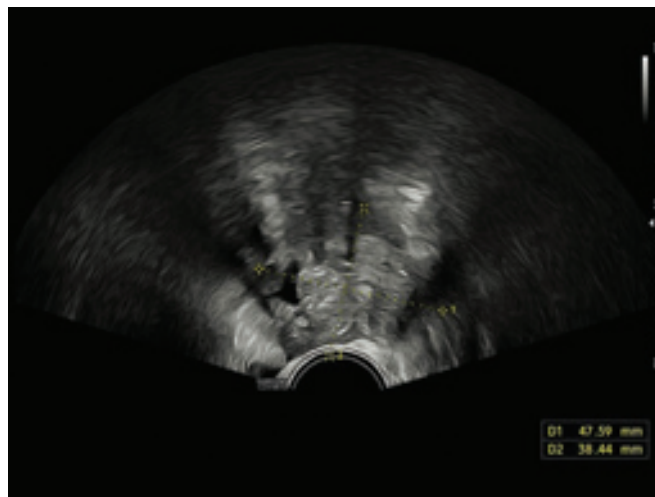
Obr. 3. Magnetická rezonance. V lokalizaci levého ovaria heterogenní expanze (červená šipka) velikosti 45 × 32 × 40 mm s kalcifikacemi a minimem volné tekutiny v okolí.

Fig. 3. Magnetic resonance imaging. In the localization of the left ovary is present a heterogeneous expansion (red arrow) 45 × 32 × 40 mm with calcifications and minimal free fluid.



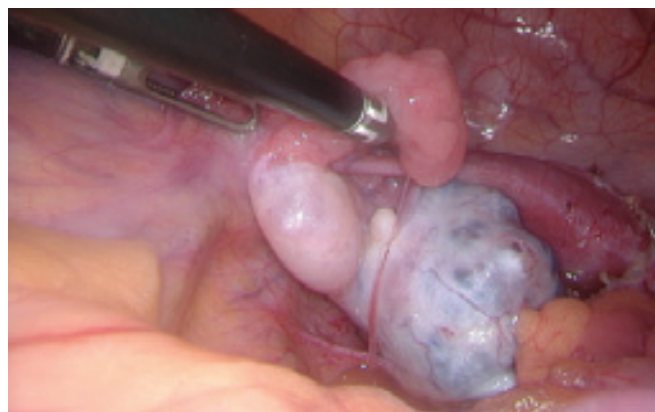
Obr. 5. Laparoskopický obraz dělohy a levého ovaria.

Fig. 5. Laparoscopic image of the uterus and left ovary.



Obr. 4. Transvaginální ultrazvuk malé pánve-heterogenní expanze velikosti 39 × 38 × 44 mm v oblasti levého ovaria.

Fig. 4. Transvaginal ultrasound of the small pelvis heterogeneous expansion 39 × 38 × 44 mm in size in the region of the left ovary.



Obr. 6. Laparoskopický obraz – laterálně intaktní ovariální tkáň s kraniálně elevovanou tubou a mediálně navazující cystická cévní malformace – stav po adheziolýze.

Fig. 6. Laparoscopic image-laterally intact ovarian tissue with cranially elevated tube and medially adjacent cystic vascular malformation – condition after adhesiolysis.

žádné gynekologické potíže, menstruace byla pravidelná, normální intenzity a délky. Na základě stagingu byla indikována diagnostická laparoskopie s laváží. Peroperačně byly zjištěny vícečetné blanité adheze v malé pánvi a expanzivní léze levého ovaria, kde na laterálně lokalizovaný okrsek makroskopicky intaktní ovariální tkáň rozsahu cca 2 × 1 cm s intaktním vejcovodem navazovala plošně přisedlá cystická

formace 4 × 3 cm lehce nerovného povrchu s adhezemi k zadní stěně dělohy včetně zadních vazů a k mezorektu. Po postupném rozrušení blanitých adhezí a mobilizaci adnex byla provedena exstirpace cystické léze s resekční linií vedenou makroskopicky intaktní ovariální tkání (obr. 5, 6). Peroperačně z kryobiopsie patologové potvrdili pouze přítomnost benigních cévních malformací bez koincidence s ovariálním tumorem,

proto jsme dále již v operačním výkonu nepokračovali. Operační výkon proběhl bez komplikací.

Z definitivního histologického vyšetření resekátu byl prokázán výskyt cévních malformací levého ovaria, což klinicky odpovídá možným a v literatuře uváděným projevům CS (obr. 7). Mikroskopicky byly zastíženy struktury monodermálního teratomu, nezralé struktury ani malignita přítomny nebyly.

Doposud byla dívka bez léčby a od srpna 2024 má na základě mezioborového posouzení a po schválení revizním lékařem nasazenu celkovou léčbu alpelisibem, což je inhibitor proteinové kinázy. Před zahájením terapie ještě byla na kardiologickém vyšetření, které nepotvrdilo žádnou anomálii. Dodržuje režimová opatření a léčbu toleruje dobře.

Vzhledem k UZ nálezů na štítné žláze, kde byly popsány mnohočetné uzlíky, a pro riziko nádorového onemocnění bylo endokrinologem doporučeno její odstranění. V březnu 2025 dívka podstoupila totální tyreoidektomii.

Dívka je v současnosti v péči pracoviště dětské onkologie a dispenzarizace je realizována dle doporučení NCCN pro dětské pacienty s CS. Klinicky se ještě občas vyskytuje bolestivost pravého kolene při fyzické zátěži, ale při zavedené terapii alpelisibem nastala výrazná redukce potíží.

Vzhledem ke genetické zátěži jednoznačně doporučujeme plánované rodičovství s event. využitím metod asistované reprodukce se záměrem preimplantační genetické diagnostiky.

Diskuze

Cowdenův syndrom je vzácné dědičné onemocnění, které je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku vícečetných i oboustranných malignit v případě, že se jedná o párový orgán.

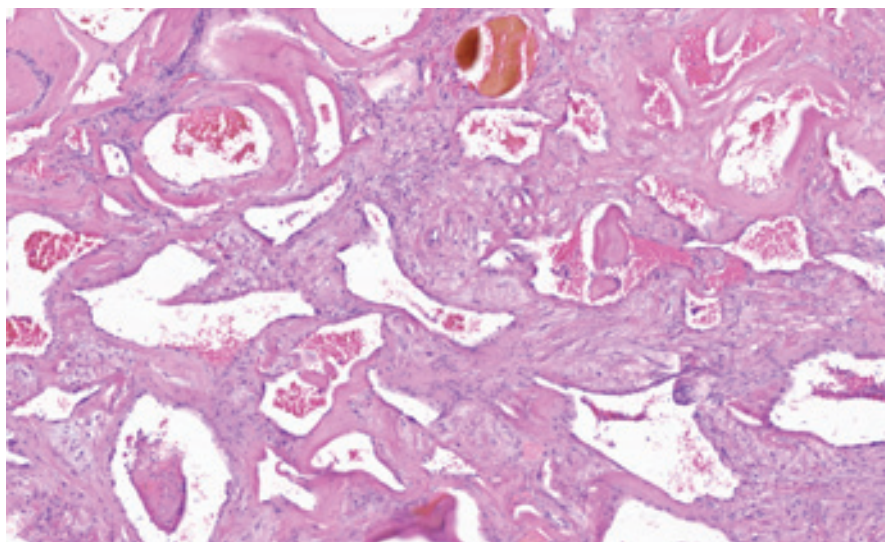
Riziko vzniku druhého primárního nádoru je u pacientů s CS až sedminásobně vyšší než v běžné populaci [14]. Tento fakt podtrhuje důležitost pravidelného sledování (tab. 4) a včasného zachytu onemocnění pomocí screeningových metod, které jsou klíčovým nástrojem pro identifikaci nádorů v časných stádiích.

Karcinom prsu byl poprvé jasně rozpoznán jako součást CS v roce 1978 a nyní je považován za nejčastější malignitu u této diagnózy. Screeningová doporučení dle NCCN zahrnují každoroční mammografii a event. magnetickou rezonanci prsu s kontrastem počínající ve



Obr. 7a. Histologický obraz cévních malformací levého ovaria, zvětšení 25×. CD31 – imunohistochemie – cévní marker, pozitivita endotelií.

Fig. 7a. Histological picture of vascular malformations of the left ovary, magnification 25×. CD31 – immunohistochemistry – vascular marker, endothelial positivity.



Obr. 7b. Histologický obraz cévních malformací levého ovaria, zvětšení 25×. HE – hematoxylin eosin – základní histologické barvení.

Fig. 7b. Histological picture of vascular malformations of the left ovary, magnification 25×. HE – haematoxylin eosin – basic histological staining.

věku 30–35 let nebo 5–10 let před nejčasnějším výskytem karcinomu prsu v rodině. Navzdory tomu, že profylaktická mastektomie není doporučena plošně, je vhodné její indikaci zvažovat individuálně [15,16]. Celoživotní riziko karcinomu prsu u žen s CS dosahuje až 85 %, což je srovnatelné s nosiči *BRCA* mutace [17]. Přitom histopatologické znaky karcinomu prsu nejsou odlišné od

běžné populace, což může diagnostiku dále komplikovat.

Mezi další sledované malignity patří karcinom endometria. Riziko vzniku u žen s CS je 5–10 % oproti běžné populaci, kde je 2,6 % [18]. Transvaginální UZ, běžně užívaný u obecné populace, má dle NCCN nízkou specifitu zejména u premenopauzálních žen, proto se jako vhodnější jeví biopsie endometria

Tab. 4. Doporučení pro screening.

Tab. 4. Recommendations for screening.

Aktualizovaná doporučení pro screening u syndromu hamartomových nádorů spojeného s genem *PTEN* (PHTS), jehož podtypem je Cowdenův syndrom (CS) [19]

Typ karcinomu	Riziko v běžné populaci	Doživotní riziko u PHTS	Průměrný věk diagnózy (roky)	Doporučený screening u nosičů PHTS
Karcinom prsu	12 %	85 %	40 let	od 30 let věku každoroční mamografie; u žen s denzními prsy zvážit magnetickou rezonanci
Karcinom štítné žlázy	1 %	35 %	30–40 let	každoroční ultrazvuk krku (zahájit již v 7 letech věku)
Karcinom endometria (dělohy)	2,6 %	28 %	40–50 let	od 30 let každoroční biopsie endometria nebo ultrazvukové vyšetření
Karcinom ledviny (renální)	1,6 %	34 %	50 let	od 40 let ultrazvuk ledvin, opakovat každé 2 roky
Karcinom kolorekta	5 %	9 %	40 let	od 40 let kolonoskopie, opakovat každé 2 roky
Melanom	2 %	6 %	40 let	každoroční dermatologické vyšetření

CS – Cowdenův syndrom

jednou za 1–2 roky, přestože se jedná o metodu invazivní [18]. Nicméně v současné době je transvaginální UZ provedený zkušeným lékařem základní diagnostickou metodou umožňující detailní zobrazení nálezu v dutině děložní a indikaci biotického vyšetření při současném posouzení klinických potíží pacientky. Profylaktická hysterektomie rovněž není doporučena jako standardní postup, její indikace je ponechána na individuálním rozhodnutí podle klinické situace [6].

U pacientek s CS je druhým nejčastějším nádorem karcinom štítné žlázy s odhadovaným celoživotním rizikem 38 %, obvykle diagnostikovaným kolem 32. roku života [19]. V naprosté většině případů jde o folikulární či papilární karcinomy. Diagnostika je však komplikována častým výskytem benigních změn, jako jsou solitární uzly či Hashimotova tyreoiditida. Výskyt multinodulární strumy byl důvodem k preventivní tyreidektomii u námi zmiňované dívky. Screening štítné žlázy se doporučuje již od 7 let věku [16].

Polovina jedinců s CS má adenomatózní nebo hyperplastické kolorektální polypy spojené s časným kolorektálním karcinomem u 13 % pacientů. Proto by se měla provádět rutinní kolonoskopie od 35. roku věku jednou za pět let nebo

častěji, pokud má pacient symptomy nebo jsou u něj nalezeny polypy. Screening by však měl začít 5–10 let před věkem výskytu prvních případů kolorektálního karcinomu v rodině.

Riziko renálního karcinomu se odhaduje až na 30 %, a proto se doporučuje ultrasonografie ledvin od 40 let věku v intervalu 1–2 let [16]. U pacientů s CS se také častěji vyskytuje maligní melanom, a to až u 5 % pacientů.

Nespecifické cévní malformace vč. arteriovenózních malformací a hemangiomů se u pacientů s CS vyskytují častěji než v běžné populaci. Míra výskytu cévních malformací v populaci CS se pohybuje od 18 % do 34 % ve srovnání s 5–10 % v běžné populaci [7].

Cévní anomálie jsou v rámci revizovaných klinických kritérií NCCN pro diagnózu PTEN Hamartoma Tumor Syndrom považovány za vedlejší diagnostické kritérium. Uvádí se, že potenciální mechanismus vzniku cévních lézí u této populace souvisí s úlohou *PTEN* genu při kontrole angiogeneze spojené s vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem. Klinicky se tyto vaskulární léze obvykle projevují jako multifokální, intramuskulární léze s vysokým průtokem nebo jako intrakraniální vývojové abnormality [20]. Napříč modalitami (CT, MR a angiografie) se cévní malformace

jeví jako heterogenní léze s abnormální vaskulaturou.

U dívky v popisované kazuistice byly zaznamenány cévní malformace v oblasti pately pravé dolní končetiny a levého ovaria. Navzdory nepřítomnosti některých hlavních kritérií (např. makrocefalie či poruchy autistického spektra) splnila kritéria CS díky přítomnosti dalších významných projevů a potvrzené mutaci *PTEN* genu. Genetické testování má v diagnostice klíčový význam a mělo by být provedeno na základě indikace klinického genetika a po informovaném souhlasu pacienta.

Přestože je o projevech CS známo mnoho, chybí rozsáhlejší epidemiologická data a přesné odhady výskytu jednotlivých malignit. Většina informací pochází z případových studií a menších souborů publikovaných před zavedením formálních diagnostických kritérií NCCN [20]. Tyto údaje přesto zůstávají zásadním nástrojem pro klinickou praxi a genetické poradenství.

Závěr

Cowdenův syndrom je vzácným genetickým syndromem, jehož diagnostika vychází z klinických projevů, nálezů zobrazovacích metod a následné genetické testace. Dispenzarizace pacientky s CS se opírá o NCCN guidelines. Optimálním

postupem je multidisciplinární přístup k dispenzarizaci pacientů s pravidelnými vyšetřeními. Pacienti by měli být informováni o postupech primární i sekundární prevence včetně možností preimplantačního genetického poradenství.

Literatura

1. Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963; 58(1): 136–142. doi: 10.7326/0003-4819-58-1-136.
2. Magaña M, Landeta-Sa AP, López-Flores Y. Cowden disease: a review. *Am J Dermatopathol* 2022; 44(10): 705–717. doi: 10.1097/DAD.0000000000002234.
3. Ngeow J, Mester J, Rybicki LA et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with cowden and cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): E2063–E2071. doi: 10.1210/jc.2011-1616.
4. Farooq A, Walker LJ, Bowling J et al. Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(8): 577–583. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.04.002.
5. Sonagli M, Cagnacci Neto R, da Cruz Formiga MN et al. Cowden syndrome: a single institution case series and literature review. *Rev Senol Patol Mamar* 2020; 33(2): 57–60.
6. Takayama T, Muguruma N, Igarashi M et al. Clinical guidelines for diagnosis and management of Cowden syndrome/PTEN hamartoma tumor syndrome in children and adults-secondary publication. *J Anus Rectum Colon* 2023; 7(4): 284–300. doi: 10.23922/jarc.2023-028.
7. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009; 18(1): 13–27. doi: 10.1007/s10897-008-9187-7.
8. Tan MH, Mester J, Peterson C et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet* 2011; 88(1): 42–56. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.11.013.
9. Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical spectrum of PTEN mutations. *Annu Rev Med* 2020; 71(1): 103–116. doi: 10.1146/annurev-med-052218-125823.
10. Plevová P. An update on inherited colon cancer and gastrointestinal polyposis. *Klin Onkol* 2019; 32(Suppl 2): 97–108. doi: 10.14735/amko2019S97.
11. Kalin A, Merideth MA, Regier DS et al. Management of reproductive health in Cowden syndrome complicated by endometrial polyps and breast Cancer. *Obstet Gynecol* 2013; 121(2 Pt 2 Suppl 1): 461–464.
12. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S et al. Cancer surveillance guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet* 2020; 28(10): 1387–1393. doi: 10.1038/s41431-020-0651-7.
13. Puchmajerová A, Vasovcák P, Krepelová A et al. Cowden syndrome. *Klin Onkol* 2009; 22(Suppl): S56–S57.
14. Pirlog LM, Pătrășcanu AA, Militaru MS et al. Insights into clinical disorders in Cowden syndrome: a comprehensive review. *Medicina (Kaunas)* 2024; 60(5): 767. doi: 10.3390/medicina60050757.
15. Frühauf F, Dvořák M, Haaková L et al. Ultrasound staging of endometrial cancer – recommended methodology of examination. *Ceska Gynekol* 2014; 79(6): 466–476.
16. Gammon A, Jasperson K, Champine M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet* 2016; 9: 83–92. doi: 10.2147/TACG.S41947.
17. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol* 2015; 111(1): 125–130. doi: 10.1002/jso.23735.
18. Dragoo DD, Taher A, Wong VK et al. PTEN hamartoma tumor syndrome/Cowden syndrome: genomics, oncogenesis, and imaging review for associated lesions and malignancy. *Cancers (Basel)* 2021; 13(13): 3120. doi: 10.3390/cancers13133120.
19. Tan MH, Mester JL, Ngeow J et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18(2): 400–407. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.
20. Pilarski R. PTEN hamartoma tumor syndrome: a clinical overview. *Cancers (Basel)* 2019; 11(6): 844. doi: 10.3390/cancers11060844.

