

*Univerzita Karlova v Praze*  
*Lékařská fakulta v Hradci Králové*

***PATOGENEZE LYMFOKÉLY***  
***PO TRANSPLANTACI LEDVINY***

*MUDr. Jaroslav Pacovský*

*Dizertační práce*  
*Hradec Králové 2009*

*Univerzita Karlova v Praze*  
*Lékařská fakulta v Hradci Králové*

## **Patogeneze lymfokély po transplantaci ledviny**

MUDr. Jaroslav Pacovský

**Dizertační práce**

Hradec Králové 2009

Disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu chirurgických oborů na Urologické klinice FN a LF UK v Hradci Králové.

**Uchazeč:**

MUDr. Jaroslav Pacovský

Regionální transplantační centrum při Urologické klinice FN a LF UK v Hradci Králové

**Školitel:**

MUDr. Pavel Navrátil, CSc.

Regionální transplantační centrum při Urologické klinice FN a LF UK v Hradci Králové

**Oponenti:**

**prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.**

Chirurgická klinika FN a LF UK v Plzni

**prof. MUDr. Miloš Adamec, CSc.**

Klinika transplantační a cévní chirurgie, IKEM Praha

S disertací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, Hradec Králové.

**doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.**

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu v oboru chirurgie

*Tato práce je věnována památce profesora Olofa Rudbecka, který jako první popsal lymfatický systém člověka.*



*zdroj: www.google.cz*

***Olof Rudbeck, Sr. (1630-1702)***

- *profesor medicíny, teologie, matematiky a botaniky na švédské univerzitě v Uppsale*
- *v roce 1651 objevil lymfatický systém obratlovců a člověka, který popsal ve svém díle "De circulatione sanguinis " vydané v roce 1652*

*Chtěl bych poděkovat svému školiteli a učiteli as. MUDr. Pavlovi Navrátilovi, CSc. za to, že mě naučil transplantovat a že mě odborně vedl po celou dobu studia. Dále bych chtěl poděkovat as. MUDr. Radomírovi Hyšplerovi, Ph.D. z výzkumné laboratoře Kliniky gerontologické a metabolické FN HK za cennou pomoc při sběru a zpracování dat. Můj dík patří i as. MUDr. Miroslavovi Podholovi, Ph.D. z Figerlandova ústavu patologie FN HK za skvělé histologické zpracování vzorků a za jejich výbornou fotografickou dokumentaci. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat pracovníkům Urologické kliniky FN HK, kteří mi pomohli se sběrem dat. Největší dík pak patří sestřičce Simoně Plecháčkové za bezchybný sběr dat a obětavost při naší společné práci.*

*Díky Jaroslav Pacovský*

## Obsah

<b>1. Úvod .....</b>	<b>9</b>
1.1. Komplikace transplantací	9
1.2. Definice lymfokély	10
1.3. Incidence lymfokély	11
<b>2. Cíle disertační práce .....</b>	<b>13</b>
<b>3. Teoretická východiska práce .....</b>	<b>14</b>
3.1. Vývoj lymfokély	14
3.2. Symptomatologie lymfokély a její komplikace	16
3.3. Diagnostika	19
3.3.1. Anamnéza a fyzikální vyšetření	19
3.3.2. Ultrazvuk	19
3.3.3. CT (počítačová tomografie) a MRI (magnetická rezonance)	22
3.3.4. Perkutánní aspirace	23
3.3.5. Dynamická scintigrafie	25
3.3.6. Lymfografie	25
3.4. Rizikové faktory vzniku lymfokély po transplantaci ledviny	26
3.4.1. Obezita	26
3.4.2. Chirurgická technika	26
3.4.3. Polycystóza ledvin	27
3.4.4. Akutní tubulární nekróza, akutní rejekce	28
3.4.5. Imunosuprese a medikamentózní léčba	28
3.5. Terapie	30
3.5.1. Prostá aspirace	30
3.5.2. Perkutánní drenáž	30
3.5.3. Sklerotizace	32
3.5.4. Laparoskopická drenáž	34
3.5.5. Otevřená drenáž	37
3.5.6. Intraperitoneální katetrizace	39
3.5.7. Medikamentózní léčba	39
3.5.8. Terapie – souhrn	39
3.6. Prevence lymfokély	40

<b>4. Výzkumná část .....</b>	<b>42</b>
4.1. Význam proteinů v patogenezi lymfokély	42
4.1.1. Úvod	42
4.1.2. Soubor pacientů a metody	42
4.1.3. Výsledky	43
4.1.4. Diskuze	46
4.1.5. Závěr	47
4.2. Biochemické stanovení rizika vzniku lymfokély – Lymphocele Formation Risk Index (LFRI)	49
4.2.1. Úvod	49
4.2.2. Soubor pacientů a metody	51
4.2.3. Výsledky	51
4.2.4. Diskuze	55
4.2.5. Závěr	56
4.3. Odhad původu lymfokély na podkladě enzymové analýzy jejího obsahu	57
4.3.1. Úvod	57
4.3.2. Soubor pacientů a metody	59
4.3.3. Výsledky	60
4.3.4. Závěr	62
4.3.5. Doplněk – výsledky na vlastním souboru	63
4.4. Zvířecí model pro studium patogeneze lymfokély	65
4.4.1. Úvod	65
4.4.2. Cíl práce	65
4.4.3. Materiál a metody	65
4.4.4. Výsledky	68
4.4.5. Závěr	68
<b>5. Splnění cílů dizertační práce .....</b>	<b>70</b>
<b>6. Závěr .....</b>	<b>73</b>
<b>7. Summary .....</b>	<b>74</b>
7.1. Introduction	74
7.2. The aim of the paper	74
7.3. The conclusion and the utilization for clinical practice	74

<b>8. Seznamy .....</b>	<b>77</b>
8.1. Seznam citované literatury	77
8.2. Seznam použitých zkratk	86
8.3. Seznam grafů	87
8.4. Seznam obrázků	87
8.5. Seznam tabulek	88
<b>9. Přehled publikační aktivity .....</b>	<b>89</b>



## 1. Úvod

### 1.1. Komplikace transplantací

Transplantace ledviny se stala standardní chirurgickou metodou léčby indikovaných nemocných v konečném stadiu chronické renální insuficience. Dobré výsledky této léčby jsou umožněny rozvíjejícími se znalostmi biologie, imunologie, farmakologie, mikrobiologie a řadou dalších medicínských oborů. Z tohoto pohledu se jedná o unikátní multidisciplinární výkon, kde všechny zúčastněné odbornosti mají své nezastupitelné místo. Specifické okolnosti vytvářejí v některých oblastech zcela nové podmínky, s kterými se běžná medicína neseťkává nebo setkává jen okrajově. Tak dochází k tomu, že klinické obrazy přidružených chorob mohou mít zcela nestandardní průběh, řada příznaků je zkreslena nebo chybí vůbec. To vyžaduje vysokou pozornost a velmi dobré znalosti problematiky všech odborníků, kteří se věnují péči o transplantované nemocné.

V transplantaci ledviny se z chirurgického hlediska kombinují techniky cévní chirurgie a urologie. Z chirurgického hlediska je transplantace založena na dokonalém zajištění krevní perfuze transplantátu. Z urologického pohledu je nutné zajištění optimální derivace moči z transplantátu a její bezpečnou evakuaci z močových cest. Tyto standardní techniky však mohou být ovlivněny nasazenou imunosupresí či případnými oportunními infekcemi. Transplantační chirurg a nefrolog má tak před sebou velmi komplikovaný celek, který musí být řešen tak, aby byl dosažen sledovaný cíl – zvýšení kvality života nemocného náhradou vlastních nefunkčních ledvin funkční transplantovanou ledvinou (Obr. 1).

Transplantace ledviny je spojena s řadou možných komplikací. Jejich charakter vyplývá jednak z charakteru vlastní operace a zároveň z vlivu dalších přítomných faktorů, jako je například imunosuprese, primární nefrologické onemocnění či metabolické změny v rámci chronické ledvinné nedostatečnosti. Urologické komplikace obvykle souvisejí s transplantovaným močovodem. V časném pooperačním období se může objevit únik moči mimo močové cesty, který je způsoben buď technicky špatně provedenou implantací močovodu do měchýře nebo nektrózou distální části močovodu způsobenou jeho nedostatečnou výživou. Z pozdních urologických komplikací se nejčastěji objevuje stenóza močovodu, která vede k hydronefróze ledviny a tím ke zhoršení funkce ledviny. Chirurgické komplikace transplantace souvisejí s cévním zásobením graftu. Mezi časté komplikace patří krvácení. To může mít původ v cévních anastomózách. Dalším, relativně častým zdrojem

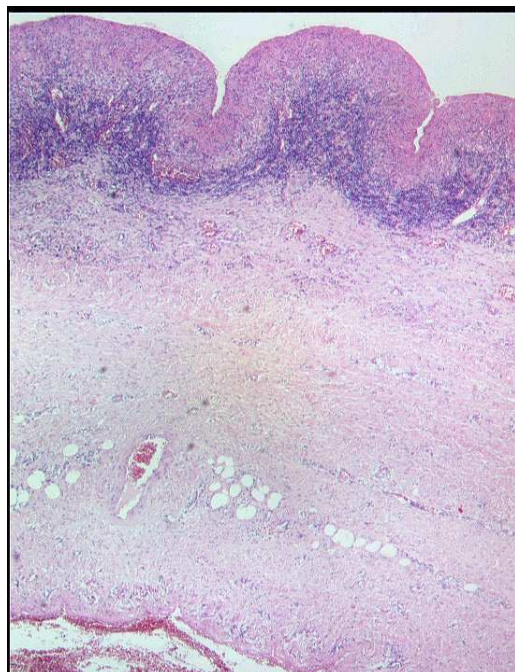
krvácení je samotný povrch ledviny v místě, kde došlo k dekapsulaci. Mezi poměrně často se vyskytující chirurgické komplikace patří i lymfokéla (1).



*Obr. 1 Odebraná ledvina připravená k transplantaci (foto autor)*

## **1.2. Definice lymfokély**

Lymfokéla je pseudocystický útvar, který je vyplněn lymfou a který je na povrchu kryt silným fibrózním pouzdrem (Obr. 2).



*Obr. 2 Pevná fibrózní stěna lymfokély (MUDr. Podhola – FÚP FNHK, HE, zvětšení 100x)*

Lymfokéla po transplantaci ledviny obsahuje čirou nažloutlou tekutinu, která má biochemické složení obdobné, jako má krevní plasma. Významný rozdíl je v nižším obsahu kalcia a nízké hladině proteinů a jejich frakcí oproti krevnímu séru. Koncentrace celkové bílkoviny se pohybuje na hladině 8-13 g/l. (11, 130, 155). Při nátěru lymfy s hodnocením krevních elementů, nalézáme téměř výhradně periferní zralé lymfocyty. Přítomnost polymorfonukleárních leukocytů, je známkou infekce. Přítomnost erytrocytů je hodnocena jako artefakt při diagnostické punkci. Lymfokéla (lymfocysta) má svůj původ v porušených lymfatických cévách. Můžeme se s ní setkat u všech operací na lymfatickém systému, jako jsou lymfadenektomie pro různé typy malignit. S lymfokélou se setkávají chirurgové, urologové i gynekologové a v neposlední řadě transplantční chirurgové. První literární zmínky o lymfokéle, jako samostatné nosologické jednotce komplikující gynekologické operace pro malignitu, jsou z roku 1950 (17, 69, 101). Byla publikována řada prací popisující různé techniky chirurgického i nechirurgického řešení (36, 39, 42, 49, 96, 113, 151). Postupně zájem o problematiku lymfokély opadl jako o „vyřešený problém“. Lymfokéla se opět dostala do středu zájmu v souvislosti s rozvojem transplantační chirurgie. Právě transplantace ledvin jsou v současnosti typem operací, kde se s lymfokélou setkáváme nejčastěji. Navíc lymfokéla se stala chirurgickou komplikací, která se v případě transplantace ledviny může stát velmi závažným problémem. První literární zmínka o lymfokéle po transplantaci ledviny je z roku 1969 (56).

### **1.3. Incidence lymfokély**

Incidence výskytu lymfokély po transplantaci ledviny má v publikované literatuře velmi široké rozpětí. Je to dáno hned několika faktory. Zřejmě nejzásadnější je nejednotnost definice lymfokély jako takové. V Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN) neexistuje diagnóza „Lymfokéla“. Tato diagnóza je tedy opisována, jako poruchy lymfatického systému a podobně. Stejně tak i v literatuře mezi jednotlivými autory není jednota. Někteří lymfokélu deklarují, jako kolekci serózní tekutiny bez bližší laboratorní specifikace. Někteří autoři deklarují lymfokélu jako přítomnost opouzdřené kolekce lymfy bez ohledu na velikost či klinickou symptomatologii, další pak lymfokélou nazývají jen přítomnost klinicky signifikantní lymfokély. V řadě případů jsou patrné i tendence ke zkreslování dat při prezentaci výsledků profylaktických opatření či výsledků léčby. Nejčastěji publikovaná incidence výskytu lymfokél je v rozmezí 12-21% (5, 10, 19, 21, 62, 71, 72, 73, 75, 78, 119,

124, 135). Vyšší výskyt je publikován méně často a je obvykle spojen s přítomností některého známého rizikového faktoru. Při imunopresivních režimech obsahujících sirolimus může incidence dosahovat až 40% (12, 21, 75, 86, 124, 154). Na druhé straně se některá publikovaná data pohybují na velmi nízkých hodnotách. Tak se můžeme v literatuře setkat s incidencí 0,6-5,5% (12, 25, 79, 124). Tyto statistické údaje se týkají obvykle symptomatických lymfokél vyžadujících léčbu bez další bližší specifikace.

Poměrně zajímavou otázkou je i doba od transplantace, po které se setkáváme s lymfokélou. Vůbec nejčastější publikovaná data uvádějí, že nejvyšší výskyt je v prvních 3 měsících po transplantaci, obvykle do 48. dne (16, 21, 142). Jsou popisovány i jednotlivé případy, kdy došlo ke spontánnímu vzniku lymfokély po 8 letech od transplantace (153). Pozdní výskyt je však obvykle spojen s traumatem, lymfoproliferativním onemocněním či dalším operačním výkonem v dutině břišní (100, 104, 108, 112, 147).

## 2. Cíle dizertační práce

Při studiu patogeneze lymfokély jsme narazili na řadu dějů, které doposud nebyly objasněny a které se zdají být klíčové pro pochopení samotného procesu vzniku lymfokély. Pochopení těchto dějů nám může pomoci dále snížit incidenci a závažnost chirurgické komplikace – lymfokély. To by pak mohlo vést k dalšímu zlepšení výsledků transplantací.

Některé z nejasných patogenetických jevů a naše snaha o jejich vysvětlení se staly hlavními tématy této práce:

1. Jaká je úloha proteinů v patogenezi potransplantační lymfokély?
2. Je možno na základě znalostí metabolismu proteinů predikovat nemocné ve vyšším riziku vzniku lymfokély po transplantaci?
3. Existuje možnost určení zdroje lymfy, která tvoří obsah potransplantační lymfokély?
4. Je možno vytvořit zvířecí model ke studiu patogeneze lymfokély?

Cílem této práce je podat odpovědi na položené otázky.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

### 3. Teoretická východiska práce

#### 3.1. Vývoj lymfokély

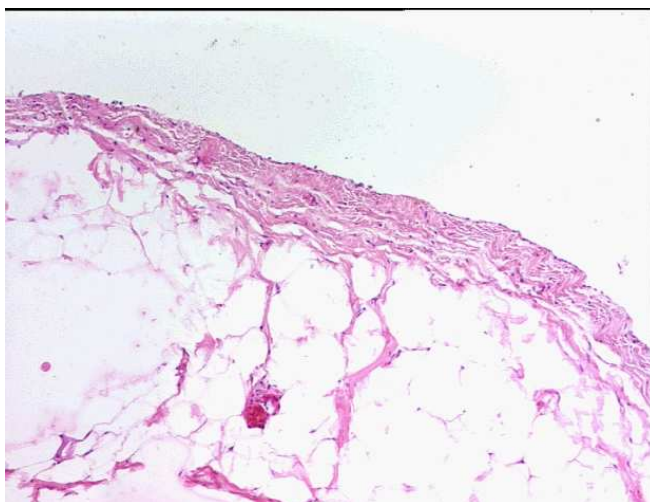
Vznik lymfokély má svou primární příčinu v porušení celistvosti lymfatických cév. V případě transplantace ledviny dochází k narušení lymfatických cév u příjemce, které doprovázejí ilické cévy krevní. K porušení jemných lymfatických cév dochází při preparaci ilických cév před vlastní cévní anastomózou. Druhým zdrojem lymfy, který je velmi často opomíjen, je zcela přerušovaný lymfatický systém transplantované ledviny. Ledvina má celkem 3 lymfatické systémy. Ve vlastním parenchymu ledviny jsou dva lymfatické systémy; jeden doprovází intraparenchymové krevní cévy a druhý kopíruje průběh kalichů a ledvinné pánvičky. Zcela samostatný lymfatický systém je v tukovém pouzdru ledviny. Všechny tyto systémy se sbíhají v ledvinném sinu. Při odběru ledviny z těla dárce a při vlastní přípravě ledviny bezprostředně před transplantací do těla příjemce dochází k narušení všech těchto systémů. Tyto lokality se po transplantaci stávají zdrojem lymfy, která uniká do okolí štěpu.