ORCID autorů

J. Pavlacká 0009-0001-3366-6808
M. Felsing 0000-0002-3826-5675
L. Minář 0000-0001-9088-5428

Doručeno/Submitted: 5. 6. 2025

Přijato/Accepted: 26. 6. 2025

doc. MUDr. Luboš Minář, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika
LF MU a FN Brno
Obilní trh 526/11
602 00 Brno
minar.lubos@fnbrno.cz

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Laparoscopic management of ovarian torsion at 26 weeks of gestation

Laparoskopická léčba torze vaječníku ve 26. týdnu gestace

İ. Kale, C. Yalçinkaya, G. M. Ö. Çelikçi

Department of Obstetrics and Gynecology, Umranıye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Summary: **Objective:** We report a case of ovarian torsion at 26 weeks of gestation that was successfully managed laparoscopically. **Case report:** A 29-year-old woman at 26 weeks of pregnancy presented to the emergency department with left lower quadrant pain. Ultrasound examination revealed a 64 × 60 mm cyst in the left ovary, and Doppler imaging could not detect blood flow in the left ovary. The patient was diagnosed with left ovarian torsion and subsequently underwent laparoscopic left ovarian detorsion and cystectomy. The patient experienced no postoperative surgical or obstetric complications and had an uncomplicated vaginal delivery at 39 weeks of gestation. **Conclusion:** In the surgical management of adnexal torsion during pregnancy, laparoscopy can be safely performed not only in the 1st and 2nd trimesters but also in the 3rd trimester, provided that adequate surgical expertise and appropriate equipment are available.

Key words: laparoscopy – ovarian torsion – pregnancy

Souhrn: **Cíl:** Uvádíme případ torze vaječníku ve 26. týdnu těhotenství, která byla úspěšně řešena laparoskopicky. **Kazuistika:** 29letá žena ve 26. týdnu těhotenství se dostavila na pohotovost s bolestí v levém dolním kvadrantu. Ultrazvukové vyšetření odhalilo cystu o rozměrech 64 × 60 mm v levém vaječníku a dopplerovské zobrazení nedokázalo detekovat průtok krve v levém vaječníku. Pacientce byla diagnostikována torze levého vaječníku a následně podstoupila laparoskopickou detorzi levého vaječníku a cystektomii. Pacientka neprodělala žádné pooperační chirurgické ani porodnické komplikace a měla nekomplikovaný vaginální porod ve 39. týdnu těhotenství. **Závěr:** Při chirurgické léčbě adnexální torze v těhotenství může být laparoskopie bezpečně provedena nejen v I. a II. trimestru, ale také ve III. trimestru, za předpokladu dostatečné chirurgické erudice a dostupného vhodného vybavení.

Klíčová slova: laparoskopie – torze vaječníku – těhotenství

Background

Adnexal torsion, which encompasses torsion of the ovary, fallopian tube, paratubal cyst, or a combination of these, is a common gynecologic emergency. Adnexal torsions occur more frequently on the right side than on the left. The lower incidence of left-sided torsion is attributed to the protective effect of the descending colon [1]. Isolated ovarian torsion occurs when the ovary rotates around the infundibulopelvic and/or utero-ovarian ligament, typically in the presence of a cyst or mass. This rotation can lead to partial or complete obstruction of blood flow within these ligaments,

which contain the vascular supply to the ovary, resulting in clinical symptoms [1].

Ovarian torsion can occur at any age; however, it is most commonly observed in women of reproductive age. The reported incidence of ovarian torsion during pregnancy is 1.6 per 10,000 pregnancies [2]. The most important risk factors are ovarian cysts or masses and previous ovarian torsion [3]. Ovarian torsion typically presents with sudden-onset, severe, unilateral lower abdominal pain. This is often accompanied by nausea and vomiting and may be associated with signs of peritoneal irritation. Transabdominal ultrasonography is the preferred imaging modality for

diagnosing adnexal torsion, with a sensitivity of 92% and a specificity of 96%. The torsioned ovary is typically enlarged and may be associated with free fluid in the abdomen. The absence of blood flow in the affected ovary on Doppler ultrasound further supports the diagnosis [1].

This report presents a case of ovarian torsion in a 26-week pregnant woman that was successfully managed with laparoscopic surgery.

Own observation

A 29-year-old woman at 26 weeks of gestation, calculated from her last menstrual period, presented to the emergency

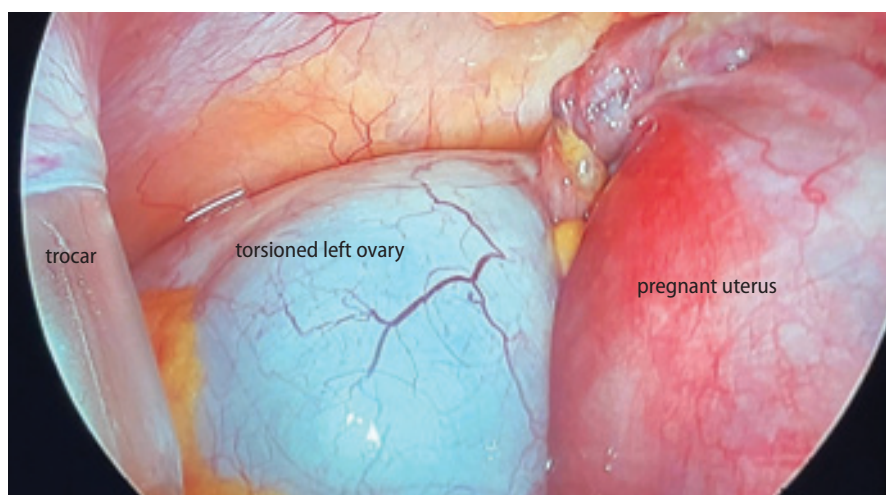


Fig. 1. Left ovarian torsion due to ovarian cyst at 26 weeks of gestation.

Obr. 1. Torze levého vaječníku způsobené ovariální cystou ve 26. týdnu těhotenství.

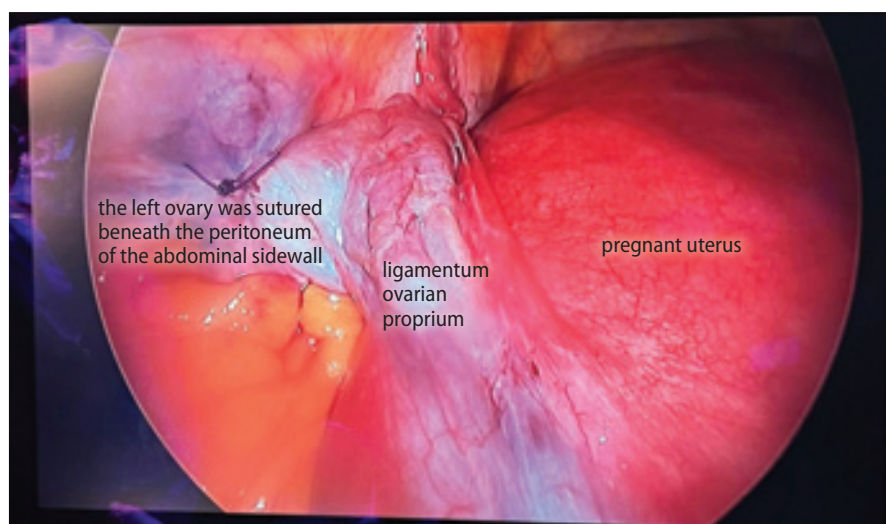


Fig. 2. The left ovary was sutured to the abdominal wall beneath the peritoneum following detorsion and cystectomy.

Obr. 2. Levý vaječník byl po detorzi a cystektomii přišit k břišní stěně pod pobřišnicí.

department with left lower quadrant pain. This was her second pregnancy, and she had a history of laparoscopic left salpingectomy for an ectopic pregnancy. The patient reported a 6-hour history of worsening left abdominal pain and was subsequently evaluated with ultrasound. The ultrasound revealed a single fetus in vertex presentation with positive fetal cardiac activity. Fetal measurements were consistent with the 26th week of gestation, and the estimated fetal weight was 867 grams. The amniotic fluid volume was normal, the placenta was on the

posterior uterine wall, and the umbilical artery Doppler findings were consistent with the gestational age. A 64 × 60 mm cyst without septation was identified on the left ovary. Doppler ultrasound failed to assess blood flow in the left ovary. Transvaginal ultrasound showed a closed cervix with a length of 34 mm. The patient's non-stress test was reactive, and no uterine contractions were observed.

Based on the clinical presentation and ultrasound findings, the patient was diagnosed with left ovarian torsion, and laparoscopic surgery was planned. Before

surgery, the location of the uterine fundus was confirmed using ultrasound guidance, and the Palmer point was marked on the abdominal skin. A Veress needle was inserted at the Palmer point to establish pneumoperitoneum at a pressure of 15 mmHg. Following this, a 10-mm trochar was inserted at the Palmer point, followed by the introduction of a laparoscopic camera. Panoramic inspection revealed a normal right fallopian tube and ovary. On the left ovary, a cyst measuring approximately 6 cm in diameter was identified, accompanied by two complete torsions of the adnexa secondary to the cyst (Fig. 1). Considering the uterus, adnexal structures, and intestines, four 5-mm trocars were placed: one on the right side of the rectus muscle, two on the left side, and one at the umbilicus. The left ovary was detorsioned, and the cyst was excised. The remaining ovarian tissue was repaired using sutures. The left infundibulopelvic and ovarian ligaments were observed to be significantly elongated and freely mobile. Therefore, to prevent re-torsion, the repaired left ovary was sutured to the abdominal sidewall after dissecting the peritoneum (Fig. 2). No surgical or obstetric complications occurred postoperatively. The patient had an uneventful vaginal delivery at 39 weeks of gestation. Histopathological examination of the cyst excised from the left ovary was consistent with a serous cystadenoma.

Discussion

Ovarian torsion occurs most frequently during the 1st and early 2nd trimesters of pregnancy, likely due to the presence of an enlarged corpus luteum cyst. It is less common in the 3rd trimester, as the gravid uterus exerts a compressive effect that restricts the mobility of the ovarian pedicles [4].

The American Association of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons published recommendations regarding the diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical conditions during pregnancy. According to these guidelines, laparoscopy is considered safe in all

trimesters of pregnancy, with minimal morbidity for both the fetus and the mother. It is recommended that adnexal torsion be diagnosed and managed, and that detorsion be performed if the condition is identified before tissue necrosis occurs [5]. The Surgical Working Group for Minimally Invasive Surgery reported that laparoscopic surgery during pregnancy is safe for both the mother and the fetus. Additionally, they provided key recommendations for performing laparoscopic procedures in pregnant women with non-gynecological conditions [6].

Bassi et al. compared 1,336 cases of ovarian torsion during pregnancy with an equal number of cases in non-pregnant individuals. The findings indicated that laparotomy was significantly more frequently preferred for the surgical management of ovarian torsion in pregnant women, whereas laparoscopy was utilized at a considerably lower rate. Additionally, the rate of conversion from laparoscopic surgery to laparotomy was reported to be significantly lower in pregnant women compared to non-pregnant women [2]. In another study published in 2020, 33 pregnant women diagnosed with ovarian torsion were compared with 72 non-pregnant women regarding the surgical management of ovarian torsion. Among pregnant women with ovarian torsion, 45.4% were in the 1st trimester, 27.3% in the 2nd trimester, and 27.3% in the 3rd trimester. The preference for laparoscopic surgery was 15.2% in the pregnant group, compared to 54.2% in the non-pregnant group. Laparoscopic surgery was performed in 26.7% of cases during the 1st trimester and 11.1% during the 2nd trimester, while laparotomy was preferred in all cases during the 3rd trimester [4]. In a 2024 study, 155 pregnant

women who underwent surgery for adnexal torsion at different gestational weeks were compared in terms of surgical outcomes. Among them, 102 underwent laparoscopic surgery, while 53 underwent laparotomy. All patients who underwent laparoscopy were in the 1st or 2nd trimester. Laparotomy was preferred in all cases of adnexal torsion in the 3rd trimester. Miscarriage rates, preterm birth rates, and gestational age at delivery were similar between the two groups [7].

As evident from the studies above, while the laparoscopic approach is commonly used to treat adnexal torsion in the 1st and 2nd trimesters, laparoscopic procedures in the 3rd trimester are rare and primarily reported as case studies [8,9]. Despite the well-documented advantages of laparoscopic surgery in managing adnexal masses, concerns persist regarding its use in pregnant women during the third trimester. These concerns primarily stem from the risk of uterine and fetal injury due to trocar placement and the potential adverse effects of pneumoperitoneum.

Conclusion

This case report describes the successful laparoscopic management of ovarian torsion in the early 3rd trimester. With adequate surgical expertise and appropriate equipment, we believe that adnexal torsion can be effectively treated using laparoscopic surgery even in the 3rd trimester.

References

1. Adnexal torsion in adolescents: ACOG committee opinion No. 783. *Obstet Gynecol* 2019; 134(2): e56–e63. doi: 10.1097/AOG.0000000000003373.
2. Bassi A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Effect of pregnancy on the management and outcomes of ovarian torsion: a population-based matched cohort study. *J Minim In-*

vasive Gynecol 2018; 25(7): 1260–1265. doi: 10.1016/j.jmig.2018.03.022.

3. Asfour V, Varma R, Menon P. Clinical risk factors for ovarian torsion. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35(7): 721–725. doi: 10.3109/01443615.2015.1004524.

4. Wu WF, Wang ZH, Xiu YL et al. Characteristics and surgical intervention of ovarian torsion in pregnant compared with nonpregnant women. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(24): e20627. doi: 10.1097/MD.00000000000020627.

5. Pearl J, Price R, Richardson W et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011; 25(11): 3479–3492. doi: 10.1007/s00464-011-1927-3.

6. Förster S, Reimer T, Rimbach S et al. CAMIC recommendations for surgical laparoscopy in non-obstetric indications during pregnancy. *Zentralbl Chir* 2016; 141(5): 538–544. doi: 10.1055/s-0035-1545904.

7. Zhang Z, Zhang Y, Fu H et al. Laparotomy versus laparoscopy for the treatment of adnexal torsion during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2024; 24(1): 714. doi: 10.1186/s12884-024-06898-x.

8. Bernigaud O, Fraison E, Thiberville G et al. Ovarian torsion in a twin pregnancy at 32 weeks and 6 days: a case-report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50(6): 102117. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102117.

9. Lapides A, Ma W, McKinney C et al. Laparoscopically-treated ovarian torsion in a 32-week pregnancy: a case report. *Case Rep Womens Health* 2023; 37:e00496. doi: 10.1016/j.crwh.2023.e00496.

ORCID of authors

İ. Kale 0000-0001-7802-7199

C. Yalçınkaya 0000-0001-7533-0838

G. M. Ö. Çelikçi 0000-0002-3504-8632

Submitted/Doruçeno: 15. 3. 2025

Accepted/Prijato: 10. 4. 2025

İbrahim Kale, MD

Department of Obstetrics and Gynecology

Umraniye Training and Research Hospital

Elmalıkent, Adem Yavuz Cd.

34764 Ümraniye/İstanbul

Turkey

dribakale@hotmail.com

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Placentární insuficience a pozdní růstová restrikce ve skupině plodů s adekvátní velikostí pro dané gestační stáří

Placental insufficiency and late-onset growth restriction in fetuses appropriate for gestational age

L. Kostka¹, M. Ježová², Z. Mikulenková¹, A. Jouzová¹, L. Hruban^{1,3}

¹ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

² Ústav patologie, LF MU a FN Brno

³ Ústav zdravotních věd, MU Brno

Souhrn: Růstová restrikce plodu je stav, při kterém plod nedosahuje svého geneticky podmíněného růstového potenciálu, nejčastěji v důsledku poruchy funkce placenty. Pro pozdní formu růstové restrikce plodu vznikající po 32. týdnu těhotenství je charakteristická obtížná diagnostika, která je důsledkem méně výrazných klinických projevů a absence spolehlivých ultrazvukových známek placentární insuficience. Mezi kritéria růstové restrikce z důvodu placentární insuficience patří zejména abnormální dopplerometrie, zpomalení růstové dynamiky plodu, změny hladin biochemických markerů v séru matky či specifický histopatologický nálezn. Stále více důkazů však naznačuje, že i růst plodu s adekvátní velikostí pro dané gestační stáří může být negativně ovlivněn subklinickou formou placentární insuficience. Rizika nerozpoznané placentární insuficience souvisí s vyčerpáním rezerv plodu, rychlým rozvojem intrauterinní tísňe při nástupu kontrakční činnosti a v hraničním případě až s intrauterinním úmrtím plodu. Při hodnocení perinatální mortality představují právě plody ve skupině mezi 10. a 90. percentilem v absolutních číslech početně významnou skupinu. Navzdory pokroku v oblasti prenatalní diagnostiky stále chybí spolehlivý nástroj, který by umožnil včas identifikovat těhotenství komplikovaná placentární insuficiencí ve III. trimestru, a odlišil tak plody, které mohou být zatíženy vyšším rizikem nepříznivých perinatálních výsledků.

Klíčová slova: pozdní růstová restrikce plodu – placentární insuficience – dopplerometrie – biochemické markery – histopatologie placenty

Summary: Fetal growth restriction is a condition in which the fetus fails to reach its genetically determined growth potential, most often as a result of impaired placental function. The late-onset form, which develops after 32 weeks of gestation, poses a significant diagnostic challenge due to its subtle clinical and sonographic manifestations. Placental insufficiency is usually associated with pregnancies that meet the established diagnostic criteria for fetal growth restriction. However, there is increasing evidence to suggest that even fetuses with an estimated weight appropriate for gestational age may be affected by a subclinical form of this condition. Typical features of advanced placental dysfunction include abnormal Doppler flow patterns, a slowed fetal growth trajectory, altered levels of maternal serum biomarkers, and specific histopathological findings in the placenta. Despite advances in prenatal diagnostics, there is still no reliable tool capable of identifying pregnancies complicated by placental insufficiency in a timely manner, especially in cases without overt fetal growth deviation. This diagnostic gap limits our ability to identify fetuses at increased risk of adverse perinatal outcomes.