Lymfa uniká do okolního prostoru, kde za fyziologických podmínek dochází k jejímu zpětnému vstřebávání tkáněmi. Odtud se přesouvá zpět do lymfatických cév. Touto cestou se po smíšení s žilní krví cirkulace uzavírá. V případě narušení této křehké rovnováhy na jakékoli úrovni dochází k hromadění lymfy uniklé z poraněných lymfatických cév ve tkáních nebo jakémkoliv preformovaném prostoru. Proč k tomuto stavu dochází se doposud neví a ani podle literárních zdrojů nebyl tento děj důkladněji studován.

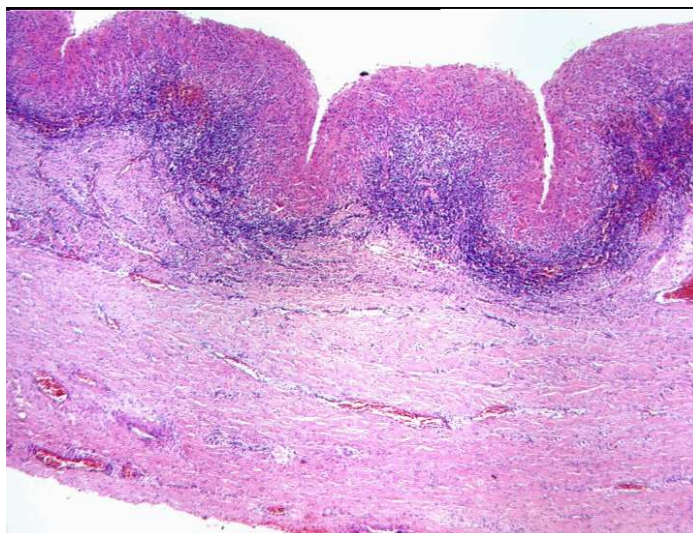
Lymfa obsahuje velké množství proteinů a jejich koncentrace je 8-13 g/l. Po úniku dochází k aktivaci hemokoagulačních systémů obsažených v lymfě a touto cestou dojde k vysrážení fibrinu na pseudopouzdrú dutiny. V průběhu reparačních mechanismů se rozvíjí aseptická zánětlivá fibroproduktivní reakce. Aktivovaný zánět vede k tvorbě nespecifické granulační tkáně, která dává základ vzniku pevné fibrózní stěny lymfokély (Obr. 3, 4).

Transplantovaná ledvina je ve většině případů umístěna extraperitoneálně v kyčelní jámě. V této poloze na transplantát naléhá nástěnné peritoneum mediálně a kraniálně. Peritoneum má za fyziologických podmínek obrovskou resorpční kapacitu a dokáže zajistit zpětné vstřebávání i poměrně velkých objemů tekutin. Resorpční mechanismy, které se na membráně peritonea uplatňují, jsou většinou na bázi hydrostatických a osmotických dějů. Uplatňují se však i aktivní děje na membránách buněk kubického epitelu. Pokud dojde v případě vznikající lymfokély k fibrotizaci přilehlého peritonea, potom je zcela znemožněna reabsorbce přítomných tekutin včetně uniklé lymfy.

Lymfokéla se chová, jako expanzivní proces, který působí na okolí přímým tlakem. Může tak dojít ke kompresi močovodu, ale i cévní stopky transplantované ledviny. K poškození z útlaku může dojít i na tkáních a orgánech příjemce. Tak může dojít k narušení funkce nativních močovodů, močového měchýře, ale například i částí zažívacího traktu.



*Obr. 3 Mikroskopický pohled na fyziologické nástěnné peritoneum, tvořené jednořadým kubickým epitelem, řídkým kolagenním vazivem a tukovou tkání. (MUDr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšení 200x )*



*Obr. 4 Mikroskopický pohled na stěnu lymfokély, která je tvořena fibrózním vazivem s chronickým zánětlivým infiltrátem a depozity fibrinu (MUDr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšení 150x )*

Fibroproduktivní zánět se může šířit do okolních struktur, a tak se stává dalším mechanismem, kterým se může lymfokéla klinicky manifestovat. Fibrózní změny v retroperitoneu mohou vést k poškození důležitých anatomických struktur transplantované ledviny i orgánů příjemce. Může dojít k tlaku nebo tahu vyžrávající fibrózní tkáň a tím k narušení struktury či funkce dalších orgánů. Tímto způsobem se mohou významně projevat i malé, neexpanzivně se chovající lymfokély, u kterých je působení přímým tlakem nereálné. Z tohoto pohledu je třeba považovat i drobné lymfokély za potenciálně nebezpečné.

### **3.2. Symptomatologie lymfokély a její komplikace**

Lymfokéla se u nemocného po transplantaci ledviny může projevit velmi rozmanitým způsobem. Je to dáno její velikostí, lokalizací a vztahem k orgánům nemocného, které ovlivňuje. Většinou se jedná o příznaky důsledků přímého mechanického útlaku. Nepřímo se lymfokéla může projevit buď příznaky difúzního tlaku na ledvinový parenchym nebo následky fibrotizace tkání. Velmi často je samotná lymfokéla zcela asymptomatická a jedinými příznaky jsou až její komplikace.

Většina potransplantačních lymfokél je asymptomatická. Nemocný je pouze jejím nositelem, ta ale žádným způsobem neovlivňuje jeho zdravotní stav nebo kvalitu života. Jen cca 20% lymfokél se klinicky manifestuje, a proto vyžaduje terapii (76, 121).

Přítomnost lymfokély se může manifestovat jako vyklenutí v podbříšku nebo jako hmatná rezistence, která je lokalizována v blízkosti transplantované ledviny (Obr. 5). V této formě může dosahovat značných rozměrů, aniž by výraznějším způsobem ovlivňovala celkový zdravotní stav nemocného. U ženy může být zaměněna za mucinózní cystadenom, pro který může být indikována k laparotomii (68). Poměrně častým popisovaným příznakem je jednostranný lymfedém dolní končetiny, který je dán obstrukcí lymfatických cév (43). Nežádka je pozorován lymfedém skróta u mužů nebo labia u žen.

Některí nemocní, u kterých se lymfokéla objevila, udávají pocit tlaku v podbříšku. Ten je dán expanzivním chováním lymfokély v omezeném prostoru pánevního retroperitonea (43). Zvýšený tlak v břiše se může přenášet na části zažívacího traktu. To vede ke vzniku iritačních či obstrukčních příznaků. Irritační příznaky se mohou manifestovat jako časté nucení na stolicí.





*Obr. 5 Vyklenutí v podbřišku způsobené objemnou lymfokélou (foto autor)*

Na druhé straně obstrukční příznaky se mohou prezentovat jako subileózní až ileozní stavy. V extrémním případě se lymfokéla projeví, jako akutní břicho vyžadující akutní chirurgické řešení (55). Vysoký tlak v dutině břišní v důsledku přítomnosti lymfokély může vést u predisponovaných nemocných až ke vzniku hernie (52).

Stejným způsobem může lymfokéla působit na horní i dolní močové cesty. Iritační příznaky, jako jsou polakisurie, nykturie nebo dokonce močová inkontinence jsou důsledkem zevního útlaku močového měchýře, který má tímto výrazně omezenou funkční kapacitu. V konečném důsledku dochází ke zvýšení intravezikálního tlaku. Tím výrazně narůstá riziko vezikoureterálního refluxu (VUR), který může být zodpovědný za ascendentní infekci transplantované ledviny (TL) a výraznému zkrácení její životnosti (34, 121). Na druhé straně útlak močovodů může vést k hydronefróze nativních ledvin či ledviny transplantované. Tím dochází k enormnímu nárůstu rizika rozvoje obstrukční nefropatie TL, která též významně zkracuje přežívání štěpu (11, 43, 51, 71, 96, 100, 104, 147). Hydronefróza nativních ledvin je rizikem pro ascendentní infekci a bývá provázena tlakovou bolestí v bederní krajině. Jsou popisovány i případy, kdy lymfokéla způsobuje subvezikální obstrukci s nemožností spontánního vymočení (62). I v těchto případech je významně ohrožena funkčnost a vitalita transplantované ledviny.

Přímým difúzním tlakem na parenchym ledviny nebo nepřímou kompresí ledviny perirenální fibrózou může dojít k rozvoji kompartment syndromu ledviny. Stejným mechanismem může dojít i k obstrukci renální arterie. Tento stav je spojen s aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému v důsledku hypoperfuze transplantované ledviny.

Klinickým důsledkem může být pokles funkce TL a charakteristicky nově vzniklá hypertenze, která obvykle špatně reaguje na standardní antihypertenzivní léčbu. Laboratorně lze detekovat vzestup plazmatické reninové aktivity (161).

Na zevní útlak je mnohem více citlivý žilní systém. Často jsou popisovány trombózy renální žíly štěpu v důsledku útlaku lymfokélou. Tento stav nezvratně vede k selhání štěpu s nutností jeho odstranění (77). Vzhledem k umístění štěpu může tlak lymfokély vést ke kompresi ilických žil nebo dokonce i k útlaku dolní duté žíly. Tento stav se může projevovat jednostranným nebo oboustranným otokem dolních končetin. V závažnějších případech pak dochází k trombóze těchto žil. V takovém případě je přímo ohrožen život nemocného. Jsou popisovány fatální plicní embolie zapříčiněné přítomností lymfokély u nemocného po transplantaci ledviny spojené s masivní trombózou komprimované žíly (28, 35, 77, 134).

Lymfokéla jako objemný cystický útvar lokalizovaný v bezprostřední blízkosti štěpu výrazně zvyšuje riziko poranění TL nebo okolních struktur. Při tupém nárazu na břicho, kde je lymfokéla může dojít k roztržení štěpu nebo jeho odtržení od cévní stopky. To jsou velmi závažné stavy, které bezprostředně ohrožují život nemocného exsangvinací (104). Lymfokéla též zvyšuje riziko dekapsulace po malém tupém nárazu do podbříšku, která může být následována vznikem subkapsulárního či perirenálního hematomu (104, 106). Tupý náraz na lymfokélu může vést k ruptuře peritonea a pseudokapsuly lymfokély a náhlému vyprázdnění obsahu do dutiny peritoneální. To může probíhat pod obrazem náhlé příhody břišní (NPB), při větším objemu tekutiny může dojít k šokovému stavu (52). Pokud je obsah lymfokély infikovaný, pak může být spontánní ruptura a vyprázdnění obsahu do dutiny peritoneální provázeno peritonitidou a septickým šokem.

Obecně lze říci, že pokud se u nemocného po transplantaci ledviny objeví vyklenutí v oblasti štěpu, jednostranný nebo oboustranný otok dolních končetin, bolesti v bedrech u nemocných, kterým byly ponechány nativní ledviny, nebo pokud dojde ke zhoršení funkce TL bez jiné zjevné příčiny, vždy je třeba důkladné vyšetření s cílem potvrdit nebo vyvrátit přítomnost lymfokély jako příčinu stavu. Vždy je třeba mít na mysli možnost, že lymfokéla může mít klinický obraz i na jiných orgánech. V případě nálezu symptomatické lymfokély je nutno zahájit razantní léčbu. Současně je třeba pátrat i po stavech, které mohou lymfokélu imitovat nebo u kterých je lymfokéla možným symptomem.

### **3.3. Diagnostika**

Diagnostika lymfokély u nemocného po transplantaci má za úkol nejen potvrdit či vyvrátit podezření na její přítomnost, ale též přesně určit rozsah nálezu a topografické vztahy k okolním orgánům. Jen na základě řádně provedené diagnostiky můžeme zodpovědně odhadnout rizika spojená s její přítomností, prognózu a zejména stanovit adekvátní terapeutický postup, který zaručuje optimální výsledky léčby a zachování funkce transplantované ledviny.

V diagnostickém procesu pátráme po přímých známkách přítomnosti lymfokély nebo častěji po komplikacích spojených s její přítomností. Komplexní vyšetření zahrnuje anamnézu a fyzikální vyšetření. Dále následují zobrazovací vyšetření. Lymfokéla je nejčastěji diagnostikována v rámci pravidelných dispenzárních kontrol nebo při cíleném vyšetření. To je nutno provést vždy při výskytu subjektivních či objektivních obtíží nemocného a nebo při dysfunkci štěpu.

#### **3.3.1. Anamnéza a fyzikální vyšetření**

Vždy cíleně pátráme při obtížích, které by mohly souviset s lymfokélou. V kapitole o symptomatologii a komplikacích je vysvětleno, že přítomnost lymfokély může vyvolávat obtíže, které se týkají i orgánů a orgánových systémů přímo nesouvisejících s močovými cestami. Škála symptomů tedy může být velmi široká. Cíleně pátráme po příznacích, které mohou být pro lymfokélu charakteristické: pokles diurézy, mikční problémy, tlak v místě štěpu, parestézie v dolní končetině, bolestivý tlak v místě štěpu. Někdy pacient sám přichází pro nález vyklenutí v oblasti štěpu, které se postupně zvětšuje. Při fyzikálním vyšetření můžeme pozorovat vyklenutí v místě štěpu, které jím není podmíněno. Tento příznak však bývá přítomen jen u objemných lymfokél. Častěji můžeme pozorovat jednostranný lymfedém dolní končetiny na straně štěpu. U nemocných s lymfokélou můžeme také nalézt asymetrický otok skróta či labia

#### **3.3.2. Ultrazvuk**

Ultrazvukové vyšetření včetně dopplerovského měření průtoku hilovými cévami

i průtoku krve parenchymem patří k zobrazovacímu vyšetření první volby (15, 29, 43, 107, 121). Jde o vyšetření, které je všude dostupné, jednoduché, levné a navíc pro pacienta nezatěžující (Obr. 6). Ultrazvukové vyšetření i přes svou nenáročnost na čas a jednoduchost provedení je pro diagnostiku velmi přínosné. Navíc může velmi dobře zobrazit nejčastější komplikace lymfokély – útlak cév a močových cest.



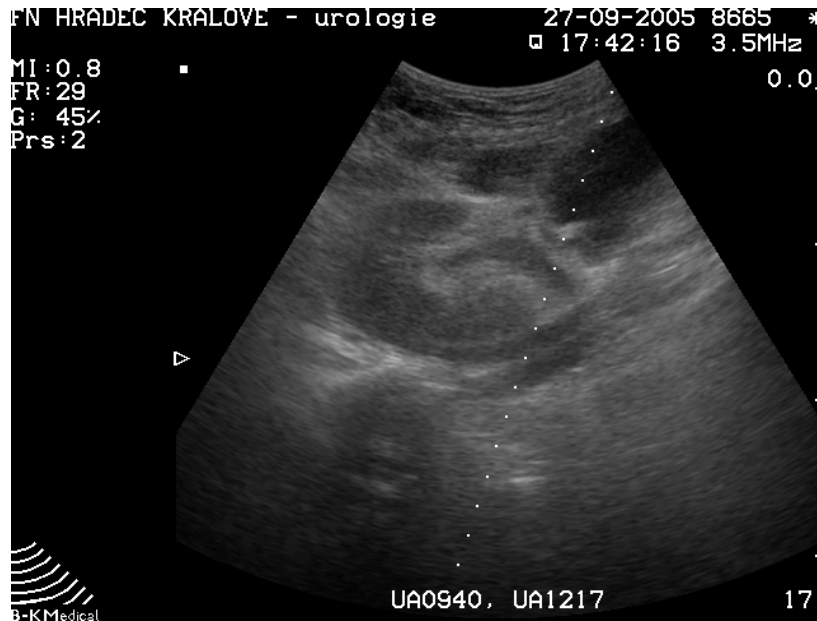
Obr. 6 Ultrazvukový nálezní tekutinové kolekce – lymfokély – při dolním pólu štěpu (foto autor)

Ultrazvukové vyšetření provádíme sondou 3,5 nebo 5 MHz. Při vyšetření se lymfokéla zobrazuje jako anechogenní tekutinová kolekce. Je obvykle lokalizována v bezprostřední blízkosti štěpu.

Pokud dochází ke kompresi močových cest, potom je charakteristickým ultrazvukovým nálezem dilatace dutého systému ledviny (kalichy, pánvička) nebo močovodu (Obr. 7). Takový nálezní je již nutno hodnotit, jako symptomatickou lymfokélu i v případě normálních laboratorních hodnot. Rizika, která z toho vyplývají jsou postupné zhoršování stavu, nebo infikování stagnující moči v ledvině a následný rozvoj obstrukční pyelonefritidy štěpu.