Key words: late-onset fetal growth restriction – placental insufficiency – Doppler ultrasound – biochemical markers – placental histopathology

Úvod

Růstová restrikce plodu (FGR – fetal growth restriction) je definována jako stav, při němž plod nedosahuje svého

geneticky podmíněného růstového potenciálu v důsledku patologických procesů, nejčastěji spojených s poruchou placentární funkce [1].

Porucha placentární funkce, nazývaná také jako placentární insuficience či uteroplacentární dysfunkce, představuje hlavní patofyziologický mechanismus

FGR. Tento stav, který je přičítán nedosta-
tečné remodelaci mateřských spirálních
arterií, vede k poruše transplacentárního
transportu kyslíku a živin. Důsledkem je
chronická intrauterinní hypoxie plodu,
která negativně ovlivňuje intrauterinní
růst a vývoj plodu [1–4]. FGR představuje
významný rizikový faktor perinatální
morbidity a mortality [2,5–8]. Zároveň je
spojována s rizikem dlouhodobých zdra-
votních důsledků pro dítě a následně
dospělého jedince, jako je zvýšené ri-
ziko hypertenze či dalších chronických
onemocnění [9,10]. S ohledem na tyto
skutečnosti má včasná diagnostika to-
hoto patologického stavu zásadní
význam.

Záchyt těhotenství s pozdní formou
FGR, která se rozvíjí po 32. týdnu tě-
hotenství, je obtížnější než v případě
časné formy růstové restrikce, která se
rozvíjí před 32. týdnem. Důvodem jsou
méně nápadné klinické projevy a často
pouze diskretní změny při ultrazvuko-
vém vyšetření [1]. Placentární insufi-
cience je tradičně spojována s těhoten-
stvím, které splňuje diagnostická kritéria
růstové restrikce plodu. Stále více dů-
kazů však poukazuje na to, že i plody
s velikostí odpovídající gestačnímu stáří
(AGA – appropriate for gestational age,
tj. mezi 10. a 90. percentilem odhado-
vané hmotnosti) mohou být negativně
ovlivněny subklinickou placentární dys-
funkcí. Tato situace se týká zejména tě-
hotenství klasifikovaných jako nízkorizi-
ková, kde chybí zjevné varovné faktory,
a proto může dojít k přehlédnutí plodů
s pozdní formou FGR a souvisejícím zvý-
šeným perinatálním rizikem [11–17].

Diagnostika pozdní růstové restrikce a její limity

Klíčovým klinickým úskalím pozdní
formy FGR zůstává její spolehlivá dia-
gnostika. Delphi konsenzus definuje
pozdní růstovou restrikci u plodů od
32+0 týdne těhotenství, které jsou vý-
razně malé (AC/EFW pod 3. percentil)
nebo u nichž se kombinují dva ze tří ná-
sledujících parametrů:

1. AC/EFW pod 10. percentil;
2. zpomalení růstu plodu (pokles
AC/EFW o 50 percentilových bodů);
3. abnormální dopplerometrie (CPR
pod 5. percentil nebo AU-PI nad
95. percentil) [1].

Diagnostickou hranici mezi normální
velikostí plodu a plodu s růstovou re-
strikcí běžně představuje 10. percentil
růstové křivky [1,18,19]. Data však uka-
zují, že pokles růstu plodu pod 10. per-
centil nepředstavuje univerzální projev
placentární insuficience. Ve skutečnosti
zůstává perinatální mortalita relativně
vysoká i u plodů s porodní hmotností
nad 10. percentilem. Ačkoli perinatální
mortalita zůstává relativně nejvyšší ve
skupině plodů s porodní hmotností pod
10. percentilem, je absolutní počet pří-
padů vyšší ve skupině mezi 10. a 90.
percentilem porodní hmotnosti, tedy
u plodů klasifikovaných jako AGA. Tento
nepoměr byl ve dvou studiích inter-
pretován jako důkaz existence subkli-
nické formy placentární insuficience,
která může postihovat také část plodů
v pásmu AGA a přitom zůstává nerozpo-
znána při využití standardních prenatal-
ních diagnostických kritérií [20,21].

Otázka volby optimálního růstového
modelu, ať již ve formě populační rů-
stové křivky, či růstového standardu, zů-
stává předmětem odborné diskuze, ze-
jména ve vztahu ke zvýšení senzitivity
detekce pozdní formy FGR a ke zpřes-
nění predikce perinatálních komplikací.
Recentní studie, která srovnávala čtyři
běžně užívané prenatalní růstové mo-
dely (Hadlock – referenční křivka; WHO,
INTERGROWTH-21st, NICHD unified –
růstové standardy) v kohortě více než
10 tisíc těhotných, neprokázala žádný
klinicky významný rozdíl ve schopnosti
těchto růstových modelů predikovat
výskyt SGA novorozenců (malých pro
gestační věk, tj. pod 10. percentil) ani
schopnost predikovat zvýšené riziko ne-
příznivých neonatálních výsledků. Zá-
věry studie zdůrazňují potřebu vývoje
a klinické implementace přesnějších

nástrojů pro predikci rizika nepříznivých
neonatálních výsledků [22].

Jedním z diagnostických kritérií
pozdní formy FGR je zpomalení růstu
plodu. Tato stagnace v růstu je defino-
vána jako pokles AC/EFW o 50 percenti-
lových bodů mezi dvěma po sobě jdou-
cími ultrazvukovými měřeními [1,18,19].
Tato definice je však do určité míry arbi-
trární a postrádá přesně vymezený ča-
sový interval mezi jednotlivými měře-
ními. V praxi se nejčastěji předpokládá
časový odstup ultrazvukových vyšet-
ření 2 týdny. V České republice probíhá
zaevidování těhotné ženy do porod-
nice standardně po 36. týdnu těhoten-
ství. Cílem této registrace je posouzení
rizik pro těhotnou ženu i plod a sta-
novení optimálního časování a strate-
gie vedení porodu. Pro posouzení rizika
pozdní růstové restrikce se 36. týden tě-
hotenství dle recentních studií jeví jako
optimální [23–25]. Nicméně posouzení
lineárního růstu plodu ve vztahu k před-
chozím měřením není standardní sou-
částí rutinního vyšetření ve 36. týdnu tě-
hotenství. Přehlédnutí stagnace růstu
plodu může vést k poddiagnostikování
případů pozdní formy FGR vyžadující
pečlivější předporodní sledování, odp-
ovídající časování porodu a intrapartální
monitorování plodu.

Dalším faktorem, který významně
ovlivňuje přesnost diagnostiky pozdní
formy FGR, je nepřesnost ultrazvu-
kové biometrie plodu, která dosahuje
 $\pm 10\%$ skutečné hmotnosti plodu.
Odchylka při ultrazvukové biometrii
je ovlivněna celou řadou faktorů,
jako je gestační stáří, množství plo-
dové vody, poloha plodu, obezita ro-
dičky, nastavení přístroje a také erudice
ultrasonografisty [18,26,27].

Biochemické markery placentární insuficience

Jedním z uváděných patofyziologic-
kých podkladů placentární insuficience
je abnormální placentace vedoucí k ne-
dostatečné remodelaci mateřských spi-
rálních arterií, poruše uteroplacentární

perfuze a následně k omezené výměně živin, plynů a odpadních látek mezi matkou a plodem [3]. V posledních letech se značná pozornost soustředí na stanovení biomarkerů reflektujících placentární funkci, zejména v kontextu screeningu a diagnostiky preeklampsie.

Nízké hladiny placentárního růstového faktoru (PIGF) produkovaného syncytiotrofoblastem korelují se zvýšeným rizikem rozvoje preeklampsie a FGR [28]. Ve druhém a třetím trimestru těhotenství se v klinické praxi uplatňuje zejména stanovení poměru rozpustné fms-like tyrosinkinázy 1 (sFlt-1) k PIGF, přičemž zvýšené hodnoty tohoto poměru reflektují antiangiogenní stav typický pro preeklampsii. Hodnota poměru sFlt-1/PIGF < 38 má podle multicentrické studie PROGNOSIS negativní prediktivní hodnotu > 99 % pro vývoj preeklampsie během následujících 7 dnů [29]. Studie ASPRE ukázala, že u žen s vysokým rizikem preeklampsie identifikovaných pomocí kombinace klinických parametrů, PIGF a dopplerometrie uterinních arterií může podávání nízkodávkovaného aspirinu významně snížit incidenci časné formy preeklampsie [30]. Závěry zmíněných studií podtrhují roli biomarkerů jako validovaných nástrojů, které nám umožňují zlepšit klinické rozhodování a optimalizovat prenatální péči.

Vzhledem k tomu, že placentární insuficience je hlavní příčinou FGR a intrauterinního úmrtí plodu, se řada výzkumů zaměřuje na hodnocení cirkulujících biomarkerů odrážejících poruchu placentární funkce [31,32]. Z dosud zkoumaných biomarkerů vykazují PIGF a sFlt-1 největší diagnostický a predikční potenciál při identifikaci placentární insuficience a FGR [32].

Nedávná metaanalýza osmi studií zahrnujících celkem 5 450 těhotných žen hodnotila diagnostickou výpovědní hodnotu poměru sFlt-1/PIGF pro detekci FGR. Hodnota poměru > 33 byla asociována s přítomností FGR a vykazovala senzitivitu 63 % (95% CI 54–71) a specifitu 84 % (95% CI 83–85). Navzdory

těmto hodnotám bylo PLR (positive likelihood ratio) relativně nízké: 3,55 (95% CI 1,98–6,34), což limituje klinickou využitelnost tohoto markeru při samostatném použití. Zvýšení cut-off hodnoty na ≥ 85 vedlo ke zlepšení senzitivity na 79 % (95% CI 66–89), nicméně PLR zůstávalo srovnatelně nízké: 3,23 (95% CI 0,94–11,11). Tyto výsledky poukazují na skutečnost, že poměr sFlt-1/PIGF, přestože vykazuje solidní specifitu, postrádá dostatečnou prediktivní sílu pro samostatné použití jako screeningového nástroje FGR [33].

Farina et al. dále prokázali souvislost mezi zvýšenými hodnotami sFlt-1/PIGF a výskytem intrapartálního ohrožení plodu, které vedlo k akutnímu císařskému řezu. Retrospektivní analýza více než 23 000 jednočetných nízkorizikových těhotenství ukázala, že incidence intrapartální tísne plodu činila 6,7 % u žen s poměrem > 50 oproti 4,7 % u žen s nižšími hodnotami ($p < 0,001$). Ačkoli tyto výsledky potvrzují souvislost mezi elevací poměru sFlt-1/PIGF, placentární insuficiencí a intrapartálním ohrožením plodu, nízká prediktivní hodnota tohoto biomarkeru omezuje jeho využití jako samostatné screeningové metody [34].

Nověji zkoumaným biomarkerem placentární funkce je SPINT1 (serine peptidase inhibitor, Kunitz type 1), jehož význam byl potvrzen v rámci klinické studie FLAG. Tato studie prokázala, že snížené koncentrace biomarkeru SPINT1 v mateřské plazmě ve 36. týdnu těhotenství jsou významně asociovány s nízkou porodní hmotností plodu pod 10. percentilem, a to nezávisle na ultrazvukových parametrech. SPINT1 se tak jeví jako možný nezávislý marker skryté placentární insuficience [35]. Také cirkulující hladina glykoproteinu DLK1 (delta-like homolog 1) byla ve 28. a 36. týdnu těhotenství statisticky významně snižena u žen, které později porodily SGA novorozence ($p < 0,0001$). Jako samostatný biomarker však DLK1 vykazuje nízkou prediktivní hodnotu ($R^2 = 0,012$) [36]. Přestože existuje celá řada cirkulujících

biomarkerů, které vykazují souvislost s horšími perinatálními výsledky, u žádného z nich dosud nebyla prokázána dostatečná spolehlivost pro rutinní klinické využití [37].

Podle údajů z Cochranovy databáze z roku 2019 nejsou samotné biochemické markery placentární insuficience dostatečně přesné pro spolehlivou identifikaci těhotenství, u nichž je plod po narození pod 10. percentilem nebo kde je přítomno zvýšené riziko intrauterinního úmrtí plodu [38].

Ultrazvukové známky placentární insuficience

Dostupné důkazy naznačují možnou souvislost mezi normálně velikými plody s abnormální hodnotou cerebro-placentárního poměru (CPR) a častějším výskytem placentární insuficience. Khalil et al. prokázali, že plody s abnormálním CPR vykazují zároveň častější výskyt abnormálních hodnot průtoků v děložních tepnách (UtA) [39]. Prior et al. ve své studii analyzovali 400 plodů odpovídajících gestačnímu věku (AGA) v termínu a zjistili, že u 11 % z nich byla zaznamenána abnormální hodnota CPR. Mezi plody, u nichž byl porod veden císařským řezem z důvodu akutní tísne, mělo abnormální CPR 36,4 %, zatímco u plodů s normálním CPR to bylo pouze 10,1 % ($p < 0,001$). Tato zjištění podporují hypotézu, že abnormální hodnota CPR může být markerem subklinické placentární insuficience, která se manifestuje až během porodu [11]. Morales-Roselló et al. dále prokázali, že u termínových gravidit bylo pH arteriální pupečnickové krve novorozenců ve skupině AGA významně nižší u těch, kteří měli prenatálně abnormální CPR, ve srovnání s novorozenci s normálním CPR [12]. Další menší prospektivní studie naznačuje, že screeningové vyšetření CPR by mohlo být užitečným nástrojem pro predikci nepříznivých perinatálních výsledků u nízkorizikové populace těhotných žen [40]. Na druhou stranu dosud největší prospektivní studie provedená na neselektované skupině

těhotných žen neprokázala významnou prediktivní hodnotu CPR pro nepříznivé perinatální výsledky. Měření CPR bylo provedeno ve 30.–34. a 35.–37. týdnu těhotenství [13,41]. Přestože je CPR považováno za marker placentární insuficience nezávislý na velikosti plodu, význam jeho využití jako screeningového nástroje v celé populaci dosud nebyl jednoznačně prokázán. Další výzkum by měl ověřit jeho efektivitu a přínos pro klinickou praxi [42].

Rostoucí počet studií upozorňuje na potenciálně podceňovanou roli oligohydramnia jako markeru placentární insuficience, konkrétně v kontextu poruch uteroplacentární perfuze. Studie Spinillo et al. prokázala, že u těhotenství komplikovaných FGR a současně s přítomným oligohydramniem byl signifikantně častější výskyt histopatologických lézí typu mateřské vaskulární malperfuze (MVM) ve srovnání s těhotenstvími s FGR, ale bez oligohydramnia. Tento náleznaznačuje, že oligohydramnion může být častěji přítomen u závažnějších forem placentární insuficience [43].

Miremberg et al. prokázali vyšší výskyt placentárních lézí typu MVM a zhoršený neonatální outcome i u nízkorizikových těhotenství s izolovaným oligohydramniem. Tyto výsledky podporují hypotézu, že i v nepřítomnosti dalších klinických abnormalit může oligohydramnion reflektovat subklinickou placentární dysfunkci a měl by být vnímán jako součást spektra možných projevů placentární insuficience [38,44]. Podobné závěry přinesla i rozsáhlá metaanalýza zahrnující více než 10 000 těhotných žen. Autoři prokázali, že antepartální nebo intrapartální index plodové vody (AFI) $\leq 5,0$ cm je asociován s významně vyšším rizikem císařského řezu v důsledku intrauterinní tísně plodu a s nižší hodnotou Apgar skóre v 5. min. Tento výsledek podtrhuje klinický význam hodnocení AFI jako prediktivního ukazatele nepříznivých perinatálních výsledků [45].

Kennedy et al. popsali významnou souvislost mezi zpomalením rychlosti růstu plodu v období mezi 20. a 36. týdnem

těhotenství a přítomností známek placentární insuficience. Jednalo se o prospektivní studii zahrnující 344 těhotných žen s plody odpovídajícími velikostí gestačnímu stáří (AGA). Každý pokles o jeden percentil v odhadované hmotnosti plodu (EFW) v uvedeném období vedl ke zvýšení pravděpodobnosti redistribuce krevního toku (centralizace) o 2,5 % (OR = 1,025; $p = 0,001$), neonatální acidózy o 2,7 % (OR = 1,027; $p = 0,002$) a výskytu placenty s hmotností < 10 . percentil o 3,0 % (OR = 1,030; $p < 0,0001$). Podobně byl spojen každý pokles o jeden percentil v obvodu břicha plodu (AC) mezi 20. a 36. týdnem se zvýšením pravděpodobnosti neonatální acidózy o 3,1 % (OR = 1,031; $p = 0,0005$), výskytu nízkého podílu tělesného tuku u novorozence o 2,8 % (OR = 1,028; $p = 0,04$) a placentární hmotností < 10 . percentil o 2,1 % (OR = 1,021; $p = 0,0004$). Pokles EFW nebo AC o více než 30 percentilových bodů v daném období byl spojen s 2–3násobným zvýšením relativního rizika těchto ukazatelů placentární insuficience [14]. Uvedené výsledky naznačují, že i plody AGA se zpomaleným růstem ve třetím trimestru mohou být vystaveny významné zátěži z důvodu placentární insuficience. Bez ohledu na svou „normální“ porodní hmotnost tak mohou být tyto plody ohroženy zvýšeným rizikem intrauterinního úmrtí [14–16].

Histopatologické známky placentární insuficience

Patofyziologické mechanismy placentární insuficience jsou vysoce komplexní a zahrnují poruchy cévního zásobení, oxidační stres, zánětlivé procesy, dysregulaci angiogeneze a další faktory. Poškození placentární tkáně je často připisováno působení oxidačního stresu a volných radikálů, které vedou k strukturálnímu poškození a k následným charakteristickým histopatologickým změnám [4].

Při histologickém hodnocení placenty je doporučeno využít tzv.