Při použití ultrazvukového vyšetření s dopplerovým jevem jsme schopni posoudit průtok krve ledvinnou tepnou i žílou (106, 116, 137, 144, 160). V případě komprese arterie lymfokélu či provázející fibrózou dochází ke zrychlení krevního toku. Za patologickou

hodnotu považujeme zrychlení nad 150 cm/s. V případě komprese žíly stejným mechanismem je nejvíce zaznamenatelných změn v ledvinném parenchymu.



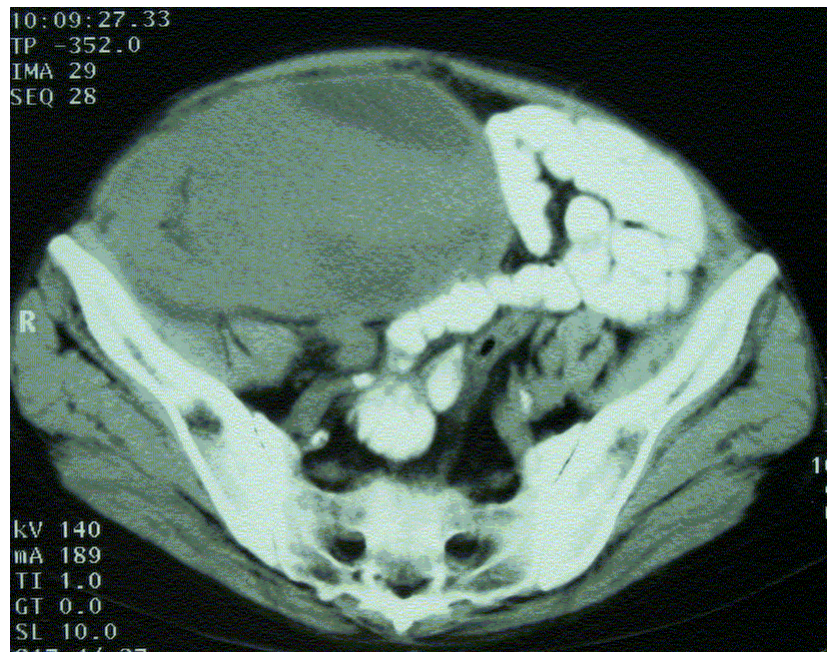
*Obr. 7 Lymfokéla v hilu ledviny s dilatací dutého systému (foto autor)*

Při významném útlaku dochází k venostáze, která může vést až k žilní trombóze. Dopplerovské vyšetření nám může pomoci mapovat krevní toky i v ledvinném parenchymu. Z poměru toků v systole a diastole se počítá index rezistence (IR). Ten odpovídá odporu cévního řečiště. Jako patologickou hodnotu považujeme IR přesahující 0,75. V případě kompartment syndromu, jehož příčinou je lymfokéla, dochází difuzně k vzestupu odporu cévního řečiště. To je doprovázeno hypoperfuzí, aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému a zejména horšením funkce TL.

Ultrazvukové vyšetření je naprosto nezbytné při perkutánních diagnostických či terapeutických výkonech na lymfokéle. Ultrazvuk nám v tomto případě zaručuje bezpečnou punkci s minimalizací rizika poranění jiných struktur. O této problematice bude pojednáno v samostatných kapitolách.

### 3.3.3. CT (počítačová tomografie) a MRI (magnetická rezonance)

Počítačová tomografie (CT) je dalším ze zobrazovacích metod, které lze využít k diagnostice lymfokély. Obvykle se využívá k objasnění topografických poměrů v pánvi při plánování operačního výkonu. V tomto případě je nutné znát velikost a tvar lymfokély a její polohu vzhledem k poloze štěpu a zejména k peritoneu (43, 71, 116). Tento vztah je obzvláště důležitý v případě plánování derivace obsahu lymfokély do peritoneální dutiny. K diagnostice lze použít nativní CT, lépe s použitím perorálně podané kontrastní látky, které je pro toto vyšetření dostačující (Obr. 8). Podání kontrastní látky intravenózně není v tomto případě indikováno. S ohledem na nefrotoxicitu rentgen kontrastních látek není jejich systémové podání doporučováno pro vysoké riziko rozvoje kontrastní nefropatie. Transplantovaná ledvina se suboptimální funkcí je velmi vnímavá pro každý inzult a případný rozvoj kontrastní nefropatie může mít pro ni fatální důsledky.



*Obr.8 CT pánve s lymfokélou, která laterálně odtlačuje transplantovanou ledviny a mediálně odtlačuje střevní kličky (RDG klinika FN HK)*

Magnetická rezonance je alternativou CT vyšetření. Zobrazovací vyšetření touto technikou je pro pacienta málo zatěžující, z hlediska vyšetření lymfokély není indikováno podání žádné kontrastní látky, je tedy i cenově dostupné. Navíc má pro zobrazení měkkých

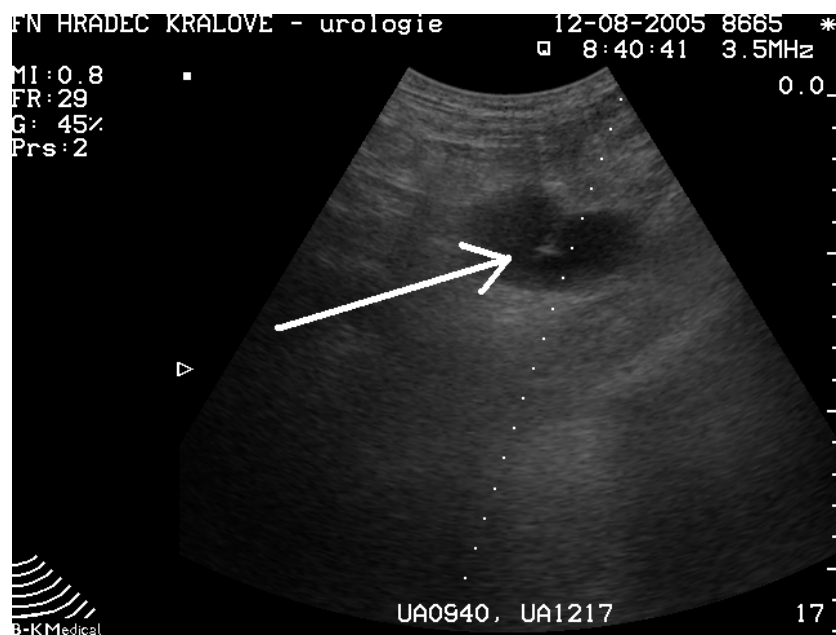
tkání a tekutinových kolekcí vysokou výpovědní hodnotu. Z tohoto pohledu bychom měli MRI vyšetření preferovat. Jistou nevýhodou tohoto vyšetření je horší dostupnost ve srovnání s vyšetřením CT.

#### **3.3.4. Perkutánní aspirace**

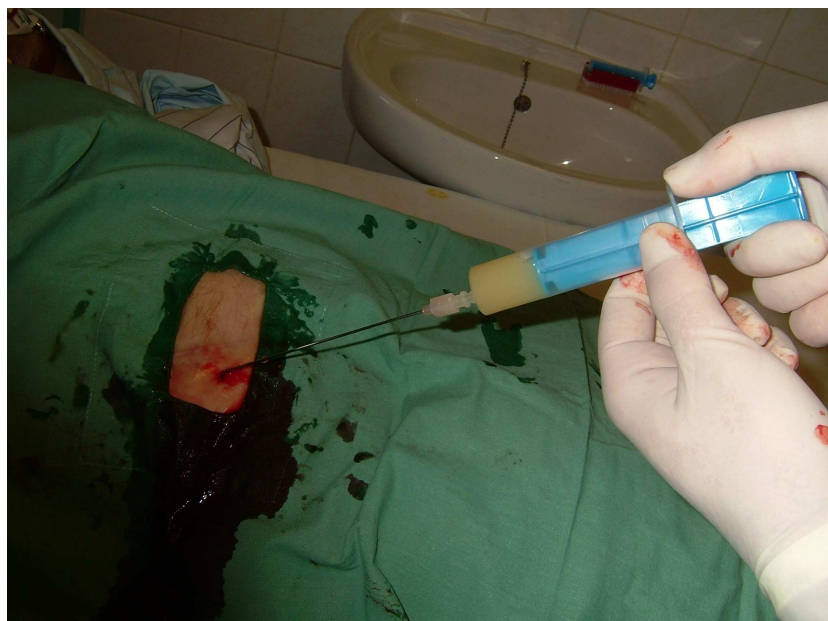
Provedená zobrazovací vyšetření nemusí objasnit obsah tekutinové kolekce. Ultrazvuk i CT jsou v řadě případů schopny odlišit hematom (organizovaný nebo kolikvovaný). V případě urinomu, ohraničené kolekce extravazátu moči, je diferenciální diagnostika obtížná. Terapeutická strategie se v případě těchto dvou modalit zásadně odlišuje, a proto je správná diagnóza nezbytná.

Nejjednodušší cestou, jak získat materiál z obsahu tekutinové kolekce je perkutánní aspirace pod ultrazvukovou kontrolou (Obr. 9). Výkon se provádí v lokální anestézii (LA). Ultrazvukem vedená punkce jehlou zajistí cílený odběr materiálu a zejména bezpečnost celého výkonu. Tenkou jehlou zavedenou do dutiny lymfokély se aspiruje její obsah, který se odesílá na biochemické, hematologické a mikrobiologické vyšetření (14, 42). Vyšetřujeme sérovou koncentraci sodíku, draslíku, vápníku, chloru, urey, kreatininu a proteinů. Biochemické složení je velmi podobné složení krevní plazmy, liší se nižší lymfatickou koncentrací vápníku a proteinů (11, 118, 119, 131, 158). Pro odlišení od depozita moči je nejzávažnější zcela odlišná koncentrace minerálů, urey a kreatininu. Z hematologických vyšetření indikujeme nátěr, který umožní počítat přítomné krevní elementy. U nekomplikované lymfokély jsou přítomny téměř výhradně zralé lymfocyty. Podíl neutrofilních granulocytů může dosahovat až 30%.

Při mikrobiologickém vyšetření pátráme po infekci obsahu lymfokély (Obr. 10). Infikovaný obsah musí být perkutánně derivován a cíleně léčen antibiotiky. V případě nutnosti drenáže lymfokély do peritoneální dutiny je sterilita obsahu zásadní podmínkou. Při nedodržení tohoto postupu může dojít k rozvoji závažné peritonitidy (35, 46, 51).



*Obr.9 Hrot jehly v lymfokéle při perkutánní aspiraci (foto autor)*



*Obr.10 Perkutánní aspirace infikovaného obsahu lymfokély (foto autor)*



### 3.3.5. Dynamická scintigrafie

Dynamická scintigrafie se v diagnostice lymfokély nepoužívá. Její hlavní význam spočívá v diagnostice jejích komplikací (33, 87). Velmi dobře ji lze využít k diagnostice poruch prokrvení ledvinného parenchymu při útlaku hilových cév nebo vlastního parenchymu ledviny. Scintigrafickým vyšetřením lze objektivizovat snížený efektivní průtok plazmy, který pak koreluje s poklesem funkce transplantované ledviny. Stejně tak lze velmi dobře diagnostikovat obstrukci vývodných močových cest transplantované ledviny. V případě prokázané obstrukce močovodu mechanickým útlakem nacházíme dobře funkční ledvinný parenchym a stagnaci moče v odvodném systému. V tomto případě je i negativní furosemidový test (nedochází ke zlepšení pasáže močovodem po podání diuretika).

Jako radiofarmakum používáme nejčastěji  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 (merkaptacetiltriglycin) nebo  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA (dimerkaptosukcinylová kyselina). Izotopové vyšetření nám může pomoci v odlišení lymfokély od urinomu v případech, kdy není možno provést aspirační vyšetření. U urinomu dochází ke kumulaci radiofarmaka v kolekci tekutiny současně s výskytem radiofarmaka v močových cestách. Toto vyšetření nám též může pomoci v diferenciální diagnostice i v případech souběžného výskytu lymfokély a urinomu.

Scintigrafie patří mezi vhodná doplňková vyšetření k posouzení závažnosti lymfokély a jejího vlivu na transplantovanou ledvinu a její funkci. Patří tedy mezi vyšetření, která nám pomohou v rozhodovacím procesu, zda aktivně léčebně zasahovat nebo zda je možno akceptovat pouhé sledování.

### 3.3.6. Lymfografie

Lymfografie je rentgenové vyšetření, při kterém je aplikována kontrastní látka do vyšetřované oblasti a sleduje se její transport lymfatickými cévami. V případě lymfokély se předpokládá možný záchyt extravazace v místě lymfokély a kumulace rentgen kontrastního média v dutině lymfokély. Toto vyšetření očekávaných výsledků nedosáhlo (15, 105, 160). Lymfografie v případě lymfokély po transplantaci ledviny je zatížena velmi vysokou falešnou negativitou. Navíc je i velmi sporné hodnocení pozitivních nálezů. Výtěžnost tohoto vyšetření je tak nízká, že byla z diagnostického algoritmu potransplantační lymfokély vyřazena.

### **3.4. Rizikové faktory vzniku lymfokély po transplantaci ledviny**

Při vývoji lymfokély se uplatňuje mnoho faktorů. Zdaleka nejde jen o prosté narušení celistvosti lymfatického systému, ze kterého uniká lymfa do okolí transplantované ledviny. Dlouhodobě je snahou nalezení těch vlivů, které se na patogenezi lymfokély aktivně podílejí a které lze včas odhalit a eliminovat.

Doposud nalezené rizikové faktory se na jedné straně týkají vlastního mechanismu poranění lymfatických cest, dále jsou to faktory, jež ovlivňují únik lymfy z již otevřených cév. Konečně jsou to faktory, které přispívají k ohraničení uniklé lymfy, jejímu opouzdření a tím k lokálnímu přerušení lymfatické cirkulace (11, 127). Tyto vlivy se týkají zejména organismu příjemce transplantované ledviny a imunobiologických a metabolických dějů v něm probíhajících. Samostatnou kapitolou je medikamentózní léčba a vliv imunosuprese.

#### **3.4.1. Obezita**

Obezita sama o sobě je v transplantologii považována za významný rizikový faktor, který zhoršuje výsledky transplantací. U obézních nemocných je po transplantaci vyšší výskyt chirurgických, metabolických, kardiovaskulárních i infekčních komplikací. Z tohoto důvodu je stanovena hranice rizikovosti Body mass indexu (BMI) na 35. Nad touto hranicí stoupá výskyt komplikací transplantace na takovou míru, že je na řadě pracovišť považována za jednu z kontraindikací transplantace.

I z hlediska vzniku lymfokély je obezita považována za vliv, který až 6x zvyšuje její výskyt ve srovnání s populací neobézních pacientů (98, 141).

#### **3.4.2. Chirurgická technika**

Chirurgická technika, použité způsoby preparace ilických cév a příprava ledviny před transplantací jsou známé faktory, jež bezpochyby sehrávají rozhodující roli. Problémem jsou možnosti jejich kvantitativního a kvalitativního hodnocení. Publikované práce se nejčastěji opírají o neparametrická data, jejichž statistické hodnocení bývá dosti problematické (11, 20, 30, 61, 65, 81, 120, 121, 142). Nicméně práce, které hodnotí precizní mikrochirurgické ligování veškerých lymfatických cév, udávají mizivé procento výskytu lymfokély, které se pohybuje v hodnotách 0,6% (26).

Retransplantace ledviny do stejného místa, kde byla provedena předchozí transplantace, též zvyšuje riziko vzniku lymfokély až trojnásobně (112, 147). V tomto případě retransplantace, stejně jako reoperace pro chirurgické či urologické komplikace, zvyšuje riziko narušení většího počtu lymfatických cév. Navíc opakované operační výkony aktivují fibrotizaci tkání, které pak nejsou schopné reabsorbce lymfy a tím podporují vznik ohraničených kolekcí.

Způsob odběru je též rozhodující pro rozsah narušení lymfatických cév. Odběr ledviny k transplantaci od žijícího dárce je velmi delikátní operací, kdy je preparace ledviny mnohem jemnější s ohledem na pečlivé ošetření veškerých přerušovaných cév krevních i lymfatických. Použití laparoskopických technik při odběru umožňuje detailní vizuální kontrolu operované oblasti. S tím je spojen 7x nižší výskyt lymfokély u transplantací od žijícího dárce (76).

Dekapsulace ledviny při odběru či následné transplantaci je možným zdrojem lymfy, která pak může dát základ vzniku potransplantační lymfokély (137). Podobně se pak může chovat i nedokonale ošetřená ledvinná cysta. I z tohoto ložiska může docházet k významné sekreci do okolí štěpu.

### **3.4.3. Polycystóza ledvin**

Polycystóza nativních ledvin je též považována za jeden z rizikových faktorů vzniku lymfokély. Výsledky některých retrospektivních studií prokazují, že v souboru nemocných s potransplantační lymfokélou jsou v 80% právě nemocní s polycystózou (93). Riziko vzniku lymfokély dokonce není ovlivněno tím, zda je polycystická ledvina přítomna nebo zda byla odstraněna. Při zvětšování polycystické ledviny v retroperitoneu dochází k útlaku a postupné dislokaci lymfatických cév a lymfatických toků. Je-li pak provedena transplantace u nemocného, kde je přítomna objemná polycystická ledvina, zvýšený odpor v lymfatických cévách vede k protrahovanému úniku lymfy do okolí štěpu. Pokud před transplantací byla provedena nefrektomie polycystické ledviny, stav lymfatického řečiště se významným způsobem neupraví. Dokonce se nově uplatní pooperační změny v dané lokalitě, a tak se riziko vzniku lymfokély nesníží (11, 30, 65, 81, 121).

#### **3.4.4. Akutní tubulární nekróza, akutní rejekce**

Akutní tubulární nekróza (ATN) a akutní celulární rejekce (ACR) jsou patologické stavy, které postihují transplantovanou ledvinu a mají významný vliv na rozvoj funkce po transplantaci. ATN je histologický nález v ledvinném parenchymu, který je klinickým projevem ischemicko-reperfuzního syndromu (111, 157). Průběh odběru orgánu, prezervace, způsob a doba jeho uchování a zejména reperfuze jsou kritické momenty, kdy v důsledku metabolických změn dochází k poškození důležitých struktur nefronu. Mezi nejcitlivější struktury patří tubulární buňky, které bývají poškozeny nejzávažněji. V případě ACR dochází k infiltraci lymfocytů do peritubulárních a perivaskulárních prostorů a následná cytotoxická aktivita imunitního systému vede k poškození struktur ledvinného parenchymu. V obou případech dochází ke zvýšení krevní perfuze štěpem při vlastním patologickém stavu a nebo v rámci reparace poškozených tkání. Tím dochází i k významnému zvýšení cirkulace lymfy. V případě narušených lymfatických cév, ale i přímou difuzí přes jejich zvýšeně permeabilní stěnu, dochází opět k úniku lymfy a případnému vzniku lymfokély. Závěry některých studií ukazují, že až 84% nemocných s lymfokélou prodělalo ACR. Podobným mechanismem dochází ke zvýšení ledvinné perfuze a vzestupu permeability cév při infekční tubulointersticiální nefritidě (TIN) štěpu. Z těchto důvodů jsou ACR, ATN a TIN považovány za faktory zvyšující riziko vzniku lymfokély. Nebyl pozorován rozdíl v charakteru lymfokél vyvolaných různými faktory (65, 84, 92).

#### **3.4.5. Imunosuprese a medikamentózní léčba**

Imunosuprese, která se po transplantaci ledviny používá k ochraně štěpu před imunologickým poškozením, má řadu vedlejších účinků. Mezi ně může patřit i vznik lymfokély. Již bylo řečeno, ACR zvyšuje riziko vzniku lymfokély. V současnosti je lékem volby podání pulzní vysokodávkované kortikoterapie metylprednisolonem. Tato léčba sama o sobě je známa, jako další rizikový faktor (65). Vysokodávkovaná kortikoterapie ovlivňuje cévní permeabilitu, zejména pak ovlivňuje schopnosti regenerací tkání.

Dobře dokladovaný přímý vliv na vývoj potransplantační lymfokély má použití imunosuprese na bázi antiproliferativních preparátů. Do této skupiny řadíme inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycine), jejímiž zástupci jsou sirolimus a deriváty kyseliny mykofenolové. Role mTOR inhibitorů v imunosupresi spočívá v zabránění klonální expanze

aktivovaných lymfocytů, čímž se brání rozvoji celulární rejekce. Obecně tedy mTOR inhibitory brání proliferaci tkání. Tím je také dán vyšší výskyt chirurgických komplikací po transplantaci, včetně zhoršené hojivosti tkání. Z hlediska vlivu na vznik lymfokély je přijímána teorie, že narušené lymfatické cévy ztrácejí schopnost regenerace a tím dochází k prodloužení úniku lymfy do okolí, které je pak spojeno s vyšším výskytem lymfokély (37, 58, 76, 77, 116, 155). Vliv různých typů mTOR inhibitorů není stejný. Sirolimus zvyšuje výskyt lymfokély až 4x. Tento efekt však nebyl pozorován při použití mykofenolát mofetylu (14). U nemocných léčených sirolimem je očekávaná incidence lymfokély po transplantaci 20-40% (23, 31, 47, 59, 77, 116, 155). Je též dobře dokumentovaný synergický vliv současného podávání sirolimu a steroidů, kdy dochází k výraznému zvýšení incidence lymfokély (75). Na druhou stranu, pokud byly vysazeny steroidy u nemocných na terapii sirolimem, došlo k poklesu incidence lymfokély na cca 30% ve srovnání se současným podáváním obou preparátů (125).

Podávání nízkomolekulárního heparinu patří mezi další uznávané rizikové vlivy pro vznik lymfokély. I lymfa obsahuje hemokoagulační faktory, které se uplatňují při zástavě úniku lymfy z lymfatických cév. V lymfě nejsou přítomny trombocyty, proto koagulační peptidy a proteiny jsou jedinými prostředky zástavy úniku lymfy z poraněné lymfatické cévy. Podání nízkomolekulárního heparinu může významně prodloužit lymforeu a tím opět přispět k vyššímu výskytu lymfokély po transplantaci ledviny (86).

### **3.5. Terapie**

Cílem terapie lymfokély je snížit její objem a tím tlak na okolní struktury a současně provést opatření, která by měla minimalizovat riziko recidivy nebo v optimálním případě toto riziko zcela eliminovat. Jen tak jsme schopni zajistit dobrou funkci transplantované ledviny. Správně léčená lymfokéla, včetně chirurgických výkonů, nemá z dlouhodobého pohledu žádný negativní vliv na funkci (142).

Na druhou stranu jen cca 15-20% lymfokél je symptomatických a vyžadují terapii (76, 121). V těchto případech je razantní terapie zcela na místě, neboť taková léčba má možnost zachovat funkční transplantovanou ledvinu.

Řešení lymfokély, jako chirurgické komplikace transplantace, má v současnosti poměrně široké spektrum dobře propracovaných technik. Volba optimálního přístupu je závislá na velikosti, lokalizaci a symptomatologii přítomné lymfokély.

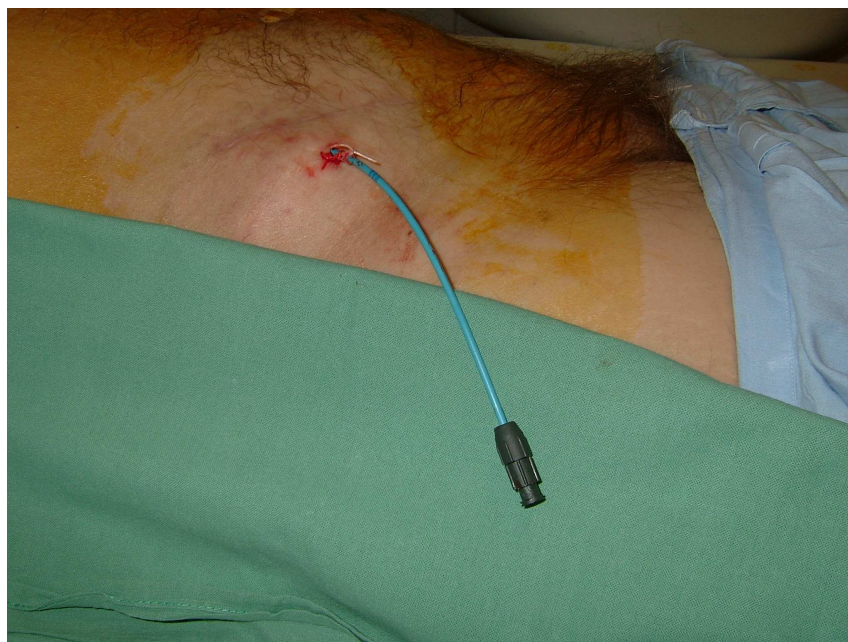
#### **3.5.1. Prostá aspirace**

Prostá perkutánní aspirace tenkou jehlou, která je zavedena do dutiny lymfokély pod ultrazvukovou kontrolou by měla být prvním krokem. Jedná se důležitý diagnostický krok, protože tímto způsobem jsme schopni získat k vyšetření obsah lymfokély. U malých nekomplikovaných stabilizovaných lymfokél je často možno tímto způsobem aspirovat většinu obsahu. V takovém případě může být i prostá aspirace výkonem terapeutickým (110, 118, 143). Bohužel recidiva lymfokély po perkutánní aspiraci může dosahovat až 90 %. Prostá aspirace je tedy vyhrazena pro diagnostické účely a v případě terapie ji lze doporučit jen jako odlehčující výkon při akutním ohrožení štěpu s výhledem definitivního řešení jiným způsobem.

#### **3.5.2. Perkutánní drenáž**

Perkutánní zavedení drénu, který je možno ponechat i několik týdnů je velmi konzervativní a minimálně zatěžující možnost léčby lymfokély (17, 43, 66, 131, 143, 159). Pod ultrazvukovou kontrolou je zavedena tenká jehla do lymfokély a po dilataci kanálu je zaveden perkutánní drén.

Principem této drenáže je detenze lymfokély, eliminace tlaku lymfokély na štěp a jeho struktury. Ze zkušeností vyplývá, že prostá drenáž může být dostatečným výkonem z hlediska léčby. V cca 20% případů dojde ke spontánnímu zastavení toku lymfy a uzavření dutiny lymfokély a jejímu zajizvení (35, 89, 131, 144). Tento výkon je prováděn v lokální anestézii, je tedy pro nemocného minimálně zatěžující (Obr. 11).



*Obr. 11 Perkutánní drén v lymfokéle v pravém podbřišku (foto autor)*

Perkutánní drenáž lymfokély může být použita jako samostatný léčebný úkon, většinou je však použita, jako východisko pro další postupy. Perkutánní drén je velmi vhodný ke sklerotizaci lymfokély, neboť umožňuje opakovanou aplikaci sklerotizační látky. V případě následné chirurgické léčby má perkutánní drén nezastupitelnou roli v peroperační vizualizaci lymfokély pomocí aplikace metylénové modři drénem (29).

V případě aspiračního nálezu infikovaného obsahu lymfokély je založení perkutánního drénu a současné podání antibiotik naprosto nezbytným opatřením. Další chirurgický výkon nesmí být proveden, dokud není infekce sanována (35, 46, 51).

Prostá perkutánní drenáž má též řadu nevýhod. Jednou z hlavních nevýhod je dyskomfort nemocného, který má zavedný perkutánní drén. Vyžaduje také velmi dobrou spolupráci nemocného ve zvýšené péči o drén a jeho okolí. Nízká compliance nemocného může být relativní kontraindikací tohoto způsobu léčby. Mnohem závažnější je vysoké riziko

sekundární infekce obsahu lymfokély při dlouhodobé perkutánní drenáži (44). V takovém případě je nutná razantní antibiotická terapie a zajištění dokonalé drenáže obsahu. Dlouhodobá perkutánní drenáž lymfokély je též spojena s nezanedbatelnými ztrátami proteinů, které v závislosti na objemech mohou dosahovat i gramových hodnot denně (12, 44, 131, 160). To v konečném důsledku zhoršit celkový zdravotní stav nemocného, který se tak snadno dostane do hypoproteinémie a katabolického stavu.

### 3.5.3. Sklerotizace

Nevýhody dlouhodobého zavedení perkutánního drénu vedly ke snahám o rychlejší vyřešení problému a zkrácení doby drenáže. Principem sklerotizační terapie je vyvolání sterilního zánětu uvnitř lymfokély, který zastaví další sekreci lymfy a vyvolá adheze stěn, jež definitivně lymfokélu obliterují. Některé používané prostředky přímo ovlivňují aktivitu tkáňových kolagenáz, a tím aktivně a zejména cíleně působí v léčbě lymfokély (83). K vyvolání sterilního zánětu byla vyzkoušena řada chemických i fyzikálních činitelů s rozličnými výsledky. Cestou aplikace sklerotizačního agens je perkutánní přístup. Postup je shodný s perkutánní aspirací, ale po aspiraci a evakuaci obsahu lymfy je zpět do dutiny aplikována sklerotizační látka. Některé preparáty se podávají jednorázově, pak je možné jejich podání přímo jehlou, kterou byla lymfokéla evakuována. Některé preparáty je nutno podávat opakovaně. Zde je pak s výhodou zavedení perkutánního drénu, který jednak umožňuje kontinuálně evakuovat lymfu z nitra lymfokély, ale i opakovanou sklerotizaci. Pro indikaci skleroterapie lymfokély je též důležitá její velikost. Objem lymfokély větší, než 500ml je pro sklerotizaci kontraindikací a v takovém případě je plně indikováno primární chirurgické řešení (71).

Nejčastěji používaným sklerotizačním prostředkem je povidone-iodine v koncentraci 10% (17, 40, 90, 91, 100, 117, 151). Nespornou výhodou použití povidone-iodinu je jeho cenová dostupnost a možnosti opakovaného použití. Přestože při sklerotizaci lymfokély nedochází k systémovému působení, je použití tohoto preparátu kontraindikováno u všech forem alergie na jodové přípravky. Hodnocení efektivity sklerotizace povidone-iodinem je velmi diskutabilní. Publikované výsledky se pohybují v extrémních hodnotách 0-100% (45, 90, 91, 117).

Dalším často používaným sklerotizačním prostředkem je 95% etanol (34, 43, 128, 150). I tento preparát je finančně dostupný. Efektivita této léčby je poměrně vysoká.



Publikovaná data udávají četnost recidiv lymfokély po sklerotizaci absolutním alkoholem až ve 45% (74). V případě rekurence je doporučováno použití fibrinových lepidel. Na druhou stranu použití 95% etanolu je zatíženo nejzávažnějšími komplikacemi. Byly publikovány jednotlivé případy, kdy instilace 95% etanolu vedla k poškození cévního zásobení s akutní trombózou žíly i tepny nebo močovodu. Tyto případy vždy vedly ke ztrátě štěpu (43, 51).

Mezi nejúčinnější prostředky používané ke sklerotizaci lymfokély patří doxycyklin a fibrinová lepidla. Oba preparáty se podávají jednorázově. Doxycyklin se aplikuje v dávce 200 mg (18, 32, 43, 83). Kromě sterilní zánětlivé reakce doxycyklin přímo ovlivňuje tkáňovou koleganázu. Tím je vysvětlována vysoká efektivita této léčby dosahující 90-93% (43, 132).

Fibrinová tkáňová lepidla patří k nejmodernějším prostředkům, které lze využít k účinné sklerotizaci lymfokély. Podávají se jednorázově, lze je použít v případě recidivy lymfokély po předchozí sklerotizaci a jejich použití je ze všech používaných metod nejbezpečnější. Účinnost sklerotizace lymfokély fibrinovými lepidly dosahuje 72-90% (36, 54, 71). Velkou nevýhodou použití fibrinových lepidel v konzervativní léčbě potransplantační lymfokély je jejich vysoká cena.

V historii transplantací a snahy o sklerotizaci komplikujících lymfokél byla použita široká škála preparátů. Většina z nich pro nízkou efektivitu nebo vysoká rizika spojená s jejich užitím upadla v zapomnění. Nicméně i v současné literatuře lze najít návrat k některým starším způsobům, jakým je například lokální podání talku (44), rentgen kontrastní látky amidotrizoátu (20), kyseliny octové (3) a dalších preparátů. Nelze předpokládat jejich využití v širším měřítku.

Skleroterapie lymfokély je nejagresivnějším, ještě nechirurgickým léčebným přístupem potransplantační lymfokély. Nevýhodou skleroterapie je mnohdy nízká efektivita a v některých případech i vysoká cena. Rovněž nelze očekávat přínos sklerotizace u lymfokél s velkým objemem. I přes nejistý výsledek takové léčby zůstává sklerotizace lymfokély stále dost atraktivní přístup pro svou nenáročnost na provedení a relativně vysokou bezpečnost. V léčebných algoritmech zůstává doporučená, jako metoda první volby u malých lymfokél. Velké lymfokély, jejichž obsah převyšuje 500ml, jsou pro sklerotizaci kontraindikovány (71). Předchozí neúspěšná sklerotizace obvykle vede ke strukturálním změnám uvnitř lymfokély, často dochází k tvorbě sept. Tyto změny pak mohou negativním způsobem ovlivnit možnosti následné radikální chirurgické léčby. Je tedy nutno vždy zvážit, zda přistoupit ke sklerotizaci nebo primárně provést operační výkon.