Amsterdamských kritérií, která poskytují jednotný a standardizovaný rámec pro klasifikaci placentárních lézí. Tato metodika umožňuje standardizaci diagnostiky a lepší srovnatelnost výsledků v rámci prováděných studií [46]. Amsterdamská kritéria rozdělují placentární léze do čtyř hlavních skupin [47]:

- mateřská vaskulární malperfuze (MVM);
- fetální vaskulární malperfuze (FVM);
- akutní chorioamnionitida (ACA);
- chronická vilitida (tzv. vilitida neznámé etiologie, VUE).

Za klíčový ukazatel placentární insuficience s možnými projevy FGR je považována placentární léze typu MVM. Přesná etiologie MVM není dosud zcela objasněna, nicméně jádrem patofyziologického procesu je defektní remodelace spirálních arterií [48,49]. Mezi základní histopatologické znaky MVM patří změny mateřských cév, konkrétně deciduální arteriopatie včetně tzv. akutní aterózy, dále akcelerovaná maturace choriových klků a přítomnost infarktů [50]. U zralých placent bývají patologické známky MVM mírnější nebo částečně potlačené, což může komplikovat interpretaci nálezu.

Hodnocení závažnosti MVM, tzv. grading, není součástí Amsterdamské klasifikace placentárních lézí. V klinické praxi je histologický náleznahodnocen individuálně s přihlédnutím ke klinickému obrazu, gestačnímu stáří a rozsahu makroskopických a mikroskopických změn. Některé odborné zdroje však navrhují dvoustupňový systém klasifikace. Za mírnou až středně těžkou formu MVM (grade 1) je považována placenta normální hmotnosti s patologickými změnami do 30 % objemu a maximálně jedním periferním infarktem, těžká forma MVM (grade 2) je charakterizována hmotností placenty pod 10. percentil, rozsáhlým postižením a přítomností vícečetných infarktů lokalizovaných i mimo periferní zónu [50].

Komplikace spojené s MVM se mohou v následném těhotenství opakovat,

přičemž dostupné údaje z literatury udávají míru rekurence v rozmezí 10–25 % [51].

K dalším histopatologickým znakům pozdní formy FGR patří fetální vaskulární malperfuze (FVM) a chronická idiopatická vilitida (VUE). Tyto léze je možné odlišit pouze na základě histologického vyšetření. Přesná identifikace histopatologických změn v placentě má zásadní význam nejen z hlediska odlišné patogeneze, ale i kvůli stanovení rizika rekurence v následující graviditě [52]. FVM vzniká v důsledku chronického narušení průtoku krve ve fetálním cévním řečišti placenty. Nejčastěji bývá způsobena mechanickou obstrukcí v oblasti pupečníku, například při patologickém úponu, nadměrné délce pupečníku, omotání pupečníku kolem těla plodu, přítomnosti pravého uzlu nebo excesivní spiralizaci. Méně často je FVM spojena s hyperkoagulačními stavy nebo poškozením endotelu cév v důsledku zánětu. Histologické změny v placentě odpovídají stáze nebo trombóze ve fetálních cévách. Kromě cévních změn definují FVM okrsky alterovaných choriových klků, jejichž stroma se rozpadá a následně jizví. Riziko rekurence FVM v následujícím těhotenství je považováno za zanedbatelné [46,47,51,52].

Chronická idiopatická vilitida (VUE) je považována za neinfekční, imunitně podmíněný zánětlivý proces postihující choriové klky. Ty jsou infiltrovány zánětlivými buňkami, přičemž dominantní složku představují T-lymfocyty mateřského původu. Pokud zánětlivý proces zasáhne i stěny fetálních cév, může dojít ke zhoršení klinického obrazu v důsledku přidružené FVM. Významným klinickým aspektem je vysoká míra rekurence, která se dle literatury pohybuje v rozmezí 25–50 % případů [46,47,51].

Publikací zaměřených na výskyt placentárních lézí odpovídajících placentární insuficienci ve skupině novorozenců s porodní hmotností odpovídající gestačnímu věku (AGA) je dosud omezené množství. Tato skupina bývá totiž ve většině studií využívána jako kontrolní

skupina ve srovnání s novorozenci malými pro gestační věk (SGA) [17]. Hendrix et al. se ve své studii zaměřili na vztah mezi výskytem mateřské vaskulární malperfuze (MVM) a porodní hmotností novorozenců. Zahrnuli jak novorozence pod 10. percentilem (SGA), tak i novorozence AGA, a to ve dvou podskupinách: 10.–30. percentil a 30.–50. percentil. Kontrolní skupinu tvořili novorozenci s porodní hmotností nad 50. percentilem. Výsledky ukázaly inverzní vztah mezi výskytem lézí MVM a porodní hmotností – čím nižší hmotnost, tím vyšší pravděpodobnost výskytu MVM. Ve skupině SGA (< 10. percentil) byly známky MVM přítomny v 94,6 % případů ($p < 0,0001$), ve skupině AGA (10.–30. percentil) v 67,3 % ($p < 0,0001$) a ve skupině AGA (30.–50. percentil) v 41,6 % případů ($p = 0,002$). Výsledky této retrospektivní analýzy souboru 394 těhotných žen naznačují existenci podskupiny novorozenců AGA, kteří mohou být ohroženi perinatálními komplikacemi v důsledku skryté placentární insuficience [17].

Další vyšetřovací metody

Placenta hraje klíčovou roli v růstu plodu, neboť slouží jako rozhraní pro přenos živin a kyslíku mezi mateřským a fetálním oběhem. Význam tohoto procesu dokládá silná korelace mezi hmotností placenty a porodní hmotností novorozence, což podtrhuje důležitost správného růstu a vývoje placenty pro optimální růst plodu [53].

Vzhledem k těsné provázanosti mezi funkcí placenty a růstem plodu se pozornost výzkumu stále více zaměřuje na časné morfologické změny. Pomocí 3D ultrazvukového vyšetření byla prokázána asociace mezi porodní hmotností novorozence pod 10. percentilem a sníženým objemem placenty v I. trimestru. Tento pokles je výsledkem redukce jak průměru, tak tloušťky placenty, přičemž právě průměr má na celkový objem zásadní vliv [54–57]. Některé studie ukazují, že objem placenty mezi 11. a 14. týdnem těhotenství má

při predikci FGR srovnatelnou výpočetní hodnotu jako dopplerovské měření průtoků v uterinních arteriích, a to i nezávisle na něm. Tato zjištění podtrhují úzký vztah mezi objemem placenty a její funkcí [58].

Určitý potenciál v hodnocení placentární insuficience naznačují také studie využívající prenatální magnetickou rezonanci (MR) [59–61]. Mydtskov et al. analyzovali prediktivní hodnotu tří MR parametrů – objemu placenty, její tloušťky a hodnoty transversního relaxačního času ($T2^*$) – ve vztahu k výskytu SGA novorozenců. Parametr $T2^*$ umožňuje neinvazivní hodnocení tkáňové oxygenace. Jeho snížené hodnoty tak mohou signalizovat sníženou perfuzi nebo hypoxii placenty. Analýza prokázala, že objem placenty (OR 0,97; $p = 0,001$) a hodnota $T2^*$ (OR 0,79; $p = 0,003$) byly významnými prediktory SGA novorozenců, zatímco pro tloušťku placenty (OR 0,92; $p = 0,862$) tato souvislost prokázána nebyla. V multivariačním modelu se hodnota $T2^*$ ukázala jako jediný nezávislý prediktor SGA novorozence (OR 0,81; $p = 0,04$) [62].

Určitý potenciál v detekci placentární insuficience přinášá relativně nová ultrazvuková technologie Superb Microvascular Imaging (SMI), která využívá algoritmus pro potlačení šumu způsobeného dýcháním a pohyby okolních tkání, což umožňuje zachytit proudění v cévách s nízkou rychlostí toku. Ačkoli je výzkum v této oblasti zatím omezený, recentní publikace dokládají možnost využití této vyšetřovací modalit na případy těhotenství s prokázaným FGR [63,64]. Bylo zjištěno, že nižší průtoková rychlost v oblasti choriové plotny koreluje s histopatologickými známkami placentární insuficience [65].

Významný diagnostický přínos při detekci pozdní formy FGR vykazuje také počítačem analyzovaná kardiokardiografie (cCTG). Esposito et al. popisují, že u plodů s pozdní FGR byly hodnoty parametrů cCTG, včetně delta indexu, krátkodobé (STV) a dlouhodobé variability, statisticky významně nižší než v kontrolní

skupině. Zároveň byla prokázána souvislost mezi abnormálními hodnotami dopplerovských parametrů, zejména MCA PI pod 5. percentilem, a sníženými hodnotami výše zmíněných cCTG ukazatelů. Tato data podporují využití kombinace pokročilých cCTG ukazatelů a dopplerovských měření pro přesnější identifikaci plodů s vyšším perinatálním rizikem [18,66].

Využití cCTG při načasování porodu u těhotenství s pozdní formou FGR je popsáno v britských doporučených postupech (RCOG) z května 2024. Za indikaci k porodu jsou považovány hodnoty STV < 3,5 ms mezi 32+0 a 33+6 týdnů a < 4,5 ms od 34+0 týdne. Tato kritéria umožňují včasné rozpoznání plodů ohrožených hypoxií, a to i v případech s normálními hodnotami ostatních sledovaných parametrů [18].

Diskuze

V odborné literatuře je zmiňována celá řada ukazatelů placentární insuficience v souvislosti s hodnocením stavu plodu ve III. trimestru. Mezi ty základní patří dopplerometrie uterinních arterií, stanovení cerebro-placentárního poměru, histopatologické vyšetření placenty, biochemické markery v mateřském séru, hodnocení linearitu růstu plodu a další. Řada těchto ukazatelů však postrádá jednotnou metodiku a především vzájemnou provázanost. Je důležité si uvědomit, že všechny tyto parametry jsou pouze nepřímými ukazateli placentární funkce, potažmo dysfunkce.

Jednou z možných cest, jak předcházet nepříznivým perinatálním výsledkům spojeným s placentární insuficiencí a FGR, je využití predikčních modelů umožňujících včasnou identifikaci patologie. Síť International Prediction of Pregnancy Complications (IPPIC) vyvinula predikční modely IPPIC-FGR a IPPIC-Birthweigh, které byly validovány na 237 228 těhotných žen. Tyto modely poskytují přesnější predikci výskytu FGR i porodní hmotnosti s minimální odchylkou. Do výpočtu jsou zahrnuty

klinické charakteristiky matky, vč. věku, výšky, hmotnosti, parity, anamnézy hypertenze, preeklampsie, mrtvorozenosti nebo SGA novorozence, kouření, etnicity a gestačního věku při porodu. Model IPPIC-Birthweight navíc zahrnuje anamnézu diabetu a způsob početí. Budoucí výzkum by se měl zaměřit na implementaci těchto modelů do klinické praxe a zhodnocení jejich přínosu [67].

Výzkumy ukazují, že i plody s normální porodní hmotností mohou být zatíženy placentární insuficiencí, což je vystavuje zvýšenému riziku perinatálních komplikací včetně rizika intrauterinního úmrtí plodu. Rozsáhlá observační studie zahrnující 30 780 jednočetných těhotenství ve 30.–34. týdnu těhotenství došla k závěru, že ačkoli je výskyt perinatálních komplikací relativně vyšší u plodů s porodní hmotností pod 10. percentilem (SGA), většina těchto komplikací se vyskytla ve skupině s porodní hmotností nad 10. percentilem (AGA). Ve skupině SGA byl častější výskyt mrtvorozenosti, císařského řezu z důvodu akutní tísně plodu, nižší arteriální pH, nižší Apgar skóre i přijetí na NJIP, avšak v absolutních číslech tvořily případy ve skupině AGA 71–87 % všech těchto komplikací. Tato data naznačují, že část plodů s normálním hmotnostním odhadem může ve skutečnosti představovat podskupinu s nerozpoznanou růstovou restrikcí plodu a placentární insuficiencí spojenou s vyšším výskytem perinatálních komplikací [13].

Při implementaci screeningových metod či predikčních modelů do klinické praxe je nezbytné hodnotit nejen jejich klinickou efektivitu, ale i ekonomické náklady a dopad na zdravotní systém. Cílem je nalézt rovnováhu mezi opatřeními, jež povedou k minimalizaci rizika ohrožení plodu a současně nepovedou k navýšení počtu falešně pozitivních nálezů, které mohou vést k nárůstu neodstatněných intervencí, se zvýšenou perinatální morbiditou a zbytečnou záležitostí zdravotního systému.

Klíčovou roli v potvrzení diagnózy placentární insuficience sehrává následně

histopatologické vyšetření placenty. Přestože strukturované hodnocení změn pomocí Amsterdamských kritérií představuje významný krok kupředu, je otázkou, zda je takový způsob hodnocení dostatečně citlivý k identifikaci méně vyjádřených znaků. Současný popis placentárních změn je do značné míry ovlivněn subjektivním hodnocením patologa a v řadě případů je založen na stanovení pouhé přítomnosti, či nepřítomnosti daného znaku [68,69]. Vytvoření a implementace škálového hodnocení, případně zavedení metod k objektivizaci nálezu, by výtěžnost histopatologického vyšetření placenty ve vztahu k identifikaci významných forem placentární insuficience výrazně zvýšilo. Zpětná komparace histopatologického nálezu s výsledky prepartálně provedených vyšetření by pak mohla vést ke zpřesnění korelace screeningových vyšetření placentární insuficience a pozdní formy FGR.

Potřebu komplexnějšího hodnocení plodů ve skupině AGA zdůrazňují i britské doporučené postupy (RCOG) z května roku 2024. Vyzývají k zaměření budoucího výzkumu na plody s normální hmotností, u nichž existuje podezření na abnormální růst. Cílem je ověřit, zda pokročilé diagnostické metody, včetně ultrazvukové biometrie, hodnocení rychlosti růstu, dopplerovského měření průtoků a využití biomarkerů, mohou zlepšit identifikaci rizikových plodů a zpřesnit predikci nepříznivých perinatálních výsledků [18].

Závěr

V současnosti neexistuje spolehlivý nástroj pro přesné odlišení těhotenství komplikovaných rozvojem placentární insuficience. Výzkumy ukazují, že i plody s odhadovanou hmotností odpovídající gestačnímu stáří mohou být tímto nepříznivým stavem placenty zatíženy. Tyto plody jsou vystaveny zvýšenému riziku perinatálních komplikací vč. rizika intrauterinního úmrtí. Předpoklad, že stanovení jednotné hranice

(nyní 10. percentil růstové křivky) postačuje k identifikaci všech plodů s rizikem růstové restrikce, je příliš zjednodušující. Diagnostika pozdní formy FGR vyžaduje komplexní přístup. Zavedení metod nebo jejich kombinací vedoucích k přesnější identifikaci ohrožených plodů by mohlo vést k významnému zlepšení perinatálních výsledků.

Literatura

- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48(3): 333–339. doi: 10.1002/uog.15884.
- Lackman F, Capewell V, Richardson B et al. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(5): 946–953. doi: 10.1067/mob.2001.111719.
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L et al. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
- Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. Human placental development and function. *Semin Cell Dev Biol* 2022; 131: 66–77. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.03.039.
- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340(16): 1234–1238. doi: 10.1056/NEJM199904223401603.
- Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(2): 257–269. doi: 10.1097/00003081-200606000-00008.
- Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG et al. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(5): 376.e1–376.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.030.
- Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(1): 44–50. doi: 10.1002/uog.6286.
- Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(2): 270–283. doi: 10.1097/00003081-200606000-00009.
- Katanoda K, Noda M, Goto A et al. Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: the Japan Nurses’ Health Study. *J Epidemiol* 2017; 27(9): 428–434. doi: 10.1016/j.je.2016.08.016.
- Prior T, Mullins E, Bennett P et al. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(2): 124.e1–124.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.016.
- Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M et al. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(2): 156–161. doi: 10.1002/uog.14647.
- Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM et al. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30–34 weeks’ gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(4): 409–420. doi: 10.1002/uog.14822.
- Kennedy LM, Tong S, Robinson AJ et al. Reduced growth velocity from the mid-trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight. *BMC Med* 2020; 18(1): 395. doi: 10.1186/s12916-020-01869-3.
- Bardien N, Whitehead CL, Tong S et al. Placental insufficiency in fetuses that slow in growth but are born appropriate for gestational age: a prospective longitudinal study. *PLoS One* 2016; 11(1): e0142788. doi: 10.1371/journal.pone.0142788.
- MacDonald TM, Hui L, Tong S et al. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med* 2017; 15(1): 164. doi: 10.1186/s12916-017-0928-z.
- Hendrix ML, Bons JA, Alers NO et al. Maternal vascular malformation in the placenta is an indicator for fetal growth restriction irrespective of neonatal birthweight. *Placenta* 2019; 87: 8–15. doi: 10.1016/j.placenta.2019.09.003.
- Morris RK, Johnstone E, Lees C et al. Investigation and care of a small-for-gestational-age fetus and a growth restricted fetus (green-top guideline no. 31). *BJOG* 2024; 131(9): e31–e80. doi: 10.1111/1471-0528.17814.
- Lees CC, Stampalija T, Baschat AA et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56(2): 298–312. doi: 10.1002/uog.22134.
- Vasak B, Koenen SV, Koster MP et al. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(2): 162–167. doi: 10.1002/uog.14644.
- Damhuis SE, Kamphof HD, Ravelli AC et al. Perinatal mortality rate and adverse perinatal outcomes presumably attributable to placental dysfunction in (near) term gestation: a nationwide 5-year cohort study. *PLoS One* 2023; 18(5): e0285096. doi: 10.1371/journal.pone.0285096.
- Leon-Martinez D, Lundsberg LS, Culhane J et al. Fetal growth restriction and small for gestational age as predictors of neonatal morbidity: which growth nomogram to use? *Am J Obstet Gynecol* 2023; 229(6): 678.e1–678.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2023.06.035.
- Roma E, Arnau A, Berdala R et al. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks’ gestation: a randomized trial (ROUTE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(4): 391–397. doi: 10.1002/uog.14915.
- Fadigas C, Saïd Y, Gonzalez R et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35–37 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(5): 559–565. doi: 10.1002/uog.14816.
- Bakalis S, Silva M, Akolekar R et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(5): 551–558. doi: 10.1002/uog.14771.
- Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(1): 80–89. doi: 10.1002/uog.1751.
- Milner J, Arezina J. The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: a systematic review. *Ultrasound* 2018; 26(1): 32–41. doi: 10.1177/1742271X17732807.
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145(Suppl 1): 1–33. doi: 10.1002/ijgo.12802.
- Zeisler H, Lurba E, Chantraine F et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374(1): 13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(4): 492–495. doi: 10.1002/uog.18816.
- Gaccioli F, Aye IL, Sovio U et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(25): S725–S737. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.002.
- Hong J, Kumar S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clin Sci (Lond)* 2023; 137(8): 579–595. doi: 10.1042/CS20220300.
- Chen W, Wei Q, Liang Q et al. Diagnostic capacity of sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Placenta* 2022; 127: 37–42. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.020.
- Farina A, Cavoretto PI, Syngelaki A et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio at 36 weeks’ gestation: association with spontaneous onset of labor and intrapartum fetal compromise in low-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2024; 232(4): 392.e1–392.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2024.08.025.
- Kaitu’u-Lino TJ, MacDonald TM, Cannon P et al. Circulating SPINT1 is a biomarker of pregnancies with poor placental function and fetal growth restriction. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2411. doi: 10.1038/s41467-020-16346-x.
- MacDonald TM, Walker SP, Hiscock R et al. Circulating Delta-like homolog 1 (DLK1) at 36 weeks is correlated with birthweight and is of