### 3.5.4. Laparoskopická drenáž

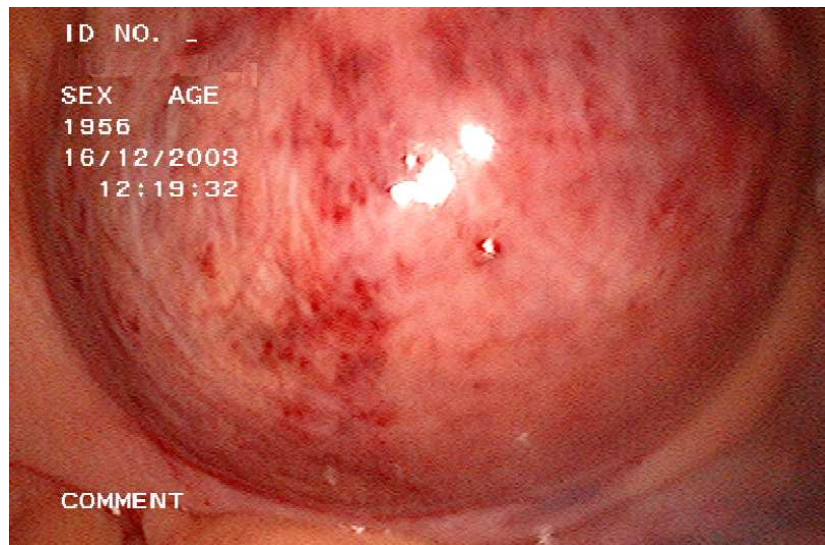
Laparoskopické řešení lymfokély po transplantaci ledviny je považováno za optimální metodu. Principiálně jde o drenáž obsahu lymfokély do peritoneální dutiny. Tím dochází k obnově možnosti přirozené cirkulace lymfy, která je přerušena uzavřením tekutiny ve fibrózním pouzdru. Při operaci se resekuje fibrózně změněné nástěnné peritoneum, které se postupně vyvinulo v pouzdro lymfokély. Laparoskopická operace je v současné době nejčastěji používaným způsobem chirurgické léčby (8, 24, 38, 43, 50, 123).

Před vlastní operací je nutno získat dokonalé topografické znalosti daného regionu. Při operaci musíme znát lokalizaci hilových cév a průběh močovodu. K tomu nám může pomoci předoperačně provedené vyšetření CT nebo MR. Při vlastní operaci nám může zjednodušit orientaci v prostoru diafanoskopie provedená přes břišní stěnu a nebo přímo přes kapsulu lymfokély (136). Zcela precizní znalosti o lokalizaci cév a močovodu při operaci nám poskytne peroperační ultrazvuk pomocí laparo-sondy. Tímto způsobem je téměř eliminováno riziko poranění těchto struktur (99). K lepší orientaci nám též může pomoci předoperačně zavedený perkutánní drén, který umožní peroperačně instilaci metylénové modři do dutiny lymfokély, a tím lepší možnost odlišení stěny od stěny ledviny (96, 134, 154).

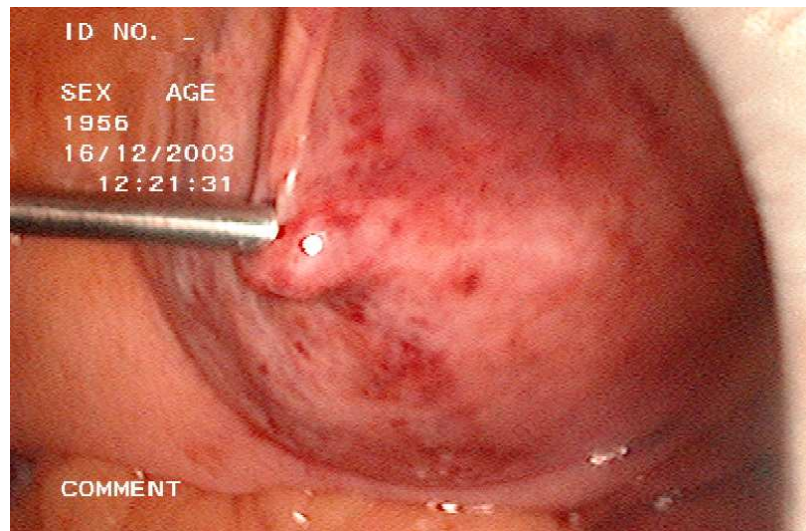
Laparoskopická fenestrace lymfokély patří mezi radikální chirurgické metody léčby lymfokély, ale z hlediska zátěže pro nemocného patří mezi výkony minimálně invazivní. K vlastní operaci jsou potřeba jen 3 porty; 1x10mm pro optiku a 2x 5mm porty pro pracovní nástroje. Umístění portů musí zajistit dokonalý přehled v oblasti štěpu a přilehlé lymfokély. V zásadě se doporučuje zavedení videoportu pod pupkem ve střední linii, pracovní porty pak v podbřišku kontralaterálně od lymfokély. Jejich definitivní rozložení je však zcela individuální dle zvyklostí operátora.

Při vlastní operaci musíme lokalizovat stěnu lymfokély, je možné provedení probatorní aspirace a pak široce otevřeme stěnu lymfokély směrem do peritoneální dutiny její resekcí (Obr. 12, 13, 14).

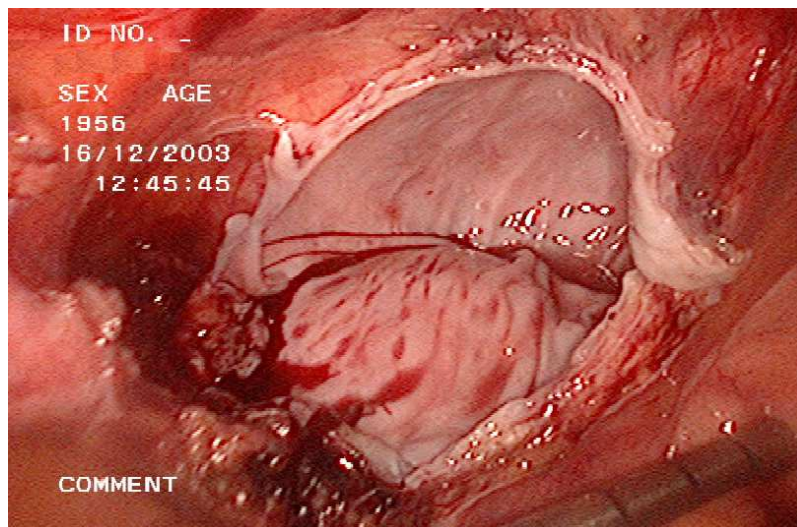
Laparoskopické ošetření lymfokély je v současnosti „zlatým standardem“ chirurgické léčby lymfokély (7, 63, 70, 86, 96, 99, 144). I s ohledem na fakt, že operujeme pacienta po transplantaci ledviny se všemi možnými negativními důsledky, je laparoskopická operace relativně málo riziková a málo zatěžující.



*Obr.12 Laparoskopický pohled na lymfokélu vyklenující se do peritoneální dutiny (foto autor)*



*Obr. 13 Peroperační laparoskopická aspirace obsahu lymfokély (foto autor)*



*Obr. 14 Laparoskopický pohled na fenestrovanou lymfokélu (foto autor)*

Vzhledem k tomu, že obsah lymfokély je evakuován do peritoneální dutiny, musíme před operací vyloučit případnou infekci obsahu. Proto je nutné i mikrobiologické vyšetření před operací. Pokud je infekce přítomna, je fenestrace kontraindikována. V takovém případě je nutná nejprve perkutánní drenáž a antibiotická terapie a teprve po sanaci infekce je možno operaci provést (132).

Laparoskopické operace mají i svá omezení. I zde platí obecné kontraindikace laparoskopického přístupu. Nitrobršišní infekce, předchozí rozsáhlé břišní operace, srůsty a pod. Dalším důležitým faktorem, který rozhoduje o tom, zda použít nebo nepoužít laparoskopii k řešení lymfokély je její lokalizace vzhledem k ledvině. Laparoskopický přístup nám umožňuje velmi dobrý přístup ke kaudální, mediální, ventrální a kraniální části štěpu. Pokud je lymfokéla lokalizována v těchto oblastech je laparoskopicky dobře dostupná a lze jí touto cestou řešit. Pokud je však lymfokéla umístěna laterálně od štěpu, tak je při laparoskopickém přístupu nedosažitelná nebo dosažitelná s neúměrně vysokým rizikem poranění štěpu. V takovém případě jsme nuceni indikovat otevřenou operaci (67, 87).

Zcela specifickou kontraindikací intraperitoneální drenáže lymfokély je portální hypertenze s ascitem. U nemocných, u kterých je přítomná portální hypertenze na podkladě jaterní cirhózy nebo u nemocných s polycystický postiženým jaterním parenchymem, tento způsob derivace lymfy není možný. V tomto případě je cirkulace narušena a pokus o derivaci

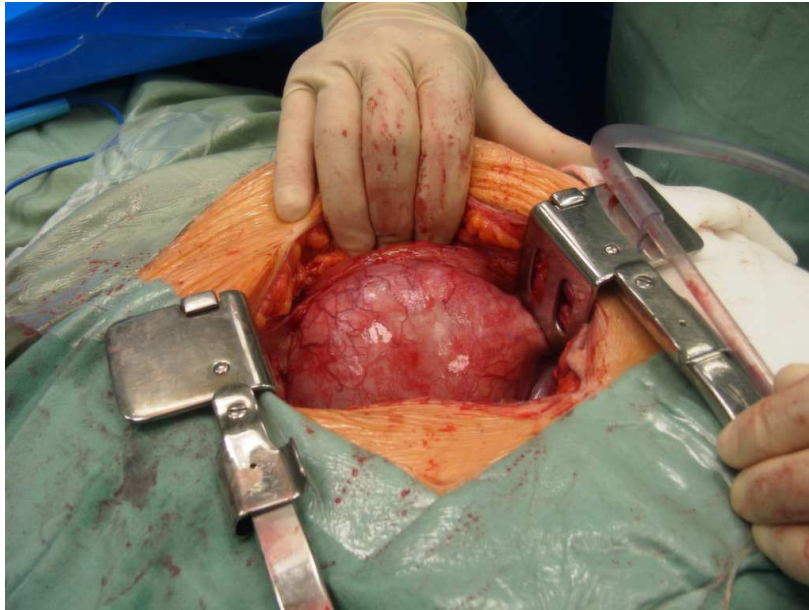
lymfokély do peritonea může vést k destabilizaci stávající rovnováhy, která povede k progresi ascitu (21, 46, 143).

### **3.5.5. Otevřená operace**

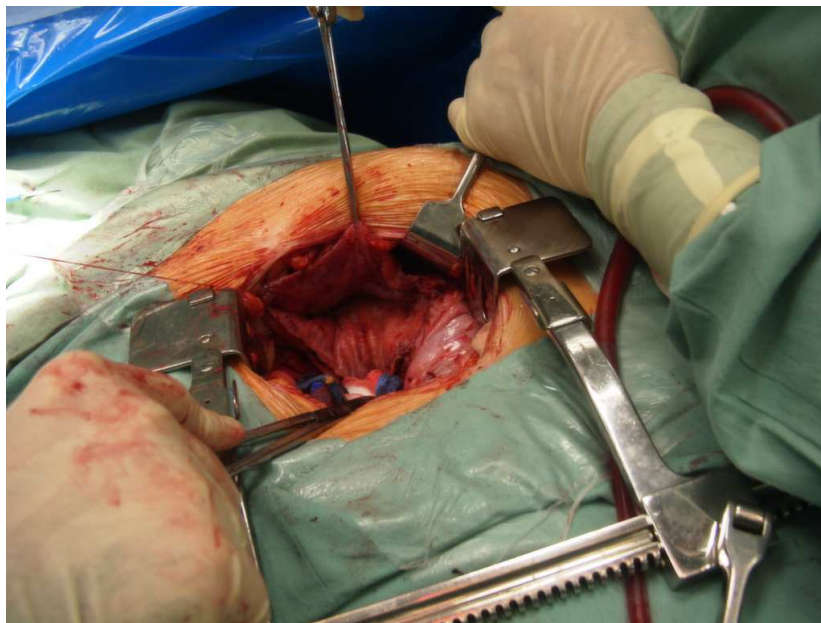
Jak již bylo řečeno, laparoskopická drenáž patří ke „zlatému standardu“ léčby lymfokély. Přesto existuje řada indikací k fenestraci otevřenou operací (34, 35, 39, 42, 50, 110, 120). Nejčastější indikací k otevřené drenáži je kontraindikace laparoskopie. Zejména u nemocných s anomálními močovými cestami, u kterých byla provedena před transplantací jejich rekonstrukce. Stejně tak jsou indikací resekční výkony na zažívacím traktu. V těchto případech jsou v peritoneální dutině přítomny rozsáhlé změny a lze očekávat i četné srůsty, které mohou být rizikové již pro založení kapnoperitonea. Navíc laparoskopie v takto nepřehledném terénu je vždy spojena s neúměrně vysokým nárůstem poranění cévního zásobení střeva či transplantované ledviny. Další jasnou indikací je lokalizace lymfokély. Pokud je uložena laterálně či dorzálně od štěpu, je laparoskopický přístup kontraindikován (67, 85). Indikací k otevřené drenáži je i recidiva lymfokély po předchozí laparoskopické operaci.

Operační přístup při otevřené operaci lymfokély je doporučován transperitoneálně. Přistupujeme buď z dolní střední laparotomie nebo původním řezem, kterým byla provedena transplantace. Palpačně nebo vizuálně lokalizujeme lymfokélu a provedeme fenestraci do peritonea (Obr. 15, 16). Vždy musíme kontrolovat lokalizaci štěpu, jeho cév a močovodu. Otevřená operační drenáž lymfokély do peritoneální dutiny je zatížena menším rizikem poranění těchto struktur (34).

Nejčastější příčinou recidivy lymfokély po operační léčbě je technicky špatně provedená předchozí operace. V takovém případě je vytvořené spojení dutiny lymfokély s peritoneální dutinou příliš úzké. To neumožňuje adekvátní evakuaci obsahu a navíc je vysoké riziko opětného uzavření tohoto spojení. Pokud se proto provádí operační drenáž recidivující lymfokély otevřenou cestou, je nutné vytvoření široké komunikace a navíc je vhodné provedení omentopexe v dutině lymfokély. Tento cíp omenta se pak stává tkání, která zajistí průchodnost komunikace a navíc je tkání, která je rovněž sama schopná resorpce tekutiny (113).



*Obr.15 Objemná lymfokéla, která se vyklenuje do operační rány (foto autor)*



*Obr.16 Intraperitoneální fenestrace objemné lymfokély otevřenou cestou (foto autor)*

### **3.5.6. Intraperitoneální katetrizace**

Spojení dutiny lymfokély a dutiny peritoneální je cílem chirurgické léčby lymfokély. Způsobů, jak takového spojení dosáhnout je řada. V poslední době se objevují techniky, které lze provádět i ambulantně. Jednou z nich je založení intraperitoneálního katétru (109). Jedná se o plastovou trubici, která se pod ultrazvukovou kontrolou zavede jedním koncem do dutiny lymfokély, dále je vedena podkožním tunelem až k místu, kde je zavedena do dutiny peritoneální. Je to technika minimálně zatěžující a je indikována pro nekomplikované lymfokély. Zatím jsou s ní jen malé zkušenosti, a proto není doposud široce užívána.

### **3.5.7. Medikamentózní léčba**

Možností medikamentózní léčby se zabývá řada specialistů, neboť myšlenka použití léků k eliminaci invazivních výkonů je velmi lákavá. Bohužel jen málo z nich dosáhlo reálných úspěchů. V současnosti existuje možnost subkutánní podání octreotidu, jako syntetického derivátu somatostatinu. Mechanismus působení není ještě zcela objasněn, nicméně se předpokládá přímý vliv na lymfatické cévy (19, 158). Použití octreotidu má mnoho omezení. Tento preparát lze použít jen ve fázi protrahované lymforhey, ve fázi vzniku fibrózního pouzdra již nemá jeho podání význam. Je prokázáno, že podání somatostatinu zkracuje dobu lymforhey na 50%. Finanční nároky na takovou léčbu jsou tak vysoké, že nelze předpokládat její uplatnění v klinické praxi. Tento způsob je zde zmiňován jen pro úplnost pohledu na možnosti léčby lymfokély.

### **3.5.8. Terapie - souhrn**

Existuje široké spektrum možností léčby lymfokély, z kterého je možno vybrat optimální postup. Správná volba je závislá na správně provedené diagnostice. Indikaci k léčbě je vždy pečlivě uvážit i s ohledem na fakt, že jen cca 15-20% lymfokél je symptomatických a vyžadují léčbu. Každý z možných léčebných postupů je zatížen větším či menším rizikem a naším prvořadým úkolem je toto riziko minimalizovat, případně zcela

eliminovat. Na druhou stranu správně indikovaná a správně provedená léčba ochrání nemocného a zajistí dlouhodobou stabilní funkci štěpu (142).

### **3.6. Prevence lymfokély**

Všechny vyjmenované léčebné přístupy k lymfokéle jsou spojeny s určitou mírou rizika poškození či ztráty štěpu. To vedlo a stále vede ke snaze zajít způsob, jakým ochránit transplantovaného nemocného před vznikem lymfokély.