- placental origin. *Placenta* 2020; 91: 24–30. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.003.
37. Parry S, Carper BA, Grobman WA et al. Placental protein levels in maternal serum are associated with adverse pregnancy outcomes in nulliparous patients. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227(3): 497.e1–497.e13. Doi: 10.1016/j.ajog.2022.03.064.
 38. Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M et al. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5(5): CD012245. doi: 10.1002/14651858.CD012245.pub2.
 39. Khalil A, Morales-Roselló J, Townsend R et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(1): 74–80. doi: 10.1002/uog.15729.
 40. Bligh LN, Al Solai A, Greer RM et al. Diagnostic performance of cerebroplacental ratio thresholds at term for prediction of low birth-weight and adverse intrapartum and neonatal outcomes in a term, low-risk population. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43(3): 191–198. doi: 10.1159/000477932.
 41. Akolekar R, Syngelaki A, Gallo DM et al. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(1): 82–92. doi: 10.1002/uog.14842.
 42. Figueras F, Gratacos E, Rial M et al. Revealed versus concealed criteria for placental insufficiency in an unselected obstetric population in late pregnancy (RATIO37): randomised controlled trial study protocol. *BMJ Open* 2017; 7(6): e014835. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014835.
 43. Spinillo A, Cesari S, Bariselli S et al. Placental lesions associated with oligohydramnios in fetal growth restricted (FGR) pregnancies. *Placenta* 2015; 36(5): 538–544. doi: 10.1016/j.placenta.2015.02.007.
 44. Mirembert H, Grinstein E, Herman HG et al. The association between isolated oligohydramnios at term and placental pathology in correlation with pregnancy outcomes. *Placenta* 2020; 90: 37–41. doi: 10.1016/j.placenta.2019.12.004.
 45. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW et al. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(6): 1473–1478. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70393-5.
 46. Khong TY, Mooney EE, Ariel I et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(7): 698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.
 47. Redline RW, Ravishankar S, Bagby CM et al. Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus. *Modern Pathol* 2021; 34(6): 1074–1092. doi: 10.1038/s41379-021-00747-4.
 48. Gluck O, Schreiber L, Marciano A et al. Pregnancy outcome and placental pathology in small for gestational age neonates in relation to the severity of their growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(9): 1468–1473. doi: 10.1080/14767058.2017.1408070.
 49. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT et al. The placental basis of fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2020; 47(1): 81–98. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.
 50. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS* 2018; 126(7): 551–560. doi: 10.1111/apm.12833.
 51. Redline RW, Roberts DJ, Parast MM et al. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 228(2): 187–202. doi: 10.1016/j.ajog.2022.08.010.
 52. Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008; 29(Suppl A): S86–S91. doi: 10.1016/j.placenta.2007.09.003.
 53. Burkhardt T, Schäffer L, Schneider C et al. Reference values for the weight of freshly delivered term placentas and for placental weight-birth weight ratios. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128(1–2): 248–252. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.032.
 54. Vachon-Marceau C, Demers S, Markey S et al. First-trimester placental thickness and the risk of preeclampsia or SGA. *Placenta* 2017; 57: 123–128. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06.016.
 55. Effendi M, Demers S, Giguère Y et al. Association between first-trimester placental volume and birth weight. *Placenta* 2014; 35(2): 99–102. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.015.
 56. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T et al. Placental volume at 11–13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30(1): 23–28. doi: 10.1159/000324318.
 57. Schwartz N, Sammel MD, Leite R et al. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(3): 253.e1–253.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.02.033.
 58. Hafner E, Metzenbauer M, Höfinger D et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(6): 652–657. doi: 10.1002/uog.2641.
 59. Hutter J, Al-Wakeel A, Kyriakopoulou V et al. Exploring the role of a time-efficient MRI assessment of the placenta and fetal brain in uncomplicated pregnancies and these complicated by placental insufficiency. *Placenta* 2023; 139: 25–33. doi: 10.1016/j.placenta.2023.05.014.
 60. Al Darwish FM, Coolen BF, van Kammen CM et al. Assessment of feto-placental oxygenation and perfusion in a rat model of placental insufficiency using T2* mapping and 3D dynamic contrast-enhanced MRI. *Placenta* 2024; 151: 19–25. doi: 10.1016/j.placenta.2024.04.008.
 61. Aughwane R, Ingram E, Johnstone ED et al. Placental MRI and its application to fetal intervention. *Prenat Diagn* 2020; 40(1): 38–48. doi: 10.1002/pd.5526.
 62. Mydtskov ND, Sinding M, Aarøe KK et al. Placental volume, thickness and transverse relaxation time (T2*) estimated by magnetic resonance imaging in relation to small for gestational age at birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023; 282: 72–76. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.01.013.
 63. Hata T, Kanenishi K, Yamamoto K et al. Microvascular imaging of thick placenta with fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51(6): 837–839. doi: 10.1002/uog.18837.
 64. García-Jiménez R, Arroyo E, Borrero C et al. Evaluation of placental micro-vascularization by superb micro-vascular imaging doppler in cases of intra-uterine growth restriction: a first step. *Ultrasound Med Biol* 2021; 47(6): 1631–1636. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.01.029.
 65. García-Jiménez R, Borrero González C, García-Mejido JA et al. Assessment of late onset fetal growth restriction using SMI (superb

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

microvascular imaging) Doppler. Quant Imaging Med Surg 2023; 13(7): 4305–4312. doi: 10.21037/qims-22-807.

66. Esposito G, Pini N, Tagliaferri S et al. An integrated approach based on advanced CTG parameters and Doppler measurements for late growth restriction management. BMC Pregnancy Childbirth 2021; 21(1): 775. doi: 10.1186/s12884-021-04235-0.

67. Allotey J, Archer L, Coomaraswamy D et al. Development and validation of prediction models for fetal growth restriction and birthweight: an individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess 2024; 28(47): 1–119. doi: 10.3310/DABW4814.

68. Redline RW, Vik T, Heerema-McKenney A et al. Interobserver reliability for identifying specific patterns of placental injury as defined by the Amsterdam classification. Arch Pathol Lab Med 2022; 146(3): 372–378. doi: 10.5858/arpa.2020-0753-OA.

69. Alturkustani M, Alomran A, Al-Thomali HH. Enhancing the diagnostic accuracy of placental pathology by using the Amsterdam consensus criteria. Cureus 2024; 16(8): e66153. doi: 10.7759/cureus.66153.

ORCID autorů

L. Kostka 0009-0001-6553-4471

Z. Mikulenková 0009-0004-9509-6777

A. Jouzová 0000-0002-1229-4283

L. Hruban 0000-0001-8594-2678

Doručeno/Submitted: 22. 6. 2025

Přijato/Accepted: 26. 6. 2025

doc. MUDr. Lukáš Hruban, PhD., MBA

Gynekologicko-porodnická klinika

LF MU a FN Brno

Obilní Trh 526/11

602 00 Brno

hruban.lukas@fnbrno.cz



Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED

**JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,3}**

**V LÉČBĚ I PREVENCI¹
NEDOSTATKU VITAMINU D**

1. JEDNODUCHÉ DÁVKOVÁNÍ¹

RYCHLEJŠÍ EFEKT^{1,2}

ÚČINNÁ LÉČBA^{1,2}

Indikace přípravku Uperold®¹

- Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako účinná léčba deficiencie vitamínu D u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

Složení: Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalcie (kalciová litiáza, hypervitaminóza D). **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další indukce enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestiramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčiku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalcie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití. **Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. 2. Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandt ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. 3. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513. **Popis studie ref. č. 2 (Pérez et al., 2021):** Design studie: Roční dvojité zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitamínu D ve srovnání s cholecalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placeba po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholecalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH)D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0 % postmenopauzálních žen léčených kalcifediolem a 8,2 % žen léčených cholecalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

CZ-UIPE-6-2025_MFLOW
Materiál schválen: červen 2025

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle, tel.: 267 199 333, e-mail: office@berlin-chemie.cz

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Radiačně indukovaný angiosarkom prsu – zkušenosti z klinické praxe

Radiation-induced angiosarcoma of the breast – experience from clinical practice

S. Frydová¹, I. Meixnerová¹, M. Koblížková¹, D. Brančíková², P. Rotschein³, L. Minář¹

¹ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³ Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU a FN Brno

Souhrn: Angiosarkom (AS) je vzácný maligní nádor z endoteliálních buněk krevních nebo lymfatických cév. Je charakterizován agresivním průběhem s vysokým rizikem generalizace. Nejčastějšími lokalizacemi metastáz jsou kůže, měkké tkáně, prsa, játra, srdce. Klinické příznaky se liší podle místa vzniku. Mezi nejčastější patří erytém, kožní eflorescence, otok a bolestivost. Diagnóza AS se stanovuje na základě histopatologického vyšetření s průkazem atypických endotelových buněk a cévních struktur. Zobrazovací metody se uplatňují jako doplňující vyšetření a pomáhají při stanovení lokalizace a rozsahu nádoru. V publikaci se zaměřujeme na sekundární typ angiosarkomu, který je v posledních letech stále častěji popisován v terénu ozářeného prsu po zachovném typu operace. Popisujeme tři kazuistiky pacientek komplexně léčených na našem pracovišti. Typická je poměrně dlouhá remise v řádu let. Esenciálním základem léčby AS je operační odstranění nádoru s intaktními resekčními okraji. Vzhledem k velikosti defektu po provedené resekci často nepostačuje prostá sutura kožního krytu a je nutné využít spolupráce s plastickým chirurgem k rekonstrukci vzniklého defektu. Odborná literatura se jednoznačně nevyjadřuje k dostačující šířce lemu zdravé tkáně při resekci. Přínos adjuvantní chemoterapie či radioterapie je sporný. Prognóza je obecně nepříznivá vzhledem k nedostatečné citlivosti na neoperační léčebné modality a rychlosti metastazování.

Klíčová slova: radiačně indukovaný angiosarkom prsu – sekundární angiosarkom prsu – radioterapie – karcinom prsu – komplikace radioterapie – sarkom měkkých tkání – maligní cévní nádor – postradiační sarkom – diagnostika angiosarkomu – léčba angiosarkomu – prognóza – resekce prsu

Summary: Angiosarcoma (AS) is a rare malignant tumor originating from the endothelial cells of blood or lymphatic vessels. It is characterized by an aggressive course with a high risk of generalization. The most frequent sites of metastasis include the skin, soft tissues, breasts, liver, and heart. Clinical symptoms vary depending on the site of origin. The most common include erythema, skin efflorescence, swelling, and tenderness. Diagnosis of AS is established based on histopathological examination with evidence of atypical endothelial cells and vascular structures. Imaging methods are used as supplementary examinations and help in determining the location and extent of the tumor. In this publication, we focus on the secondary type of angiosarcoma, which has been increasingly described in recent years in the irradiated breast area after breast-conserving surgery. We describe three case reports of patients comprehensively treated at our institution. A relatively long remission, spanning several years, is typical. The essential basis of AS treatment is surgical removal of the tumor with intact resection margins. Due to the size of the defect after resection, simple suturing of the skin cover is often insufficient, and collaboration with a plastic surgeon is necessary for the reconstruction of the resulting defect. Professional literature does not unequivocally state the sufficient width of the healthy tissue margin during resection. The benefit of adjuvant chemotherapy or radiotherapy is debatable. Prognosis is generally poor due to insufficient sensitivity to non-surgical treatment modalities and the speed of metastasis.

Key words: radiation-induced angiosarcoma of the breast – secondary breast angiosarcoma – radiotherapy – breast cancer – radiotherapy complications – soft tissue sarcoma – malignant vascular tumor – post-radiation sarcoma – angiosarcoma diagnosis – angiosarcoma treatment – prognosis – breast resection

Úvod

Angiosarkom (AS) je vzácný, ale agresivní maligní nádor vycházející z endotelálních buněk krevních nebo lymfatických cév. Představuje přibližně 1 % všech měkkotkáňových sarkomů [1,2]. Přestože je nejčastějším místem výskytu kůže, může postihovat i jiné orgány [3]. AS dělíme na dva typy:

- **primární** (sporadický) AS vyskytující se v oblasti obličeje a hlavy u starších osob;
- **sekundární** AS, který dále můžeme rozdělit na AS asociovaný s lymfedémem označovaný jako Stewart-Trevesův syndrom a AS vzniklý v místě předchozí radioterapie. Tato forma je sice nejméně častá, avšak nejvíce agresivní [1,4].

Incidence primárního AS prsu je kolem 0,04–0,05 %, což je přibližně 4,46 případů na 1 milion žen [1]. Oproti tomu sekundární AS jsou v posledních letech stále častěji popisovány, a to zejména v terénu ozářeného prsu po záchovném typu operace – tzv. radiačně indukovaný AS. Obecně AS dělíme také dle typu endotelové tkáně, ze které vycházejí, na hemangiosarkomy (z endotelu krevních cév) a lymfangiosarkomy (z endotelu lymfatických cév) [5–7]. Lymfangiosarkomy vznikají na podkladě lymfedému končetiny nejčastěji po chirurgické terapii karcinomu prsu spojené s disekcí axily.

V souvislosti s funkčním mammografickým screeningem je jednoznačný trend konzervativních výkonů v axile s biopsií sentinelové uzliny (SNB) a pokles systematických axilárních lymfadenektomií. Tento trend je spojen nejen s jednoznačným profitem pro pacientky z hlediska redukce morbidita a zlepšení prognózy, ale současně pozorujeme i pokles výskytu lymfangiosarkomů. Opačně je tomu u výskytu sekundárních hemangiosarkomů, jichž po prs šetřících operacích doplněných adjuvantní radioterapií (RT) přibývá [8]. Incidence u pacientek, které podstoupily operační a následně radiační léčbu, je 0,06/1 000 [4].

Radiačně indukovaný AS se rozvíjí v rozmezí 10–15 let po RT [1]. Projevuje se nejčastěji jako kožní léze či eflorescence v místě po předchozím ozáření nebo na stejnostranné horní končetině [9]. Klinický průběh může být zpočátku nenápadný, jako drobné nebolestivé erytematózní infiltráty, event. červené až modrofialové či černé noduly. Ložiska mohou být solitární i mnohočetná. Růst je většinou rychlý a invazivní, časté jsou lokální recidivy, diseminace do druhého prsu a okolí na hrudníku. Metastázuje do plic, jater, kostí, případně lymfatických uzlin [10].

Diagnostika radiačně indukovaného AS je založena na histologické verifikaci provedené pomocí excize ložiska nebo core-cut biopsie. Odebraný vzorek musí splňovat Cahanova kritéria radiací indukovaného sarkomu:

1. výskyt v ozářeném poli;
2. nejdříve 4 roky od primární RT;
3. histologicky verifikovaný AS;
4. nepřítomnost sarkomu v primární lézi [2,11].

V případě lokalizace ložiska v místě obtížně přístupném biopsii se provádí magnetická resonance (MR) jako nejvíce senzitivní diagnostická metoda. Oproti tomu jiné zobrazovací metody jako ultrazvuk (UZ) či mammografie (MMG) nemají k AS dostatečnou senzitivitu a k diagnostice onemocnění se nepoužívají [12,13].

Základem léčby radiačně indukovaného AS je chirurgické odstranění ložiska. Standardním postupem je provedení mastektomie na postižené straně. Pro úspěch operační léčby je zásadní dosažení volných resekčních okrajů. Připojení axilární disekce není indikováno. Užití RT jako zajišťovací léčby je kontroverzní s různými výsledky dle publikovaných studií [1].

Některé práce popisují využití chemoterapie (CHT). Jedná se o adjuvantní monoterapii doxorubicinem nebo paclitaxelem, které vykazují dobré výsledky. Nicméně není jasně stanoven léčebný

protokol, a využití je tak zatím pouze experimentální [14].

Od roku 2009 jsme na Gynekologicko-porodnické klinice FN Brno ve spolupráci s Interní hematologickou a onkologickou klinikou diagnostikovali a léčili tři pacientky s radiačně indukovaným AS prsu.

Kazuistika 1

Polymorbidní pacientka, 75 let, s ischemickou chorobou srdeční NYHA II s hypertenzí, diabetem II. typu na perorálních antidiabetikách (PAD) a počínající aterosklerózou postoupila v roce 2012 parciální resekci mammy s biopsií sentinelové lymfatické uzliny (SLN – sentinel lymph node) pro invazivní duktální karcinom pravé mammy (pT1c pN1(sn) M0, invazivní duktální karcinom G1, ER: 95 %, PR: 20 %, Ki67: 6 %, HER 2: 1+). Vzhledem k přítomnosti metastatického postižení SLN z definitivní histologie bylo pacientce doporučeno doplnění výkonu o exenteraci axily, které odmítla. Byla indikována adjuvantní chemoterapie, radioterapie a hormonální terapie. Byly podány tři série antiracyklinů (doxorubicin 180 mg/m² kumulativní dávky) a 12krát paclitaxel 90 mg/m² bez nutnosti redukce dávky, radioterapie (50,4 Gy) na oblast postiženého prsu a svodná lymfatika a zajišťovací hormonoterapie (HT) ve formě perorálních tablet s tamoxifenem a inhibítozem aromatázy (Arimidex) po dobu 5 let. Adjuvantní léčbou bylo dosaženo kompletní remise a pacientka byla dispenzarizována klinickým onkologem. Po 10 letech od operace (2022) se u pacientky objevila suspektní eflorescence na mamile operovaného prsu (obr. 1). Byla provedena probatorní excize eflorescence a histologicky byl potvrzen angiosarkom high grade, nejspíše indukovaný radioterapií vzhledem k pozdním poradiačním změnám v okolní tkáni. Diseminace nebyla potvrzena, a proto byl indikován chirurgický výkon ve smyslu simplexní mastektomie v první době. Po výkonu byl zjištěn definitivní



Obr. 1. Suspektní eflorescence na bradavce operovaného prsu.

Fig. 1. Suspicious lesion on the nipple of the operated breast.



Obr. 2. Třetí recidiva angiosarkomu.

Fig. 2. Third recurrence of angiosarcoma.



Obr. 3. Řešení defektu transpozicí fasciokutánním lalokem.

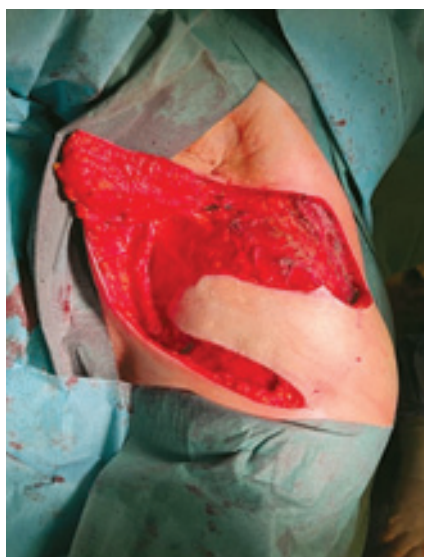
Fig. 3. Reconstruction of the defect using a fasciocutaneous transposition flap.

histologií multifokální angiosarkom s volnými resekčními okraji. Vzhledem k absenci jednoznačných doporučení stran adjuvantní léčby a vzhledem k věku a polymorbiditě pacientky bylo doporučeno nadále jen sledování pacientky.

Po 2 měsících od operace dochází v místě jizvy po mastektomii k velmi rychlému nárůstu recidivy, která je řešena excizí jizvy se širokým okrajem do zdravé tkáně. Po 3 měsících dochází ke druhé recidivě mediálně od původní jizvy, která je opět řešena excizí s dostatečným lemem. Je nastavena dispenzarizace pacientky cestou onkologické a chirurgické ambulance.

Po 9 měsících od poslední resekce recidivy a po 15 měsících od mastektomie dochází k třetí recidivě (obr. 2), která je řešena rozsáhlým výkonem zahrnujícím radikální resekci jizvy a přilehlé tkáně a krytí vzniklého defektu pomocí transpozice fasciokutánních laloků ve spolupráci s plastickým chirurgem (obr. 3–5).

Pro infiltraci svalových snopců fokálně těsně k resekční spodinové linii byla u pacientky zahájena adjuvantní chemoterapie capecitabinem na 6 měsíců. Po 3 měsících léčby dochází k ukončení



Obr. 4. Řešení defektu transpozicí fasciokutánním lalokem.

Fig. 4. Reconstruction of the defect using a fasciocutaneous transposition flap.



Obr. 5. Řešení defektu transpozicí fasciokutánním lalokem.

Fig. 5. Reconstruction of the defect using a fasciocutaneous transposition flap.

terapie pro progresi onemocnění (obr. 6). Při ultrazvukovém vyšetření byla pod jizvou detekována rozsáhlá členitá tekutinová kolekce. Při její punkci bylo odsáto 440 ml sanguinolentní tekutiny. U pacientky po 5 měsících od poslední resekce vznikla flegmona hrudníku

(obr. 7), kvůli níž byla pacientka hospitalizována k antibiotické terapii. Postupně došlo k nekróze kůže a podkoží v oblasti recidivy angiosarkomu, rozšíření defektu a zhoršení stavu pacientky. Vzhledem k rozsahu nálezů, vyčerpaným možnostem aktivní onkologické léčby



Obr. 6. Progrese onemocnění.

Fig. 6. Disease progression.



Obr. 7. Flegmona hrudníku.

Fig. 7. Chest wall phlegmon.

a celkovému stavu pacientky byla ošetřujícím onkologem indikována symptomatická léčba a následná hospicová péče. Pacientka umírá v roce 2024, tedy 12 let od nálezu invazivního karcinomu, resp. 2 roky od diagnózy AS.

Kazuistika 2

Pacientka, 52 let, podstoupila v roce 2009 radikální mastektomii sec Pickren pro duktální karcinom (pT1c pN1a M0, invazivní duktální karcinom ER negativní, HER 2 pozitivní). Následovala radioterapie na oblast jizvy (celkově aplikováno 50,4 Gy). Pacientku jsme zařadili do studie ALTTO, kde byla provedena dle protokolu adjuvantní systémová léčba třemi režimy AC-doxorubicin v kumulativní dávce 180 mg/m² a následně tři cykly docetaxelu v dávce 100 mg/m² à 3 týdny celkově 3krát. Následně byla pacientka zařazena do ramene s adjuvantním lapatinibem a inhibitorem aromatázy. Po zhodnocení výsledků studie, v níž byly lepší výsledky u pacientek léčených trastuzumabem, byl dle domluvy s monitorem studie doplněn 1 rok léčby s trastuzumabem v dávce 600 mg à 3 týdny celkově 18krát. Nepodávali jsme adjuvantní chemoterapii ani imunoterapii a pokračovala dispenzarizace dle

protokolu ALTTO. Od roku 2010 byla pacientka v remisi. V letech 2012–2013 následovalo podání biologické léčby herceptinem v rámci schématu studie ALTTO. V roce 2018 se na levé straně hrudníku, v místě po předchozím ozáření, objevila léze, která byla biopsicky verifikována jako pleomorfní sarkom. Provedli jsme jeho excizi do zdravých okrajů a pokračovali v dispenzarizaci pacientky. V roce 2022 se při kontrole v rámci restagingu objevilo ložisko podezřelé z diseminace v kyčli a v sakroiliakálním skloubení. Pacientka byla konzultována v komisi pro kostní malignity, která vyloučila metastatické onemocnění. Jednalo se o benigní lézi. Pacientka je nadále v dispenzarizaci a přetrvává remise onemocnění.

Kazuistika 3

Pacientka, 54 let, bez závažných interkurencí podstoupila v roce 2015 parciální mastektomii vlevo s provedením biopsie sentinelové uzliny pro multifokální duktální karcinom (pT2 pN0(i+)(sn) M0, multifokální invazivní duktální karcinom, G1, ER: 100 %, PR: 100 %, Ki67: 2 %, HER 2: 1+). Následovala adjuvantní RT levého prsu (25 × 2,0 Gy a boost 5 × 2,0 Gy) se zajišťovací terapií aromatázovým

inhibitorem po dobu 5 let. Bylo dosaženo kompletní remise onemocnění. V roce 2020 se objevilo ložisko suspektní z AS v jizvě v oblasti předchozího ozáření. Byla provedena široká excize jizvy, dle vyšetření patologa non in sano. Pro přítomnost reziduálních okrsků AS byla indikována reresekce, kterou jsme již provedli do zdravých okrajů. Pacientka pokračuje v zajišťovací terapii aromatázovým inhibitorem, přetrvává remise onemocnění.

Diskuze

Vzhledem k nárůstu počtu konzervativních operací prsu s následnou adjuvantní RT nebo kombinací CHT a RT jsou v literatuře stále častěji popisovány radiačně indukované AS [5,7].

Analýza Chau et al. provedená na případech mezi lety 1992 a 2016 zaznamenala 193 případů sekundárního AS prsu u pacientek s předchozím karcinomem prsu. Incidence AS se během tohoto období téměř ztrojnásobila. Medián rozvoje sekundárního AS po primárním nádoru byl 8 let. Pro zjištění, zda léčba primárního karcinomu prsu ovlivnila přístup k léčbě AS, byly porovnány jednotlivé modalities. Chirurgickou léčbu a RT u primárního nádoru podstoupilo 61 % pacientek (n = 118), kombinaci chirurgické léčby, RT a CHT mělo 20 % žen (n = 39), 10 % (n = 20) bylo léčeno pouze chirurgicky, 7 % (n = 13) chirurgicky a CHT a 2 % (n = 3) nemělo žádnou zaznamenanou léčbu. Medián celkového přežití (OS) u pacientek s lokoregionálním sekundárním AS byl 43 měsíců. Jednoleté přežití činilo 82 %, 5leté přežití bylo 45 % a 10leté přežití dosáhlo 28 % [15].

Přestože se v našem případě dvě ze tří pacientek po chirurgickém výkonu dostaly do remise, ve které nadále setrvávají, obecně je prognóza radiačně indukovaného AS prsu nepříznivá. Z rešerše provedené Bonito et al. vyplývá, že se 5leté přežití v dostupné literatuře pohybuje mezi 28 a 54 % [1,10]. Depla et al. uvádějí, že jen 32 % pacientek dosáhne

5letého přežití bez přítomnosti recurence (RFS) [16]. Medián celkového přežití (OS) se v různých pracích pohyboval mezi 10,8 a 33,5 měsíci [1].

Mito et al. ve své práci porovnávají radiačně indukovaný AS prsu s radiačně indukovanými AS jiných lokalizací. U AS prsu je signifikantně kratší doba mezi primární RT a výskytem AS v porovnání s AS jiných lokalizací (8 vs. 15 let; $p = 0,001$), nicméně 3leté přežití bylo u pacientek s AS prsu vyšší než u AS jiných lokalizací (84 vs. 68 %) a zároveň tak i 3letý RFS (82 vs. 67 %; $p = 0,001$). Celkové přežití pacientek zhoršuje nález pozitivních okrajů po resekci, hluboká invaze tumoru a high grade typ nádoru [17].

Naopak signifikantním prognostickým faktorem je dle Depla et al. a Jerbi et al. časný záchyt a stanovení diagnózy [16,18]. Různé studie udávají rozmezí výskytu radiačně indukovaného AS od 3 do 20 let po ozáření [10]. Takto velký rozptyl výskytu může komplikovat včasný záchyt onemocnění, protože přesahuje obvyklou 5letou dobu dispenzarizace onkogynologických onemocnění.

V současné době se za optimální léčebný postup radiačně indukovaného AS pokládá operační léčba s cílem dosažení nulového residua. Thiel et al. ve své práci popisují léčbu deseti pacientek se sekundárním radioterapií indukovaným AS. Průměrná kumulativní dávka radiace u devíti pacientek byla 57,23 Gy. U všech byla provedena radikální resekce zasahující celé ozářené pole. Tři pacientky měly krytí defektu lokálními laloky (2krát svalový lalok břišního přímého svalu, 1krát náhodný lalok), ostatních sedm bylo ošetřeno štěpy částečné tloušťky kůže. Celkové přežití v kohortě bylo 80 % při mediánové době sledování 40 měsíců. Tři pacientky měly lokální recidivy po resekci, z nichž dvě zemřely [19].

Stran neoadjuvantní a adjuvantní léčby nejsou doporučení jasně definována.

Cozzi et al. ve své rešerši popisují 319 případů, většina se objevila 5–10 let po ozáření prsu. Nejčastějším příznakem

byla rychlá tvorba makul, papul nebo erytematózně-violáceových skvrn na místě předchozí RT. Prvním krokem léčby byla úplná chirurgická resekce, někdy doplněná o adjuvantní lokální či systémovou terapii. Nejčastějšími chemoterapeutiky byly antracykliny, doxorubicin, docetaxel, gemcitabin, epirubicin a paklitaxel. V několika případech byla navržena neoadjuvantní chemoimunitární terapie (nivolumab-paklitaxel). Přesto se opakované lokální recidivy vyskytovaly u 40–90 % pacientek, což vedlo k nepříznivému průběhu a špatné prognóze [20].

V nedávno publikované retrospektivní studii van der Burg et al. srovnávají pacientky, jimž byla před resekci ložiska podána neoadjuvantní CHT (NACHT) – skupina taxanů, s pacientkami bez neoadjuvance. Pacientky s NACHT měly v porovnání s pacientkami bez NACHT vyšší 3letý RFS stran lokální recidivy (100 vs. 64 %; $p = 0,14$), vyšší 3letý RFS stran vzdálených metastáz (100 vs. 47 %; $p = 0,005$) a vyšší OS (100 vs. 56 %; $p = 0,016$; medián sledování byl 41 měsíců) [21]. Výsledky této studie jsou ve shodě se studií Degmin et al., v níž měly pacientky s NACHT (taxany) v kombinaci s hyperfrakcionovanou RT 5letý RFS signifikantně vyšší než pacientky bez adjuvantní terapie (94 vs. 43 %; $p = 0,004$). Nicméně operační výkon byl spojen s více komplikacemi a prodlouženým hojením [22]. Také studie Asha et al. dochází k závěru stran výhod neoadjuvantní terapie ve formě NACHT (taxany) a hyperfrakcionované RT, nicméně také potvrzuje toxicitu léčby a komplikace stran následného operačního výkonu a hojení [23].

Závěr

Jednoznačně doporučenou a primárně zvažovanou léčebnou modalitou AS je v současné době radikální excize s dostatečnými volnými okraji, v případě nutnosti s využitím lalokových posunů ke krytí vzniklých rozsáhlých defektů. Doporučení stran podání CHT a RT je dle literatury nejednoznačné, nicméně

nejnovější studie se kloní k názoru, že podání NACHT a hyperfrakcionované RT se jeví jako potenciální léčebná modalita. Dále jsou zkušenosti i s bevacizumabem a tyrosinkinázovými inhibitory jako sorafenib a pazopanib při aktivitě PD-L1 [24]. Přestože jde o vzácné onemocnění, je jeho výskyt možný v širokém časovém rozmezí, které přesahuje standardní dobu dispenzarizace pacientek s karcinomem prsu. Je tedy třeba na něj myslet u každé pacientky s nově vzniklou kožní lézí v terénu po předchozí RT a urychleně provést histologickou verifikaci, zvláště při rychlém růstu nebo krvácení z ložiska.

Literatura

1. Bonito FJ, Cerejeira DA, Dahlstedt-Ferreira C et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: a review. *Breast J* 2020; 26(3): 458–463. doi: 10.1111/tbj.13504.
2. Dvořák D, Adamová Z, Bár T et al. Angiosarcoma of the breast after radiotherapy and breast-conserving surgery due tumor. *Onkologie* 2016; 10(6): 275–277. doi: 10.36290/xon.2016.057.
3. Farran Y, Padilla O, Chambers K et al. Atypical presentation of radiation-associated breast angiosarcoma: a case report and review of literature. *Am J Case Rep* 2017; 18: 1347–1350. doi: 10.12659/ajcr.905157.
4. Kubala O, Prokop J, Petráš L et al. Breast angiosarcoma induced by radiotherapy – surgical treatment options and review of literature. *Rozhl Chir* 2017; 96(8): 353–358.
5. Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F et al. Angiosarcomas of the breast: a review of 70 cases. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(6): 570–573. doi: 10.1097/COC.0b013e3181131d62.
6. Polgár C, Orosz Z, Szerdahelyi A et al. Postirradiation angiosarcoma of the chest wall and breast: issues of radiogenic origin, diagnosis and treatment in two cases. *Oncology* 2001; 60(1): 31–34. doi: 10.1159/000055293.
7. Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97(8): 1832–1840. doi: 10.1002/cncr.11277.
8. Fineberg S, Rosen PP. Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(6): 757–763. doi: 10.1093/ajcp/102.6.757.
9. Sato F, Yamamoto T. Breast angiosarcoma after primary breast cancer surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2022; 75(9): 2882–2889. doi: 10.1016/j.bjps.2022.06.046.
10. Amajoud Z, Vertongen AS, Weytens R et al. Radiation induced angiosarcoma of the breast:

case series and review of the literature. Facts Views Vis Obgyn 2018; 10(4): 215–220.

11. Cahan WG, Woodard HQ. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. Cancer 1948; 1(1): 3–29. doi: 10.1002/1097-0142(194805)1:1<3::aid-cnrcr2820010103>3.0.co;2-7.

12. Zatloukal A, Lerch M, Zonča P. Secondary angiosarcoma of the abdominal wall after adjuvant radiotherapy in a patient with uterine carcinoma – a case report. Rozhl Chir 2016; 95(3): 131–133.

13. Kapoor MM, Yoon EC, Yang WT et al. Breast angiosarcoma: imaging features with histopathologic correlation. J Breast Imaging 2023; 5(3): 329–338. doi: 10.1093/jbi/wbac098.

14. Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. Cancer 2012; 118(13): 3330–3336. doi: 10.1002/cncr.26599.

15. Chau B, Loggers ET, Cranmer LD et al. Secondary breast angiosarcoma after a primary diagnosis of breast cancer: a retrospective analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. Am J Clin Oncol 2023; 46(12): 567–571. doi: 10.1097/COC.0000000000001045.

16. Depla AL, Scharloo-Karels CH, de Jong MA et al. Treatment and prognostic factors of radiation – associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. Eur

J Cancer 2014; 50(10): 1779–1788. doi: 10.1016/j.ejca.2014.03.002.

17. Mito JK, Mitra D, Barysaukas CM et al. A comparison of outcomes and prognostic features for radiation-associated angiosarcoma of the breast and other radiation-associated sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 104(2): 425–435. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.01.082.