Jednou cestou je minimalizovat riziko na základě známých rizikových faktorů, kterým je věnována samostatná kapitola. Znamená to přísný výběr nemocného k zařazení do čekací listiny (waiting list, WL) s ohledem na primární nefrologické onemocnění vedoucí k selhání ledvin nebo například BMI. Zároveň je třeba maximálně šetrná chirurgická technika odběru a transplantace. Zvážit použití mTOR inhibitorů v prvních 3 měsících po transplantaci ledviny. V neposlední řadě je to zvýšená pozornost u nemocných s ACR či ATN. Na druhou stranu rizika spojená s lymfokélou nepřevažují nad benefitem provedené transplantace a proto rizikové faktory lymfokély nemohou být kontraindikací k zařazení do WL.

Jsou známa doporučení stran použití chirurgických technik, která snižují riziko vzniku lymfokély nebo alespoň snižují incidenci symptomatických lymfokél. Existují práce, kde autoři doporučují vytvoření okna ve stěně peritonea již v době transplantace ledviny. To je vhodné zejména u dětských pacientů. Na druhou stranu se tímto způsobem eliminuje výhoda extraperitoneálního přístupu transplantace. Pokud hned při transplantaci vytvoříme spojení s dutinou peritoneální je vyšší riziko přenosu případné infekce a zvyšuje se riziko rozvoje peritonitidy. V případě krvácivých komplikací po transplantaci je možnost úniku většího množství krve do peritonea bez významnějších počátečních symptomů a tím může dojít k oddálení diagnózy krvácení a indikace případné operační revize (7, 15, 16, 80, 163).

Další možnou cestou je umístění ledviny kraniálněji, to znamená provedení cévních anastomóz až na společné ilické cévy. Výhodou tohoto přístupu by měla být snazší preparace ilických lymfatických cév příjemce. V této lokalizaci jsou lymfatické kmeny mohutnější a lépe viditelnější. To výrazně snižuje riziko jejich poškození (127). Nevýhodou tohoto přístupu je, že v případě umístění štěpu do této oblasti může být komplikováno nedostatečnou délkou močovodu. To vede k nutnosti větší mobilizace močového měchýře nebo implantace močovodu pod vyšším tahem.



Další cestou, jak minimalizovat únik lymfy do okolí štěpu je ligování veškerých tkání, které jsou protínány a současně eliminace použití elektrokoagulace. Incidence lymfokély při použití tohoto postupu je udávána kolem 0,6%. Na druhou stranu ligování veškerých lymfatických cév může vést k intraparenchymové lymfostáze s rozvojem intersticiálního edému se všemi důsledky na krevní cirkulaci v parenchymu. Nehledě na to, že lymfostáza může mít závažné následky i z hlediska imunologického (26, 49, 118).

Přestože známe mnoho způsobů, jak přítomnou lymfokélu diagnostikovat, posoudit a léčit, měli bychom se maximálně snažit předcházet jejímu vzniku. Prevence lymfokély je jistě správnou a účinnou cestou, jak zlepšit výsledky transplantací. Na tomto místě je třeba zdůraznit, že detailní prostudování a pochopení patogeneze lymfokély nám může pomoci nalézt správnou a účinnou cestu prevence.

## **4. Výzkumná část**

### **4.1. Význam proteinů v patogenezi lymfokély**

#### **4.1.1. Úvod**

Lymfokéla, jako chirurgická komplikace transplantace ledviny postihuje cca 20% nemocných. U těchto nemocných dochází k extravazaci lymfy do bezprostředního okolí transplantované ledviny. Porucha zpětného vstřebávání má za následek protrahovanou lymforheu a nebo opouzdření depozita lymfy vedoucí ke vzniku lymfokély. Protrahovaná lymforheia a lymfokéla jsou tedy různými důsledky stejného problému – lokálního narušení vstřebávání. Ačkoliv je popisována velká řada diagnostických i terapeutických možností, doposud známe jen velmi málo z pochodů, které rozhodují právě o tomto patogeneticky naprosto klíčovém kroku. Při studiu mechanismu vzniku lymfokély se tak otevírá zásadní otázka: proč se u některých nemocných unikající lymfa beze zbytku resorbuje a u cca 20 % nikoliv? Existuje nějaký faktor, který je za tento jev zodpovědný?

Pohyb intersticiálních tekutin je pod přímým i nepřímým řízením řady mechanismů. Jedním z nejdůležitějších je onkotický tlak bílkovin. Ten se významnou měrou uplatňuje při zpětné resorbci tekutin z intersticia zpět do cévního systému. Jsou tedy proteiny a jejich koloidně osmotický tlak faktorem spolurozhodujícím o resorbci lymfy? Cílem naší práce bylo analyzovat vliv proteinů, jako možného patogenetického činitele vzniku lymfokély.

#### **4.1.2. Soubor pacientů a metody**

Pro studium jsme zvolili prospektivní studii u pacientů po transplantaci. Do studie bylo zařazeno 70 pacientů, kteří podstoupili transplantaci na naší klinice. Do studie byli zařazeni všichni nemocní v období 27 měsíců, bez známých rizikových faktorů (BMI>35, terapie sirolimem, retransplantace ve stejné lokalizaci). Tímto jsme eliminovali vliv faktorů, které jsou známé a které zvyšují riziko vzniku lymfokély. Další vylučující kritéria nebyla uplatněna. Celkem bylo do studie zařazeno 45 mužů a 25 žen ve věku od 22 do 69 roků (průměr 48 let). Z našeho souboru byli 4 nemocní před transplantací léčeni peritoneální

dialýzou (CAPD) a 66 nemocných bylo léčeno hemodialýzou (HD). U všech nemocných byla provedena standardní krevní vyšetření ještě před transplantací (bezprostředně po přijetí a ještě před podáním první dávky imunosuprese). Další vyšetření byla prováděna po transplantaci podle zvyklostí našeho pracoviště. V krevních vzorcích odebraných v 0., 3. a 21. dnu po transplantaci byla provedena laboratorní vyšetření se zaměřením na stanovení sérové koncentrace celkové bílkoviny, albuminu na analyzátoru Modular firmy Roche (La Roche Ltd., Basel, Switzerland) a byla provedena zonální elektroforéza sérových bílkovin na přístroji Capillarys 2 (Sebia, France). Z naměřených hodnot byl vypočten albumino/globulinový poměr a byla vypočtena hodnota koloidně osmotického tlaku bílkovin. K výpočtu koloidně osmotického tlaku (COP, onkotického tlaku) byla použita modifikovaná Hoefsova rovnice (48):

$$\text{COP (kPa)} = 0,0133 \times A \times (1,058 \times A + 0,163 \times G + 0,311)$$

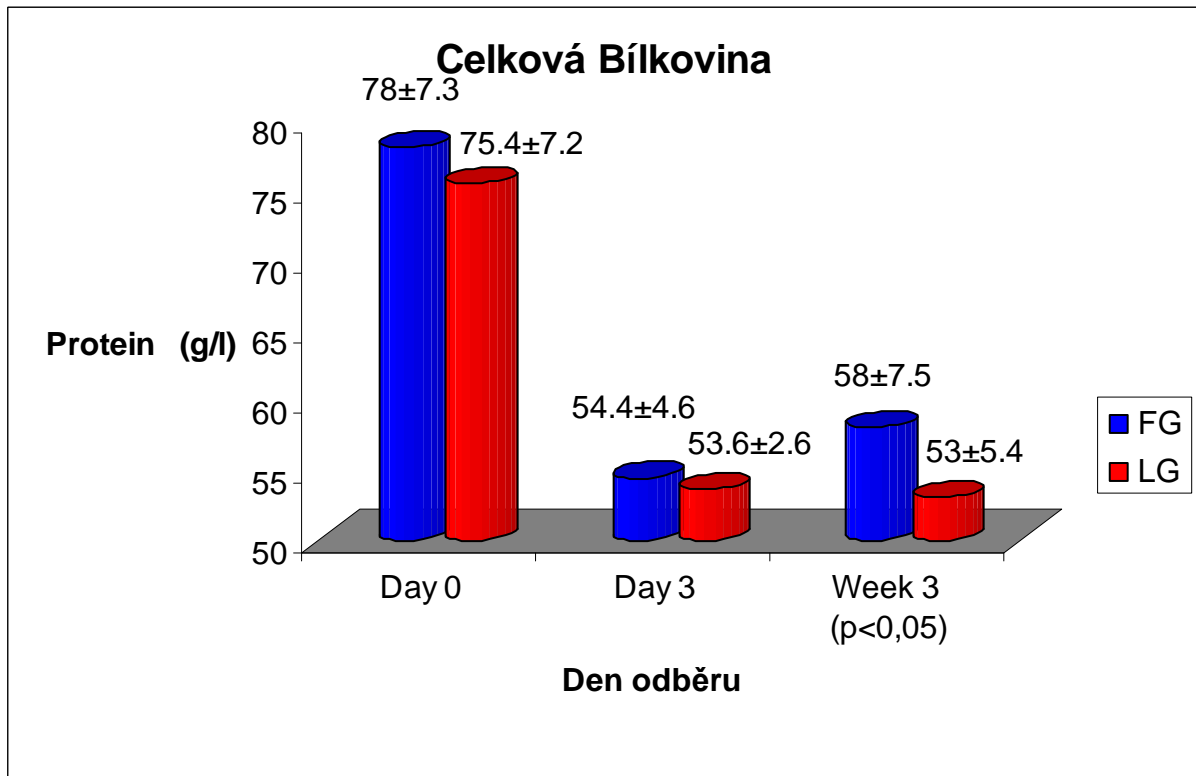
$$A = \text{albumin (g/l)}, G = \text{globulin (g/l)}$$

Při pravidelných kontrolách bylo prováděno ultrazvukové vyšetření transplantátu ve 3 měsíčních intervalech nebo vždy při zhoršení funkce transplantované ledviny. Při nálezů tekutinové kolekce v blízkosti štěpu byla provedena perkutánní aspirace s následným stanovením koncentrace natria, kalia, chloridů, proteinů, albuminu, urey a kreatininu na analyzátoru Modular (La Roche Ltd., Basel, Switzerland). Byl proveden i hematologický nátěr aspirátu k verifikaci lymfokély a vyloučení hematomu či urinomu. Celková doba sledování byla 3 – 36 měsíců. Na základě průkazu přítomnosti lymfokély byli nemocní zařazeni do skupiny LYMFOKÉLA (LG), ostatní do skupiny KONTROLA (FG). Následně bylo provedeno statistické srovnání obou skupin F-testem k ověření shodnosti rozptylu dat a následně nepárovým dvouvýběrovým Studentovým T-testem na hladině významnosti 0,05.

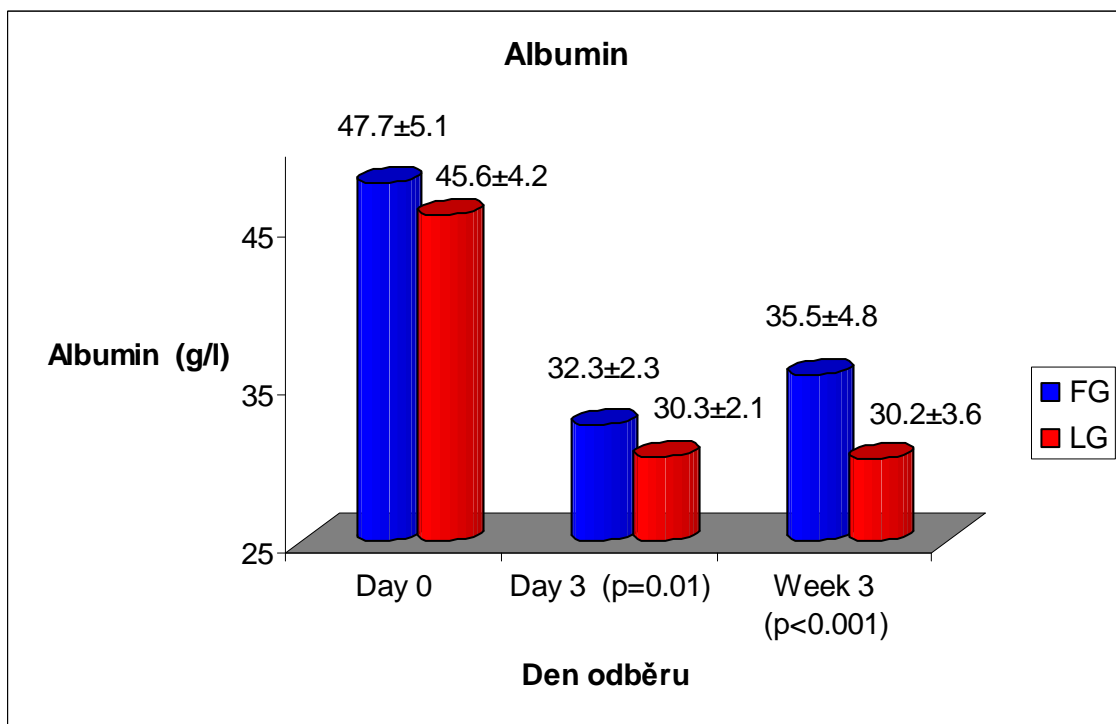
#### 4.1.3. Výsledky

Ve sledovaném období se vyskytla lymfokéla u 12 transplantovaných nemocných (LG n=12; FG n=58). Incidence lymfokély ve sledované skupině je 17,1%. Doba mezi transplantací a diagnózou lymfokély byla 1 až 7 měsíců (průměr 2,7 měsíce). Průměrné sérové koncentrace celkové bílkoviny jsou ve skupině nemocných s lymfokélou (LG) nižší po

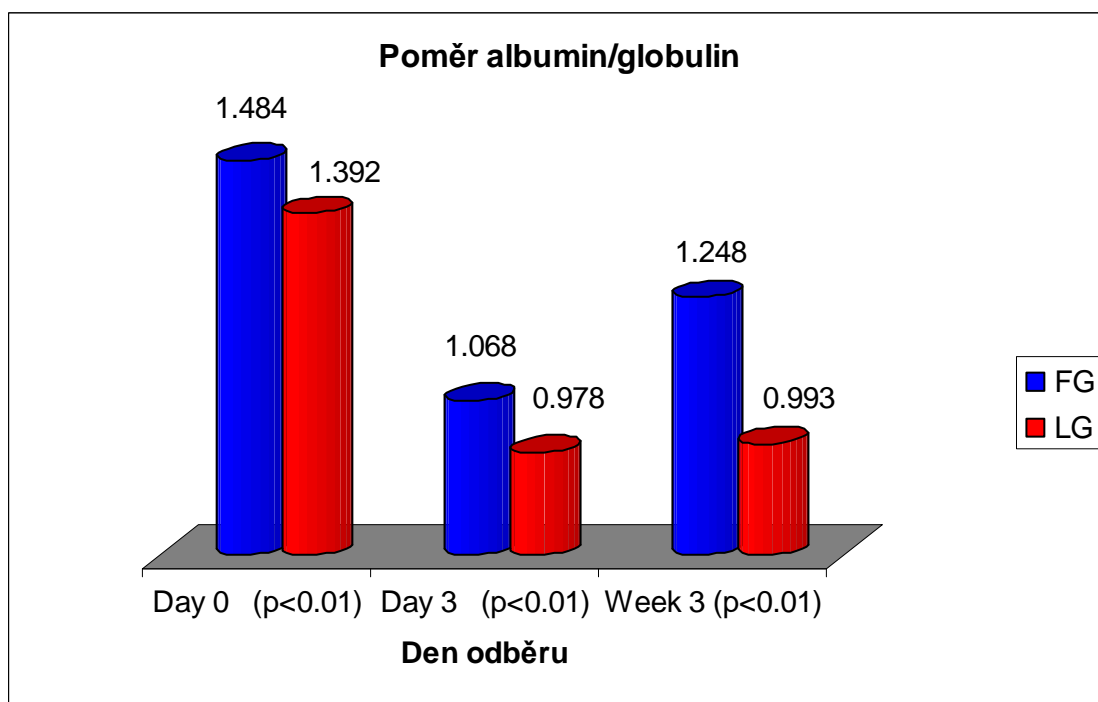
celou dobu sledování, staticky významný rozdíl se objevuje ve 3. týdnu po transplantaci (Graf 1).



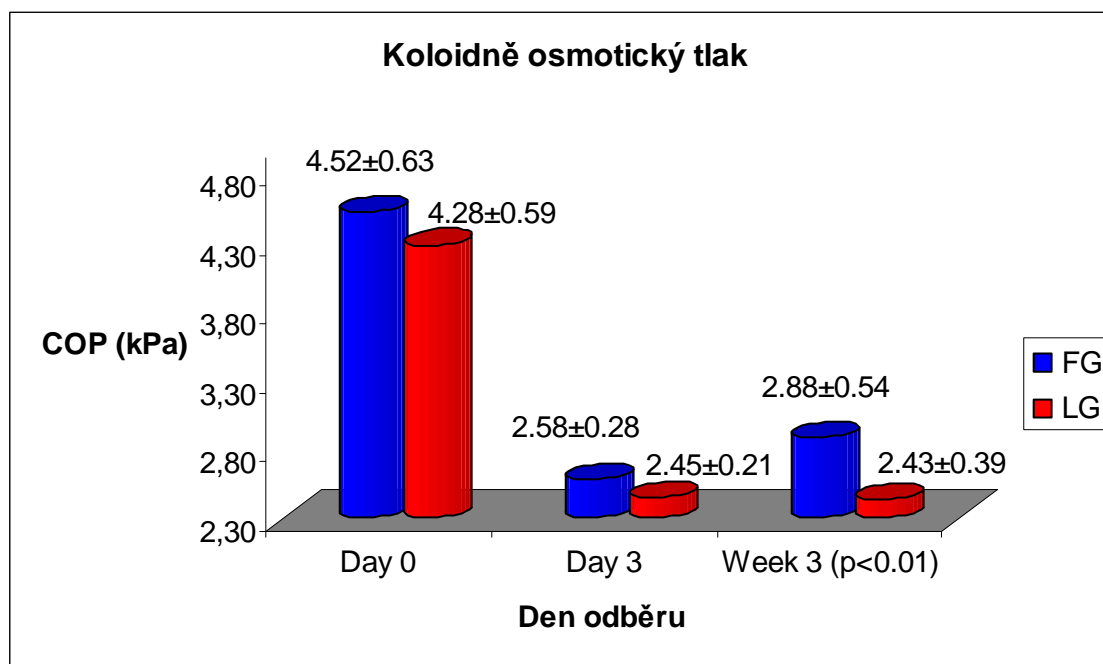
Graf 1 Sérové koncentrace celkové bílkoviny v časovém sledu



Graf 2 Sérové koncentrace albuminu v časovém sledu



Graf 3 Hodnoty albumino/globulinového poměru v časovém sledu



Graf 4 Hodnoty koloidně osmotického tlaku vypočítaného podle Hoefsovy rovnice v časovém sledu

Průměrné sérové koncentrace albuminu jsou ve skupině nemocných s lymfokélou (LG) nižší po celou dobu sledování, statisticky významný rozdíl je patrný již 3. den po transplantaci (Graf 2). Albumino/globulinový poměr je statisticky nižší ve skupině nemocných s lymfokélou (LG) již před transplantací a dále po celou dobu sledování (Graf 3). Hodnoty onkotického tlaku bílkovin jsou nižší ve skupině nemocných s lymfokélou (LG) po celou dobu sledování, statisticky významný rozdíl pozorujeme ve 3. týdnu po transplantaci ledviny (Graf 4).

#### 4.1.4. Diskuze

Z našich výsledků vyplývá, že proteinový metabolismus je možno zařadit mezi významné faktory, které se uplatňují v patogenezi lymfokély po transplantaci ledviny. Je to dáno vlivem bílkovin na pohyb tekutin mezi intersticiem, intracelulárním a intravaskulárním prostorem. Narušením této rovnováhy pak může dojít ke hromadění tekutiny v některém z těchto prostorů.

Obecně jsou hodnoty bílkovin u nemocných s chronickou renální insuficiencí nižší než v populaci zdravých osob. To souvisí s primárním nefrologickým onemocněním a s přítomností či absencí nefrotického syndromu. Hodnoty proteinu a albuminu jsou též závislé na typu dialýzy. Pacienti na kontinuální peritoneální dialýze (CAPD) perfuzátem mohou ztrácet až 1g bílkoviny denně a hypoproteinémie je u nich častý laboratorní symptom (21, 43, 45, 102). Pacienti na CAPD mají tedy trvale nižší hodnoty proteinů, zejména albuminu. To jsme na našem souboru nemohli potvrdit, neboť v naší skupině byli nemocní s CAPD jen čtyři. Významný pokles všech ukazatelů bílkovinného metabolismu během prvních dnů po operaci má souvislost s vlastním operačním výkonem, kdy jsou pacienti v bezprostředním perioperačním období v katabolizmu. Navíc všichni pacienti jsou po transplantaci záměrně hyperhydratováni z důvodu udržení optimálního filtračního tlaku v transplantované ledvině. Tím dochází i k hemodiluci a relativnímu poklesu hladin bílkovin. Naše výsledky potvrzují, že hladiny celkové bílkoviny i albuminu jsou nižší u nemocných, u kterých se následně vyvinula lymfokéla, dokonce již před vlastní operací.

Ještě markantnější jsou pak výsledky albumino/globulinového (A/G) poměru. Je obecně známo, že albuminová frakce bílkovin, jako frakce bílkovin s poměrně malou molekulou a s největším kvantitativním zastoupením, se nejvýznamněji podílí na koloidně

osmotických dějích v intersticiu. Proto A/G poměr by mohl být považován za další možný ukazatel rizika vzniku lymfokély. V našem případě jsme prokázali statisticky významně vyšší A/G poměr ve skupině bez lymfokély dokonce již ve vzorcích odebraných před transplantací. Tento nález koresponduje s teoretickým předpokladem vlivu albuminu na pohyb intersticiální tekutiny. Tento poměr se po provedení operace ještě dále zvýrazňuje.

Hodnota koloidně osmotického tlaku je faktor, který významnou měrou rozhoduje o pohybu extracelulárních tekutin. Nízká hodnota COP zhoršuje možnost zpětné reabsorbce extracelulárních tekutin do intravaskulárního prostoru. V našem případě je to tedy faktor, který patrně spolurozhoduje o schopnosti a intenzitě reabsorbce lymfy uniklé z poraněných lymfatických cév zpět do lymfatických a krevních cév.

#### **4.1.5. Závěr**

Vznik lymfokély je děj multifaktoriální. Podílí se na něm technika chirurga odebírajícího ledvinu od dárce, šetrnost preparace ilických cév při vlastní transplantaci a tedy množství iatrogení extravazace lymfy (116). Významnou roli sehraává i svým výrazným antiproliferativním účinkem kortikoterapie a zvolená imunosuprese (12, 37). Nyní se ukazuje, že mezi nezanedbatelné faktory patří hladiny proteinů a jejich jednotlivých frakcí zodpovědných za koloidně osmotický tlak zajišťující cirkulaci intersticiálních tekutin v organizmu.

Přestože známe řadu opatření, kterými jsme schopni terapeuticky zasáhnout v případě výskytu lymfokély, měli bychom mít na paměti, že primárně je třeba využít všech dostupných preventivních opatření. Ta mohou naše pacienty ochránit před jejím vznikem. Vždy bychom měli provádět operační výkon natolik šetrně, že k extravazaci lymfy nedojde vůbec nebo jen minimálně. To znamená, šetrnou preparaci prostoru, kam budeme následně implantovat ledvinu. Nejen to, ale i předoperační preparace transplantované ledviny je významný faktor, který může minimalizovat výskyt lymfokély.

Na druhé straně starostlivá péče o pacientův proteinový metabolismus je nedílnou součástí pooperační péče. Adekvátní kompenzace hladin proteinů u nemocného po transplantaci ledviny by mohla pacienta ochránit před vznikem chirurgické komplikace jako je právě lymfokéla.

Podle našich prvních výsledků se ukazuje možnost hledání proteinově-metabolických markerů vzniku lymfokély. Ty by nám mohly pomoci predikovat riziko vzniku lymfokély

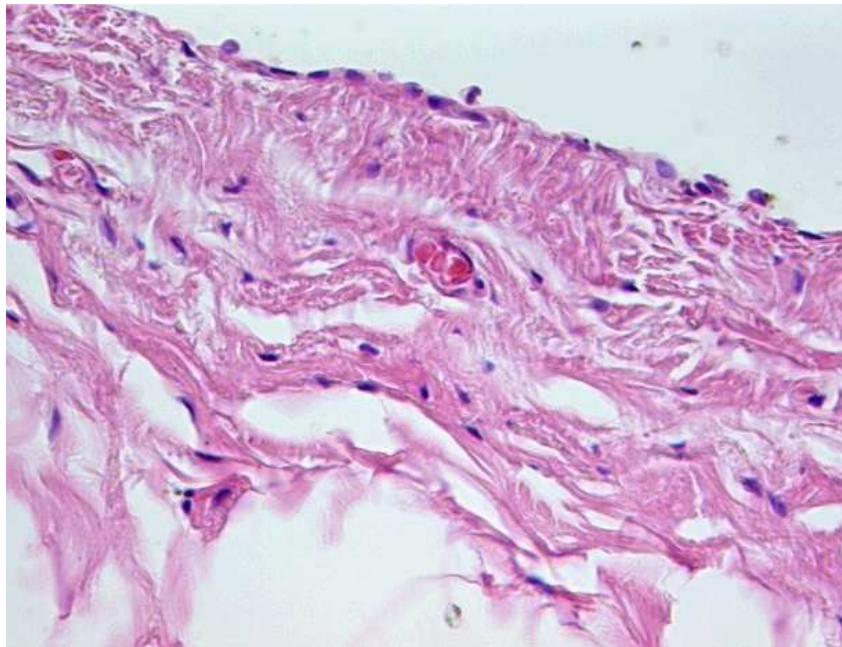
nejen u transplantovaných nemocných, ale i urologicky nemocných, u kterých provádíme operace na lymfatickém systému. Ověření těchto možností a případně možnosti snížení incidence lymfokély u našich nemocných ovlivněním proteinového metabolismu je otázkou dalšího výzkumu na větším souboru nemocných.



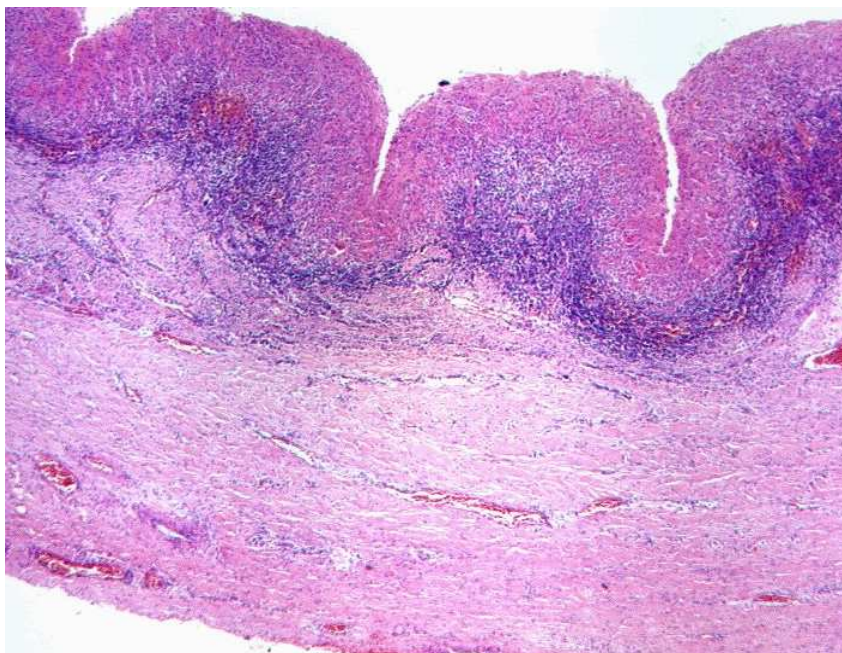
## 4.2. Biochemické stanovení rizika vzniku lymfokély – Lymphocele Formation Risk Index (LFRI)

### 4.2.1. Úvod

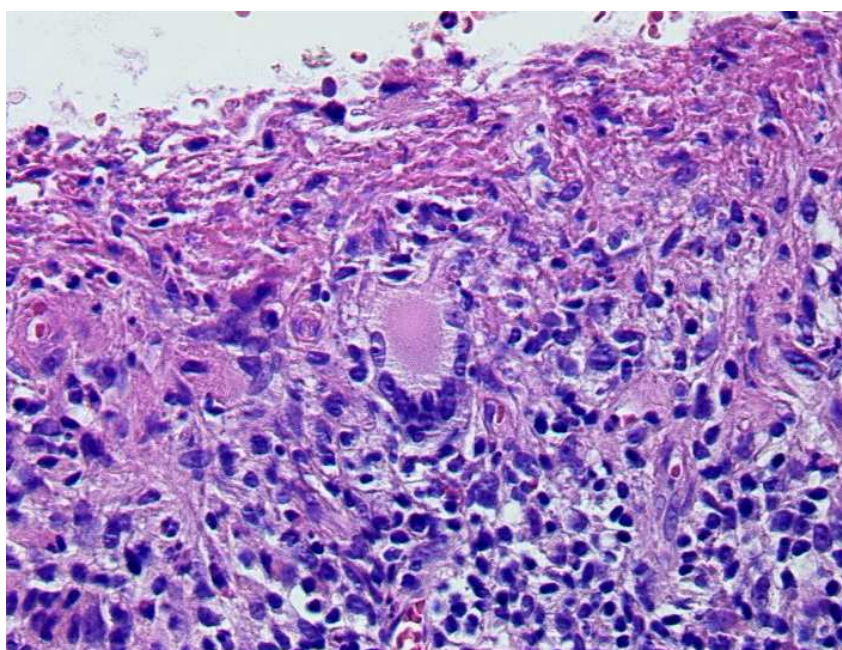
Lymfokéla po transplantaci ledviny vzniká opouzdřením lymfy, která unikla z lymfatických cest ledviny nebo porušených lymfatických cest příjemce. V předchozí kapitole byl podán důkaz o tom, že proteiny, resp. jejich onkotický tlak spolurozhoduje o dalším pohybu lymfy po úniku mimo lymfatické cévy. Pokud nedochází ke vstřebávání uniklé lymfy do tkání a touto cestou zpět do lymfatických cév, hromadí se v blízkosti transplantované ledviny. To je však teprve první krok vzniku lymfokély. Druhým krokem je vznik fibrózního pouzdra, které definitivně oddělí lymfatickou kolekci od okolních tkání. Pouzdro lymfokély vzniká aseptickým chronickým fibroproduktivním zánětem, kterým se změni nástěnné peritoneum (Obr. 17) na fibrózní tkáň (Obr. 18, 19).



*Obr.17 Mikroskopický obraz nástěnného peritonea tvořeného tenkou vrstvou kolagenního vaziva krytého jednovrstevným kubickým epitelem (dr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšeno 400x)*



*Obr.18 Přehledový snímek mikroskopického pohledu na stěnu lymfokély. Ta je tvořena depozitem fibrinu, vrstvou zánětlivého infiltrátu a silnou stěnou novotvořeného kolagenního vaziva. (dr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšeno 150x)*



*Obr. 19 Detailní mikroskopický pohled na chronický zánětlivý infiltrát ve stěně lymfokély. (dr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšeno 400x)*

V patogenezi potransplantační lymfokély se tedy uplatňují dva faktory. Prvním z nich jsou proteiny, které se podílejí na zpětné resorbci uniklé lymfy. Druhým faktorem je zánětlivý proces, který opouzdří lymfatickou kolekci fibrózním pouzdem. Tyto procesy se odehrávají bezprostředně po operačním výkonu a v následujících dnech.

Tímto se otvírá další klinická otázka. Existují rozdíly ve spektru bílkovin účastnících se v patogenezi lymfokély mezi nemocnými, u kterých se lymfokéla vytvořila a nemocnými bez lymfokély? Je možné detekovat tyto rozdíly již před operací? Je možné na jejich základě predikovat nemocné s vyšším rizikem vzniku potransplantační lymfokély?