18. Jerbi M, Hidar S, Hattab N et al. Radiation induced breast sarcoma: a case report. Gynecol Obstet Fertil 2007; 35(10): 997–1000. doi: 10.1016/j.gyobfe.2007.05.024.

19. Thiel JT, Bauer M, Daigeler A et al. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: radical resection technique of the entire radiation field. Ther Adv Med Oncol 2025; 17: 17588359251317842. doi: 10.1177/17588359251317842.

20. Cozzi S, Finocchi Ghersi S, Tava F et al. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: the state of the art of a rare and aggressive disease. J Pers Med 2024; 14(8): 859. doi: 10.3390/jpm14080859.

21. van der Burg SJ, Reijers SJ, Kuijpers A et al. Neoadjuvant chemotherapy for radiation associated angiosarcoma (RAAS) of the breast: a retrospective single center study. Breast 2024; 78: 103825. doi: 10.1016/j.breast.2024.103825.

22. Degnim AC, Siontis BL, Ahmed SK et al. Trimodality therapy improves disease control in radiation-associated angiosarcoma of the breast.

Clin Cancer Res 2023; 29(15): 2885–2893. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0443.

23. Asha W, Al-Hilli Z, Djohan R et al. Neoadjuvant reirradiation for radiation therapy-associated angiosarcoma of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2024; 119(4): 1082–1085. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.12.050.

24. Cao J, Wang J, He C et al. Angiosarcoma: a review of diagnosis and current treatment. Am J Cancer Res 2019; 9(11): 2303–2313.

ORCID autorů

S. Frydová 0009-0003-2587-1080

I. Meixnerová 0000-0002-4837-4795

M. Koblížková 0000-0003-0938-8737

D. Brančíková 0000-0001-8603-1980

P. Rotschein 0000-0002-3534-1425

L. Minář 0000-0001-9088-5428

Doručeno/Submitted: 14. 5. 2025

Přijato/Accepted: 30. 6. 2025

doc. MUDr. Luboš Minář, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika

LF MU a FN Brno

Obilní trh 526/11

602 00 Brno

minar.lubos@fnbrno.cz

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Vliv neuronů produkujících kisspeptin, neurokinin a dynorfin na lidskou reprodukci

Effect of kisspeptin, neurokinin, and dynorphin neurons on regulation of reproduction

J. Racková^{1,2}

¹Gynovum s.r.o., Mochov

²Gynem s.r.o., Praha

Souhrn: Pulzilita gonadotropin-releasing hormonu je pod vlivem hypothalamických neuropeptidů, zejména neuronů exprimujících kisspeptin, neurokinin B a dynorfin. Tyto hypothalamické buňky se nazývají KNDy neurony. Integrací hormonálních a environmentálních podnětů v mozku modulují účinky na uvolňování neuropeptidů a řídí frekvenci i amplitudu pulzů. Vztah mezi KNDy neurony a gonadálními hormony je zásadní pro iniciaci puberty, regulaci menstruačního cyklu a reprodukce. Steroidní hormony mají zpětnovazebný účinek na modulaci aktivity KNDy neuronů, jelikož jejich membrána i buněčné jádro exprimují receptory pro estradiol, progesteron i testosteron. Poslední výzkumy naznačují úzký vztah k patofyziologii neplodnosti, patologií těhotenství, poruch menstruačního cyklu, syndromu polycystických ovarií, endometriózy a vazomotorických symptomů v perimenopauze.

Klíčová slova: kisspeptin – neurokinin – dynorfin – menstruační cyklus – reprodukce – menopauza – syndrom polycystických ovarií – endometrióza

Summary: Gonadotropin-releasing hormone pulsatility is under the influence of hypothalamic neuropeptides, especially neurons expressing kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin. These hypothalamic cells are called KNDy neurons. By integrating hormonal and environmental stimuli in the brain, they modulate the effects on neuropeptide release and control the frequency and amplitude of pulses. The relationship between KNDy neurons and gonadal hormones is essential for the initiation of puberty, regulation of the menstrual cycle, and reproduction. Steroid hormones have a feedback effect on the modulation of the activity of KNDy neurons, as their membrane and cell nucleus express receptors for estradiol, progesterone, and testosterone. Recent research suggests a close relationship with the pathophysiology of infertility, pathological pregnancy, menstrual cycle disorders, polycystic ovary syndrome, endometriosis, and vasomotor symptoms in perimenopause.

Key words: kisspeptin – neurokinin – dynorphin – menstrual cycle – reproduction – menopause – polycystic ovary syndrome – endometriosis

Úvod

Dekapeptid gonadotropin-releasing hormonu (GnRH) je v centrální nervové soustavě (CNS) obratlovců přítomen přibližně 400 milionů let, jelikož evolučně je reprodukce nutná pro přežití druhů. GnRH neurony lze v embryonálním vývoji lidského plodu detekovat od 6. týdne těhotenství, tyto buňky dále migrují z olfaktorického bulbu k hypothalamu [1]. V lidském mozku lze identifikovat přibližně 1 500 GnRH neuronů, které podléhají stimulaci aferentních glutamatergických buněk, gama-amino

máselné kyseliny (GABA), anti-Mülleriánského hormonu (AMH), norepinefrinu, dopaminu, adipokinu a leptinu. GnRH neurony ale neexprimují estrogenní receptor alfa (ER- α), který je nezbytný pro kontrolu sekrece gonadotropinu zprostředkované pohlavními steroidy [2]. Neuronální síť exprimující kisspeptin (Kiss), neurokinin B (NKB), dynorfin (Dyn) hraje klíčovou roli v regulaci pulzility GnRH integrací endokrinních, environmentálních signálů i živin. Tím ovlivňuje downstream regulaci hypothalamus-hypofýza(pituitary)-ovaria (HPO). Osa HPO

anatomicky zahrnuje hypothalamus, zejména nucleus arcuatus, rostrální periventriculární oblast třetí komory a area preoptica, kde se nacházejí KNDy neuronální síť komunikující s neurony GnRH.

V předním laloku hypofýzy jsou stimulační GnRH vylučovány luteinizační hormon (LH) a folikuly stimulující hormon (FSH). **Ovariální buňky** reagující na FSH a LH jsou zodpovědné za produkci pohlavních steroidů, zejména estradiolu (E2), progesteronu (PR) a testosteronu (T), inhibinu B a glykoproteinu AMH. Mají zpětnovazebný účinek na

hypothalamus a hypofýzu. Během folikulární fáze se hladina E2 postupně zvyšuje, negativní zpětná vazba se mění na pozitivní, s narůstající hladinou GnRH dojde k elevaci LH spouštějící ovulaci. Výzkumy prokázaly, že nukleární izoforma ER- α na KNDy neuronech v rostrální periventrikulární oblasti třetí komory je zodpovědná za pozitivní zpětnovazebné působení GnRH/LH up-regulací genu pro kisspeptin (Kiss1) [3]. Po ovulaci produkuje corpus luteum PR, který inhibuje sekreci GnRH a FSH. Negativní zpětná vazba zprostředkovaná působením Dyn zajišťuje, že se ideálně během cyklu uvolní pouze jeden folikul. Po vytvoření corpus luteum se postupně zvyšuje koncentrace PR, frekvence LH pulzů se zpomaluje, až klesnou na základní hladiny [4].

Neuropeptidy produkované KNDy neurony

Kisspeptin

V roce 1996 byl objeven metastázy-supresorový gen maligního melanomu. Gen *KISS1* chromozomu 1q32 byl nazván metastatin, později přejmenovaný na kisspeptin (Kiss). Počátkem milénia se osud Kiss obrátil a jeho cesta se z biologie rakoviny přesunula na výzkum vlivu na reprodukci. Neurony GnRH exprimují mRNA *KISS1* receptor (*KISS1R*), což dokazuje zapojení Kiss do sekrece GnRH. Hladiny mRNA *KISS1* v hypothalamu se dramaticky zvyšují v pubertě. Je pravděpodobné, že kisspeptinová signalizace zprostředkovává neuroendokrinní děje spouštějící nástup puberty [5].

Jedná se o komplexní biologický proces řízený tisíci geny, zahrnuje maturaci nadledvin, vývoj sexuálních znaků a zrychlený růst. V pubertálním období dochází k vývoji axonů KNDy neuronů ke GnRH neuronům. Zvyšuje se amplituda a frekvence pulzace, s nárůstem LH a E2 dochází k menstruačnímu krvácení. Zásadní roli ale hrají také hormony jako leptin, adipokin, ghrelin a inzulin. Leptin moduluje energetické rezervy a jeho koncentrace v séru kolísají během menstruačního cyklu. Nejvyšší koncentrace

leptinu se shodují s dobou ovulace [6]. Genetické mutace inaktivující *KISS1R* byly spojeny se sníženou plodností, a naopak funkčně aktivující mutace *KISS1R* jsou spojeny s předčasnou pubertou [7].

Významná exprese Kiss byla prokázána v limbických a paralimbických oblastech mozku, jako je mediální amygdala, cingulát, globus pallidus, hippocampus, putamen a thalamus, klíčové oblasti neurobiologické kontroly sexuálního a emočního chování [8].

Kromě reprodukční a centrální exprese byl Kiss prokázán v periferních tkáních, ovariích, děloze, placentě, pankreatu, endoteliálních buňkách různých cévních řečišť, koronárních arteriích, aortě a pupeční žíle, má vliv na imunitní systém. Dále se uplatňuje v tubulárních buňkách ledvin, sběrných kanálcích a buňkách vaskulárního hladkého svalstva, stejně jako v kostní, tukové a jaterní tkáni [9].

Dynorphin

Dyn působí jako negativní regulátor uvolňování GnRH. Během luteální fáze zvýšené hladiny E2 a PR zvyšují expresi Dyn v neuronech KNDy, což inhibuje uvolňování GnRH prostřednictvím kappa-opioidních receptorů na neuronech GnRH. Tak se snižuje frekvence pulzů GnRH, a zabraňuje tím předčasnou ovulaci [10].

Neurokinin B

Neurokinin B (NKB) produkovaný v neuronech KNDy interaguje s receptory neurokininu (NK3R) a usnadňuje uvolňování GnRH. NKB hraje komplexní roli v pulzatilitě GnRH. Synergické působení Kiss a NKB zvyšuje amplitudu a frekvenci pulzů GnRH, zatímco Dyn tuto aktivitu tlumí a vytváří dynamickou zpětnovazební smyčku [11]. Aferentním signálním systémem, jemuž se v poslední době dostalo velké pozornosti v centrální kontrole reprodukce, je systém složený z tachykininového NKB a jeho vysokoafinitního receptoru neurokininu-3 (NK3R). Genetická analýza odhalila, že pacienti

s inaktivujícími mutacemi v genu kódujícím NKB nebo jeho receptor NK3R vykazovali hypogonadotropní hypogonadismus a neplodnost. Od té doby rostoucí počet studií prokázal úzkou souvislost mezi signalizací NKB/NK3R a sekrecí GnRH/LH (obr. 1) [12].

Klinický význam

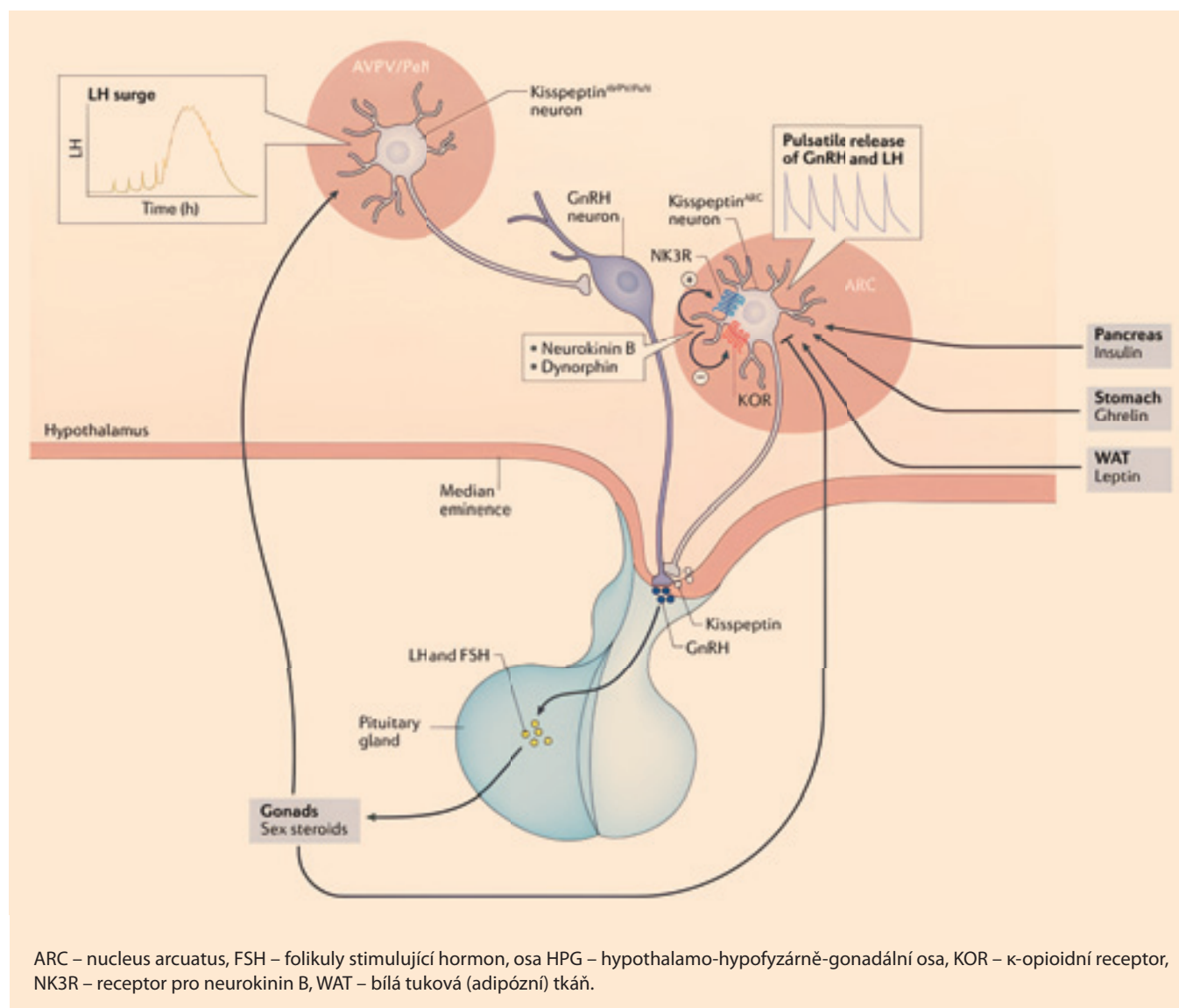
Kisspeptiny jsou rodinou několika peptidů kódovaných genem *KISS1*. Exogenní podávání kisspeptinu-54 (KP54) silně stimuluje sekreci gonadotropinu u zdravých jedinců. Laboratorně a *in vivo* se zkoumají Kiss dráhy s cílem vylepšit terapii reprodukčních poruch u lidí. Jediný subkutánní bolus KP54 indukuje vzestup LH u žen podstupujících *in vitro* fertilizaci bez zvýšení rizika ovariálního hyperstimulačního syndromu. Ve výzkumu se zkoušelo podávání KP54 u žen s funkční hypothalamickou amenoreou. Nevýhoda je ale tachyfyaxe s následnou nedostatečnou stimulací HPO osy. Výzkum se proto nyní zaměřuje na agonisty *KISS1R* s delší dobou působení [13].

Kisspeptin v těhotenství

Kiss hraje klíčovou roli při implantaci, podporuje nidaci prostřednictvím interakce s buněčnými adhezními molekulami a stimuluje decidualizaci stromatu zvýšením regulace leukemického inhibičního faktoru (LIF). Dále tlumí nadměrnou migraci a invazi trofoblastu prostřednictvím inhibice matrixových metaloproteináz (MMP) 2 a 9. Kiss ovlivňuje angiogenezi a modelování spirálních arterií. Při implantaci pomáhá modulovat mateřskou imunitní odpověď k zamezení rejekce plodu. Placenta je považována za hlavní zdroj Kiss během těhotenství a gen *KISS1* je exprimován v syncytiotrofoblastech. Hladiny Kiss se během gestace postupně zvyšují, po porodu opět strmě klesají [14].

Kisspeptin u patologického těhotenství

U žen se spontánním potratem jsou hladiny Kiss výrazně sníženy (o 60–80 %)



Obr. 1. Osa HPG se dvěma hlavními populacemi kisspeptinových neuronů [6].

Arkuátní kisspeptinový (kisspeptinARC) neuron spolu s neurokininem B a dynorfinem se podílí na tonickém (pulzatilním) uvolňování kisspeptinu (kladné a záporné symboly označují vliv na uvolňování kisspeptinu), a tím i gonadotropin-releasing hormonu (GnRH). Naproti tomu neurony kisspeptinu v anteroventrálním periventrulárním/periventrulárním jádru (kisspeptinAVPV/PeN) řídí náhlý vzestup luteinizačního hormonu (LH) a v mužském mozku jsou téměř nepřítomné. Hlavní periferní metabolické faktory (leptin, inzulin a ghrelin) působí na úrovni mozku a regulují výdej kisspeptinu.

Fig. 1. The HPG axis with the two main populations of kisspeptin neurons [6].

Arcuate kisspeptin (kisspeptinARC) neuron together with neurokinin B and dynorphin are involved in the tonic (pulsatile) release of kisspeptin (positive and negative symbols indicate the effect on kisspeptin release) and, therefore, gonadotropin-releasing hormone (GnRH). By contrast, anteroventral periventricular/periventricular nucleus kisspeptin (kisspeptinAVPV/PeN) neurons are involved in the control of the luteinizing hormone (LH) surge and are almost absent in the male brain. Major peripheral metabolic factors are depicted (leptin, insulin and ghrelin) acting at the level of the brain to regulate kisspeptin output.

ve srovnání se zdravým těhotenstvím. Expres KISS1 je snížena v placentách žen s recidivujícím spontánním potratem oproti těm, které podstoupily dobrovolné ukončení těhotenství [15].

Mimoděložní těhotenství (EP) postihuje přibližně 2 % těhotenství. V rozvojových zemích zůstává nejčastější příčinou mateřské mortality v I. trimestru těhotenství, kdy způsobuje až 10 % všech mateřských úmrtí, a 6–16 %

hemoragií v I. trimestru je v důsledku EP. Diagnostika se v současné době opírá o měření hladin hCG v kombinaci se symptomy a ultrazukovým nálezem [16]. Definitivní diagnóza je pouze operační s histologickým potvrzením,

což způsobuje problém zejména u těhotenství neznámé lokalizace (PUL – pregnancy of unknown location). Zatím neexistuje specifický biomarker EP nebo PUL, nesprávná diagnóza může vést k ukončení zdravého těhotenství. V souladu s tím byly zkoumány různé biomarkery ve snaze zvýšit diagnostickou přesnost EP.

Cirkulující Kiss je patrně slibným biomarkerem pro časnou ztrátu těhotenství a je zapotřebí dalšího výzkumu k posouzení jeho potenciálu u dalších těhotenských komplikací [17].

Kisspeptin jako další klíč k patofyziologii endometriózy

Endometrióza je komplexní onemocnění s dysregulací imunologických, hormonálních, angiogenních, neuronálních a genetických faktorů. Výrazné změny se odehrávají na lokální buněčné úrovni ektopické endometriální tkáně, ale zahrnují i systémovou odpověď. Evoluční biologové popsali nižší hladiny T, vyšší hladiny E2 a narušení funkce HPO osy. To může u některých pacientek způsobovat nižší index tělesné hmotnosti (BMI), nižší poměr pasů a boků, menší anogenitální vzdálenost a snížení objemu svalové hmoty [18]. Předpokládá se, že dysregulace Kiss by mohla přispívat k patogenezi endometriózy. Na malém souboru pacientek byla prokázána odlišná periferní hladina Kiss a exprese KISS-1R v eutopickém a ektopickém endometriu, což by mohlo mít vliv centrálně na hladiny GnRH. V děloze inhibuje Kiss invazi trofoblastu, snižuje expresi matrixových metaloproteináz (MMP) a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) [19]. Kiss ovlivňuje lokální aktivitu monocytů a neutrofilů. Matrixové metaloproteinázy mohou degradovat extracelulární matrix a u pacientek s endometriózou bývá změněná exprese MMP-9, její vyšší hladiny v séru také korelují se závažností invaze onemocnění [20]. MMP-9 je převážně syntetizována makrofágy a neutrofily, které taktéž bývají ve zvýšeném množství

v peritoneální tekutině pacientek s endometriózou.

Syndrom polycystických ovarií (PCOS – polycystic ovary syndrome)

U žen s PCOS a anovulací byl zkoumán vztah mezi hladinami Kiss a gonadotropinů. Studie prokázaly vyšší hladiny kisspeptinu a LH v séru pacientek [21]. Díky tomu se objevila potenciální terapie zaměřená na neuroendokrinní dysfunkci. Podávání antagonistů receptoru neurokininu 3 výrazně snížilo koncentraci pulzů GnRH i LH v séru a následně snížení T [22].

Terapie vazomotorických symptomů v klimakteriu

Regulace tepla v těle je řízena naším „termostatem“ v hypothalamu, který reaguje na aferentní nervové signály a humorální látky. Ekrinní potní žlázy jsou inervovány sympatickými vlákny s acetylcholinem jako přenašečem. Termoregulační vazodilatace je regulována sníženou stimulací adrenergních receptorů. U žen v postmenopauze dochází poklesem E2 k hypertrofii KNDy neuronů a ke zvýšené expresi některých genů. Antagoisté NK3R působí supresi zvýšené pulzatility GnRH, snižují poměr LH/FSH, ale nesnižují významně hladinu FSH [23]. Fezolinetant je prvním antagonistou NK3R, který byl schválen Evropskou lékovou agenturou, a je k dispozici pro klinické použití u žen s vazomotorickým syndromem, převážně u těch, které si hormonální terapii nepřejí nebo je kontraindikována. U pacientek je potřeba monitorovat jaterní funkce. Dalším schváleným dvojitým antagonistou neurokininového receptoru je Elinzanetant.

Závěr

Pohlavní steroidy, neurosteroidy a neuropeptidy fungují velmi úzce v řízení homeostázy a reprodukce. Tato regulace zahrnuje také emoční centra, centra pro pocity hladu a sytosti i periferní tkáň. Kisspeptinový systém hraje roli v mnoha

fyziologických procesech, jako je anti-metastatický efekt, nástup puberty, reprodukčních mechanismů, těhotenství a menopauzální tranzice.

Vývoj agonistů a antagonistů receptorů pro Kiss, NKB a Dyn v CNS jsou slibným terapeutickým cílem u žen s poruchami reprodukce, PCOS, endometriózou a u symptomů v menopauze. Jejich efekt a bezpečnost je ale nutné ověřit v klinických studiích.

Literatura

1. Kochman K. Evolution of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) structure and its receptor. *J Anim Feed Sci* 2012; 21(1): 3–30. doi: 10.22358/jafs/66031/2012.
2. Herbison AE, Theodosis DT. Localization of oestrogen receptors in preoptic neurons containing neurotensin but not tyrosine hydroxylase, cholecystokinin or luteinizing hormone-releasing hormone in the male and female rat. *Neuroscience* 1992; 50(2): 283–298. doi: 10.1016/0306-4522(92)90423-y.
3. Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S et al. Kisspeptin neurons and Estrogen-Estrogen Receptor α signaling: unraveling the mystery of steroid feedback system regulating mammalian reproduction. *Int J Mol Sci* 2021; 22(17): 9229. doi: 10.3390/ijms22179229.
4. Skinner DC, Evans NP, Delaleu B et al. The negative feedback actions of progesterone on gonadotropin-releasing hormone secretion are transduced by the classical progesterone receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(18): 10978–10983. doi: 10.1073/pnas.95.18.10978.
5. Xie Q, Kang Y, Zhang C et al. The role of Kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 925206. doi: 10.3389/fendo.2022.925206.
6. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin – the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(8): 407–420. doi: 10.1038/s41574-020-0363-7.
7. Hussain MA, Song WJ, Wolfe A. There is Kisspeptin – and then there is Kisspeptin. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(10): 564–572. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.008.
8. Mills EG, Dhillo WS, Comninou AN. Kisspeptin and the control of emotions, mood and reproductive behaviour. *J Endocrinol* 2018; 239(1): R1–R12. doi: 10.1530/JOE-18-0269.
9. Gorbunova OL, Shirshev SV. Role of Kisspeptin in regulation of reproductive and immune reactions. *Biochemistry (Mosc)* 2020; 85(8): 839–853. doi: 10.1134/S0006297920080015.
10. Ruohonen ST, Poutanen M, Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of

the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges. *Fertil Steril* 2020; 114(3): 465–474. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.038.

11. Clarkson J, Han SY, Piet R et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(47): E10216–E10223. doi: 10.1073/pnas.1713897114.

12. Atre I, Mizrahi N, Levavi-Sivan B. Characteristics of Neurokinin-3 receptor and its binding sites by mutational analysis. *Biology (Basel)* 2021; 10(10): 968. doi: 10.3390/biology10100968.

13. Abbara A, Eng PC, Phylactou M et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *J Clin Invest* 2020; 130(12): 6739–6753. doi: 10.1172/JCI139681.

14. Hu KL, Chang HM, Zhao HC et al. Potential Roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation. *Hum Reprod Update* 2019; 25(3): 326–343. doi: 10.1093/humupd/dmy046.

15. Park DW, Lee SK, Hong SR et al. Expression of Kisspeptin and its receptor GPR54 in the first trimester trophoblast of women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*

2012; 67(2): 132–139. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01073.x.

16. Racková J, Driák D, Neumannová H et al. Use of methotrexate in the ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location. *Ceska Gynekol* 2016; 81(2): 140–146.

17. Tsoutsouki J, Patel B, Comninou AN et al. Kisspeptin in the prediction of pregnancy complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 942664. doi: 10.3389/fendo.2022.942664.

18. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evol Med Public Health* 2021; 9(1): 174–191. doi: 10.1093/emph/eoab008.

19. Gorbunova O, Shirshov S. The effect of kisspeptin on the functional activity of peripheral blood monocytes and neutrophils in the context of physiological pregnancy. *J Reprod Immunol* 2022; 151: 103621. doi: 10.1016/j.jri.2022.103621.

20. Liu H, Wang J, Wang H et al. Correlation between matrix metalloproteinase-9 and endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(10): 13399–13404.

21. Akad M, Socolov R, Furnică C et al. Kisspeptin variations in patients with polycystic ovary syndrome – a prospective case control

study. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(6): 776. doi: 10.3390/medicina58060776.

22. Fraser GL, Obermayer-Pietsch B, Laven J et al. Randomized controlled trial of Neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for treatment of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(9): e3519–e3532. doi: 10.1210/clinem/dgab320.

23. Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides* 2009; 30(1): 111–122. doi: 10.1016/j.peptides.2008.05.016.

ORCID autorky

J. Racková 0000-0001-7647-4905

Doručeno/Submitted: 3. 6. 2025

Přijato/Accepted: 26. 6. 2025

MUDr. Jana Racková

Gynovum s. r. o.

Na Dolejšku 286

250 87 Mochov

gynovum.rackova@gmail.com

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Česká gynekologie

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.
Porodnicko-gynekologická klinika
LF UP a FN Olomouc

Předseda ČGPS ČLS JEP

MUDr. Vladimír Dvořák, Ph.D.
Centrum ambulantní gynekologie
a primární péče, Brno

Zástupce vedoucího redaktora

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

Zástupkyně vedoucího redaktora

MUDr. Alexandra Šinská
AGEL Gynekologické centrum s.r.o.,
Olomouc

Redakční rada

prof. MUDr. David Cibula, CSc.
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

prof. MUDr. Daniela Fischerová, Ph.D.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

prof. MUDr. Michael J. Halaška, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika
3. LF UK a FNKV, Praha

prof. MUDr. Martin Huser, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.

Porodnická a gynekologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové

prof. MUDr. Vladimír Kališ, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

doc. MUDr. Jaroslav Klát, Ph.D.

Porodnicko-gynekologická klinika
LF UP a FN Olomouc

MUDr. Petr Kovář

GYNPENATAL, Havířov

prof. MUDr. Ladislav Krofta, CSc., MBA

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

MUDr. Petr Křepelka, Ph.D.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

prof. MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

doc. MUDr. Jiří Presl, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

doc. MUDr. Ondřej Šimetka, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF OU a FN Ostrava

prof. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK a FN Bulovka, Praha

Zahraniční členové

prof. Edgar Hernandez-Andrade, MD, Ph.D.
Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

prof. Francesc Figueras, MD, Ph.D.

Centro de Medicina Fetal, Clínic Barcelona, Spain

doc. MUDr. Miroslav Korbel, CSc.

I. gynekologicko-přodnická klinika
LF UK a UN Bratislava, Slovensko

prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.

Gynekologicko-přodnická klinika, FN Nitra, Slovensko

prof. Kypros Nicolaides, BSc, MBBS, MRCOG

King's College London, United Kingdom

prof. Aris Papageorgiou, MD, Ph.D.

NDOG, Women's Centre, John Radcliffe Hospital,
Oxford, United Kingdom

prof. Walter James Prendiville, MD, Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynaecology,
Coombe Hospital, Dublin, Ireland

prof. Jiri David Sonek, MD, RDMS

Miami Valley Hospital, Dayton, Ohio, USA

prof. Roberto Romero, M.D., D.Med.Sci

Perinatology Research Branch,
NICHD/NIH, Detroit, USA
Editor in chief for Obstetrics, AJOG

prof. MUDr. Jozef Záhumenský, PhD., MPH

II. Gynekologicko-přodnická klinika
LF UK a UN Bratislava, Slovensko

© Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha 2025, ISSN (Print) 1210-7832, ISSN (online) 1805-4455

Česká gynekologie

Vydavatel: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Sokolská 31,
120 26 Praha 2

Nakladatel: Care Comm s.r.o.,
Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Pavla Hrabcová
e-mail: pavla.hrabcova@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor

Jazyková korektura: Mgr. Irena Kratochvílová

Vychází 6x ročně.

Předplatné na rok pro ČR je 550 Kč a pro SR
je 25,8 €.

**Objednávka předplatného ČR i SR
na adrese:** predplatne@carecomm.cz

On-line verze časopisu je přístupná na adrese
www.cs-gynekologie.cz.

**Informace o podmínkách inzerce poskytuje
a objednávky přijímá:** Kateřina Hanáková,
e-mail: katerina.hanakova@carecomm.cz.

Rukopisy nahrávejte přes redakční systém
Open Journal System na adrese
<https://redakce.carecomm.cz/cgyn>.
Zaslané příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné
nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.
Vydavatel a redakční rada upozorňují, že
za obsah a jazykové zpracování inzerátů
a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná
část tohoto časopisu nesmí být kopírována
a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování
v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem,
ať již mechanickým nebo elektronickým,
vč. pořizování fotokopíí, nahrávek,
informačních databází na magnetických
nosičích bez písemného souhlasu vlastníka
autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Toto číslo vychází 22. 10. 2025.

www.cs-gynekologie.cz

INOVATIVNÍ ŘEŠENÍ PRO PORODNICTVÍ A GYNEKOLOGII

Vyspělé technologie a funkce v kombinaci s unikátním designem přináší LINET do oboru gynekologie a porodnictví. Gynekologická ordinace Gracie je efektivním řešením pro ambulance i nemocnice. Porodní lůžko AVE2 & VIBWIFE poskytuje podporu ženě i porodním týmům ve všech fázích porodu.

Gynekologická ordinace Gracie

Moderní a komplexní prostředí pro lékaře a pacientky.



Vyzkoušejte si
GRACII

na 16. konferenci ČGPS
ČLS JEP v OREA hotel
Pyramida PRAHA
29. 11. – 1. 12. 2024



Ergonomie a design



Okamžitý přenos dat

AVE2 & VIBWIFE

Porodní péče, které věříte.

Podpora přirozeného porodu pohybem & relaxací.



Vibwife umožňuje nepřetržitý kmitavý pohyb, který podporuje uvolnění svalů podobným způsobem jako mobilizační techniky „Rebozo“, prováděné porodními asistentkami.

LINET

MAGNOSOLV®
Mg2+



K LÉČBĚ STAVŮ PROVÁZENÝCH NEDOSTATKEM HOŘČÍKU



Název přípravku: Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku. **Složení:** jeden sáček o hmotnosti 5,6 g obsahuje: 670 mg lehkého zásaditého uhličitěho hořečnatého (=169 mg hořčíku), 342 mg lehkého oxidu hořečnatého (=196 mg hořčíku). Celkový obsah hořčíku je 365 mg, což odpovídá 15 mmol hořečnatých iontů. **Indikace:** léčba stavů provázených nedostatkem hořčíku, které nevyžadují parenterální substituci, podpůrná léčba u onemocnění koronárních tepen. **Dávkování:** dávkování se řídí mírou nedostatku hořčíku. Doporučená střední denní dávka činí 4,5 mg hořčíku (0,185 mmol) na kg tělesné hmotnosti. **Dospělí a dospívající od 14 let:** dospělí a dospívající od 14 let užívají 1 sáček rozpustný ve 200 ml vody 1x nebo 2x denně. **Pediatrická populace:** děti ve věku od 10 do 12 let a dospívající ve věku od 12 do 14 let užívají 100 ml až 200 ml roztoku vzniklého po rozpustění 1 sáčku ve 200 ml vody, a to 1x denně. Děti ve věku od 6 do 9 let užívají 100 ml roztoku vzniklého po rozpustění 1 sáčku ve 200 ml vody, toto množství může být rozděleno do 2 dávek. Děti do 6 let mohou užívat Magnosolv s přihlédnutím k jejich tělesné hmotnosti, vztažené na obsah hořčíku v přípravku. **Způsob podání:** Obsah sáčku se rozpustí v 200 ml vody. Výše popsané množství roztoku, které vznikne rozpustěním obsahu 1 sáčku, se pije v době mezi jídly. Užití před jídlem zlepšuje vstřebávání. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, akutní renální insuficience v anurické fázi, terminální oligurická fáze chronické renální insuficience, dehydratace, hypermagnezémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné provádět pravidelné kontroly sérové hladiny hořčíku v krvi kvůli riziku otravy hořčíkem a může být zapotřebí snížit dávku. V případě rozvoje průjmu je nutno snížit dávku přípravku nebo přípravek dočasně vysadit. Tento přípravek obsahuje 212,85 mg draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku. **Interakce:** V důsledku tvorby soli, popř. komplexních sloučenin, může dojít ke snížení resorpce železa, tetracyklinů, chlorpromazinu, digoxinu a fluoridu sodného. Tyto látky se proto mají užívat 3 až 4 hodiny před nebo po užití přípravku s obsahem magnezia. Při současně aplikaci kalium šetřících diuretik je třeba zohlednit množství draslíku v přípravku. V tomto případě je vhodné dodržovat dietu s nízkým obsahem draslíku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** tento léčivý přípravek má však být používán během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínosy pro matku převažují nad potenciálními riziky, včetně rizik pro plod. Vzhledem k nedostatku údajů o léčbě v období kojení je však u kojící ženy třeba vždy zvážit nutnost podávání. **Nežádoucí účinky:** řídká stolice nebo průjem, únava po vysokých dávkách nebo dlouhodobém užívání. **Uchovávání:** uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** 30 sáčků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko **Registrační číslo:** 39/895/92-C. **Datum revize textu:** 17. 7. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte úplnou verzi SPC. Distributor v ČR: MagnaPharm CZ s.r.o., Karla Engliš 6/3201, 150 00 Praha 5, Česká republika. MAG_25_13_CZ. Datum přípravy: 13.5.2025.