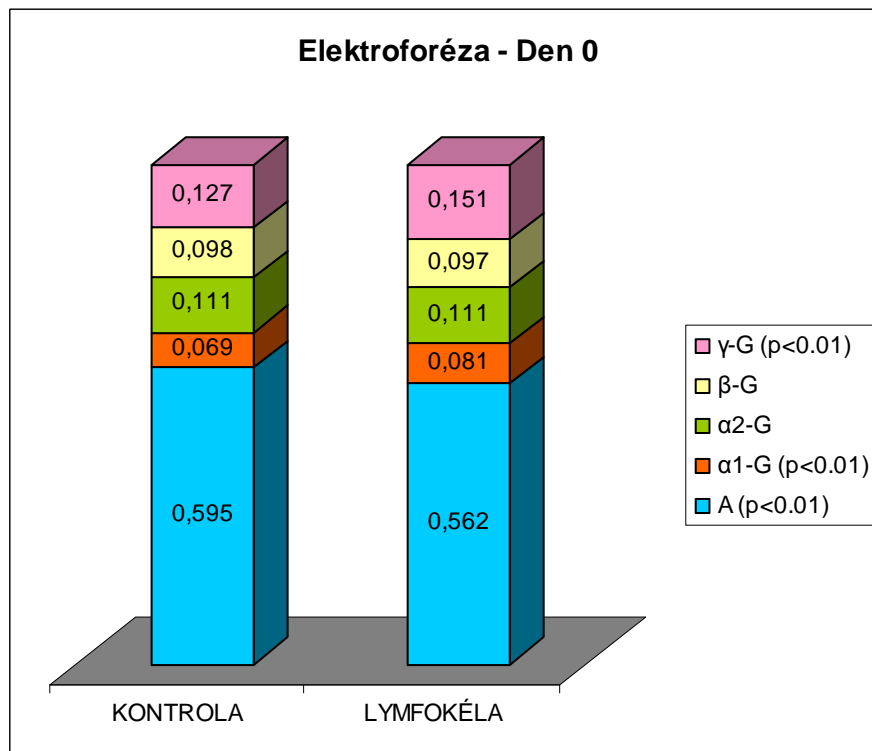
#### **4.2.2. Soubor pacientů a metody**

Pro zodpovězení výše položených otázek jsme vytvořili prospektivní studii, do které byli zařazeni nemocní, kteří byli na naše pracoviště přijati k provedení transplantace ledviny. Do studie nebyli zařazeni nemocní se známými rizikovými faktory (BMI>35, terapie sirolimem, retransplantace ve stejné lokalitě). Celkem bylo zařazeno 95 nemocných (63 mužů a 32 žen) ve věku 20 – 73 let (průměr 49 let). U všech nemocných byl před transplantací (ihned po přijetí, před nasazením imunosuprese) odebrán krevní vzorek, ve kterém byla stanovena sérová koncentrace celkové bílkoviny a albuminu na analyzátoru Modular (La Roche Ltd., Basel, Switzerland). Kapilární zonální elektroforéza sérových bílkovin byla provedena na přístroji Capillarys 2 (Sebia, France). Pacienti byli po transplantaci pravidelně sledováni ultrazvukem ve tříměsíčních intervalech. Při nálezů tekutinové kolekce v blízkosti štěpu byla provedena perkutánní aspirace s analýzou hladiny natria, kalia, chloridů, proteinů, albuminu, urey a kreatininu na analyzátoru Modular (La Roche Ltd., Basel, Switzerland). Byl proveden i hematologický nátěr aspirátu k verifikaci lymfokély a vyloučení hematomu či urinomu. Celková doba sledování byla 3 – 36 měsíců. Na základě průkazu přítomnosti lymfokély byl základní soubor rozdělen na skupinu LYMFOKÉLA a KONTROLA. Laboratorní nálezy získané před transplantací u obou skupin byly následně analyzovány statistickým softwarem SIGMASTAT k analýze parametrických dat.

#### **4.2.3. Výsledky**

Ve sledovaném souboru byla verifikována lymfokéla u 13 nemocných (incidence 13,7%). Výsledky elektroforetické analýzy krevních vzorků odebraných před transplantací u

nemocných ve skupině LYMFOKÉLA a KONTROLA jsou zobrazeny na Grafu 5. Statisticky významné rozdíly jsou v hodnotách albuminové frakce, z globulinů jsou statisticky významné rozdíly ( $p < 0,01$ ) v  $\alpha_1$  a  $\gamma$  frakcích.



*Graf 5 Elektroforézy bílkovin před transplantací.*

Na základě získaných dat byla statistickým softwarem vytvořena rovnice kalkující riziko vzniku lymfokély.

### Lymphocyte Formation Risk Index (LFRI)

$$\text{LFRI} = \text{albumin} / (\alpha_1 \text{ globulin} + \gamma \text{ globulin})$$

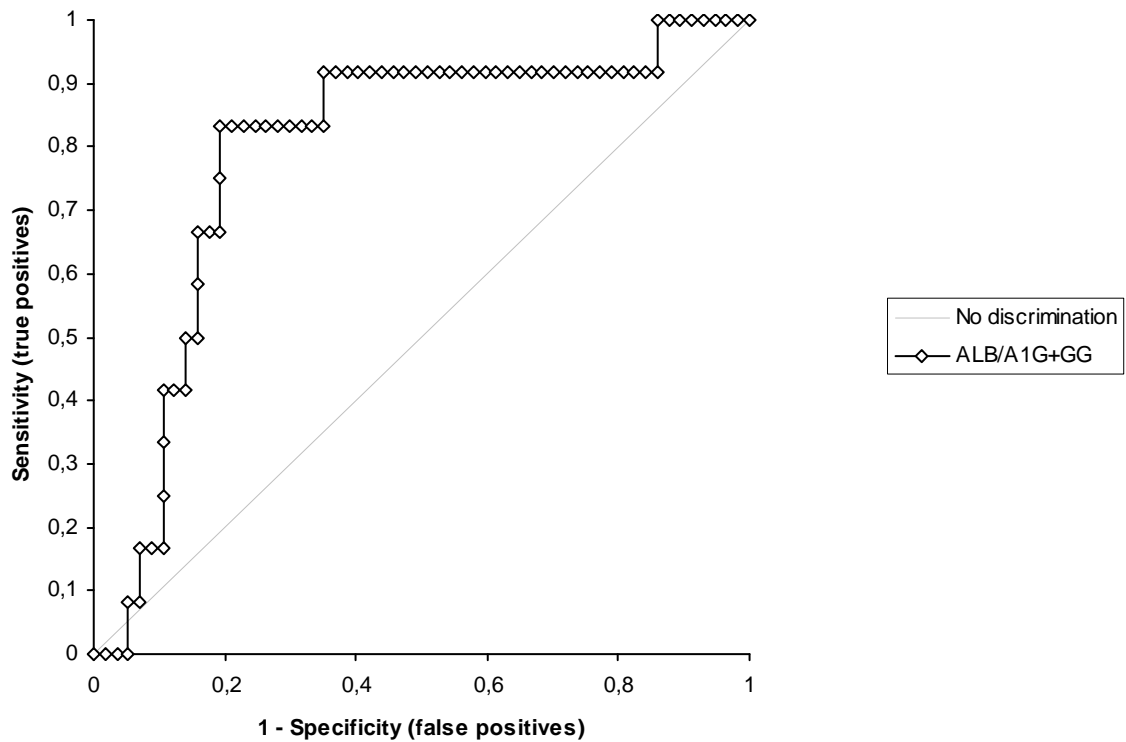
<b>ALB/A1G+GG</b> (abnormals below cut-off)	<b>Sensitivity</b>	<b>Specificity</b>	<b>TP</b>	<b>TN</b>	<b>FP</b>	<b>FN</b>
2,094650206	25,0%	89,5%	3	51	6	9
2,12601626	33,3%	89,5%	4	51	6	8
2,16015625	41,7%	89,5%	5	51	6	7
2,169421488	41,7%	87,7%	5	50	7	7
2,309859155	41,7%	86,0%	5	49	8	7
2,356223176	50,0%	86,0%	6	49	8	6
2,418803419	50,0%	84,2%	6	48	9	6
2,442477876	58,3%	84,2%	7	48	9	5
2,45754717	66,7%	84,2%	8	48	9	4
2,474137931	66,7%	82,5%	8	47	10	4
2,475770925	66,7%	80,7%	8	46	11	4
2,47639485	75,0%	80,7%	9	46	11	3
2,52991453	83,3%	80,7%	10	46	11	2
2,54587156	83,3%	78,9%	10	45	12	2
2,581497797	83,3%	77,2%	10	44	13	2
2,652380952	83,3%	75,4%	10	43	14	2
2,65437788	83,3%	73,7%	10	42	15	2
2,661971831	83,3%	71,9%	10	41	16	2
2,673267327	83,3%	70,2%	10	40	17	2
2,709821429	83,3%	68,4%	10	39	18	2
2,748792271	83,3%	66,7%	10	38	19	2
2,751131222	83,3%	64,9%	10	37	20	2
2,751269036	91,7%	64,9%	11	37	20	1
2,76142132	91,7%	63,2%	11	36	21	1
2,807881773	91,7%	61,4%	11	35	22	1
2,823809524	91,7%	59,6%	11	34	23	1
2,888888889	91,7%	57,9%	11	33	24	1
2,903381643	91,7%	56,1%	11	32	25	1
2,910377358	91,7%	54,4%	11	31	26	1
2,920930233	91,7%	52,6%	11	30	27	1
2,953367876	91,7%	50,9%	11	29	28	1
2,974874372	91,7%	49,1%	11	28	29	1
2,985507246	91,7%	47,4%	11	27	30	1
2,990049751	91,7%	45,6%	11	26	31	1
3,020304569	91,7%	43,9%	11	25	32	1
3,035	91,7%	42,1%	11	24	33	1

Tab.1 Zkrácená tabulka výpočtu ROC (odstraněny řádky s extrémními hodnotami)

**Na základě této analýzy byl stanoven cut-off testu na hodnotě 2,5**

## Receiver Operator Characteristic (ROC) curve

Curve	Area	SE	p	95% CI of Area	Lymfokéla = LYMPHOCELE have lower values
ALB/A1G+GG	0,792	0,0713	<0.0001	0,653 to 0,932	



Graf 6 ROC křivka testující senzitivitu a specificitu LFRI na cut-off 2,5.

Při hodnotě cut-off 2,5 je senzitivita tohoto testu 83,3% a specificita 80,7%. Při této hodnotě má LFRI pozitivní prediktivní hodnotu 47,6% a negativní prediktivní hodnotu 95,8%. Celková efektivita testu je 81,2%.

#### 4.2.4. Diskuze

Proteiny se významnou měrou podílejí v patogenezi lymfokély po transplantaci ledviny. Vzhledem k tomu, že k úniku lymfy a procesu opouzdření dochází bezprostředně po operaci, je otázkou, zda metabolické rozdíly jsou přítomny již před vlastní operací. V našem případě jsme prokázali, že spektrum bílkovin je u nemocných s potransplantační lymfokélou rozdílný.

V první fázi vzniku lymfokély (úniku lymfy a zhoršení vstřebávání do okolních tkání) se významnou měrou podílí albumin a jeho onkotický tlak. I my jsme prokázali signifikantně nižší hodnoty albuminu u nemocných s lymfokélou po následné transplantaci.

V druhé fázi vzniku lymfokély (tvorba fibrózního pouzdra) se uplatňují zánětlivé fibroproduktivní procesy. V naší studii jsme se pokusili vyšetřit prozánětlivé proteiny již před transplantací. Při elektroforéze jsme prokázali signifikantně vyšší hladiny  $\alpha_1$ -globulinů a  $\gamma$ -globulinů již před transplantací. Nejvýznamnějším zástupcem skupiny  $\alpha_1$ -globulinů je glykoprotein  $\alpha_1$ -antitrypsin. Jedná se o účinný inhibitor proteolytických enzymů, zejména elastázy a kolegenázy, uvolňovaných z makrofágů při zánětlivé reakci (119). V našem případě se může uplatňovat jako faktor, který inhibicí proteolytických enzymů nepřímo podporuje vznik fibrózního pouzdra. Skupina  $\gamma$ -globulinů je heterogenní skupina proteinů, které se uplatňují při imunitních reakcích. Jejich hladiny korespondují s aktivitou imunologických dějů v organismu. V případě patogeneze lymfokély je zánětlivý proces významným faktorem, který vede ke vzniku fibrózního pouzdra (Obr. 18, 19).

LFRI lze chápat jako poměr faktorů bránícím vzniku lymfokély (albuminy) a faktorů, které přispívají ke vzniku pevného pouzdra lymfokély zánětem a fibrózou ( $\alpha_1$ -globuliny a  $\gamma$ -globuliny). Tyto faktory jsou přítomné již před operací a lze je snadno detekovat.

#### 4.2.5. Závěr

Lymphocyte Formation Risk Index je biochemický ukazatel, který nám může na podkladě spektra plazmatických bílkovin s poměrně vysokou senzitivitou identifikovat nemocného s vysokým rizikem vzniku potransplantační lymfokély. Tento ukazatel je založen na riziku vyplývajícím z bílkovinného spektra. Bílkoviny v širších souvislostech je nutno zohlednit jako metabolický (nechirurgický) faktor na vznik lymfokély.

LFRI je jednouchou metodou určení metabolického rizika rozvoje potransplantační lymfokély. Je založena na předoperačním vyšetření elektroforézy bílkovin. Z hodnot albuminu,  $\alpha_1$ -globulinů a  $\gamma$ -globulinů vypočteme LFRI pomocí rovnice:

$$\text{LFRI} = \text{albumin} / (\alpha_1 \text{ globulin} + \gamma \text{ globulin})$$

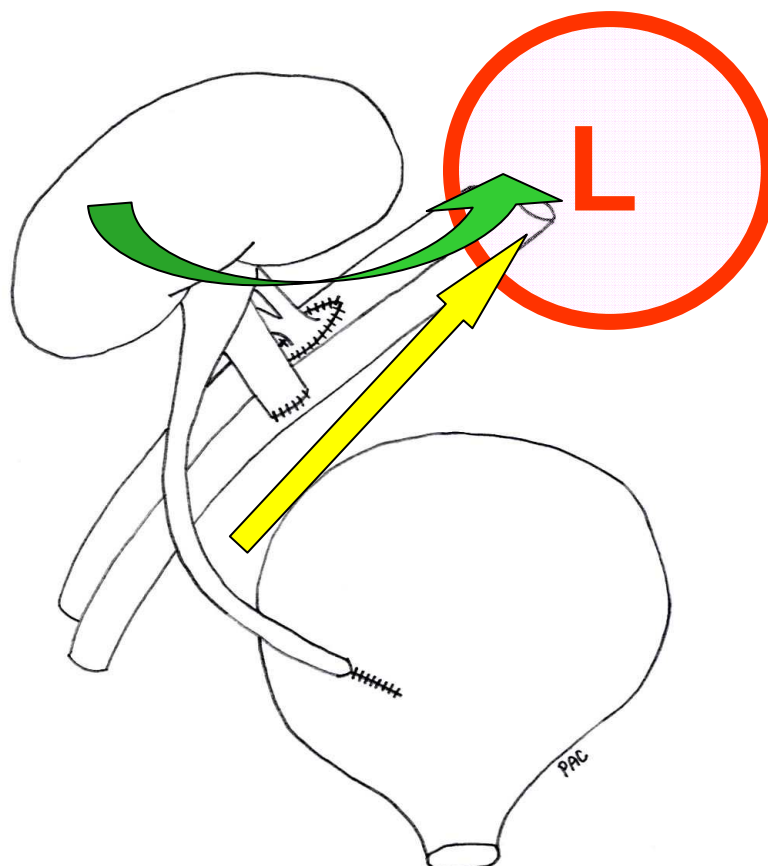
U nemocného s LFRI nad 2,5 je 47,6% riziko vzniku lymfokély. Naopak u nemocného s LFRI pod 2,5 je 95,8% pravděpodobnost, že ke vzniku lymfokély nedojde. LFRI nám tak může pomoci nalézt nemocného ve statisticky vysokém riziku vzniku potransplantační lymfokély již před operací. U takového nemocného je pak třeba uplatnit veškerá preventivní opatření. To se týká nejen chirurgického výkonu, ale i pooperační metabolické péče.



### 4.3. Odhad původu lymfokély na podkladě enzymové analýzy jejího obsahu

#### 4.3.1. Úvod

Lymfokéla po transplantaci ledviny obsahuje lymfu, která může mít původ v narušených lymfatických cévách příjemce nebo v narušených lymfatických cévách transplantované ledviny (Obr. 20). Obvykle nebývá zdroj jen jeden a obsah lymfokély je tvořen smísením lymfy z obou zdrojů. Pro detailní pochopení patogeneze lymfokély je třeba určit hlavní zdroj. Jedině tak můžeme při vlastním chirurgickém výkonu účinně minimalizovat riziko vzniku lymfokély.



Obr. 20 Schéma zdrojů lymfy v lymfokéle. Zelená šipka – lymfa z ledviny, Žlutá šipka – lymfa z ilických lymfatických cév (autor)

Doposud není možné lokalizovat zdroj úniku lymfy, neboť doposud používaná zobrazovací vyšetření v tomto případě selhávají (43, 107, 160). Větší naděje byla vkládána do izotopového vyšetření. To však s vysokou senzitivitou dokáže odlišit extravazát moči (urinom), ale k objasnění zdroje lymfy nepřispívá (33, 85). Lymfografie může v některých případech verifikovat únik lymfy z ilických lymfatických cév, ale senzitivita je natolik nízká, že pro diagnostiku je nepoužitelná. Pokud je lymfokéla tvořena z větší části lymfou z transplantátu, pak je lymfografie jako diagnostická metoda nepoužitelná (15, 106, 160).

Naším cílem bylo nalézt metodu, která by mohla přispět k diagnostice původu lymfokély u transplantovaných nemocných. Zvolili jsme cestu biochemické analýzy obsahu lymfokély.

Každý orgán v těle má určitou metabolickou aktivitu a s tím souvisí i aktivita enzymatická. Lymfa, která opouští daný orgán, svou enzymatickou aktivitou koresponduje s enzymatickou aktivitou původního orgánu. Enzymatická aktivita v různých částech lymfatického systému by měla být odlišná. Analýzou enzymů bychom tedy mohli vystopovat orgán, ze kterého lymfa pochází.

Kreatinkináza (CK) je cytoplazmatický a mitochondriální enzym, katalyzující reverzibilní přenos vysokoenergetického fosfátu z ATP na kreatin. Nalézají se ve vysokých koncentracích především v srdci, v kosterním svalstvu a v mozku. V organismu se cytoplazmatický enzym vyskytuje ve třech dimerických formách: CK BB se skládá ze dvou podjednotek B (brain), CK MM se skládá ze dvou podjednotek M (muscle) a CK MB je hybridní dimer, který je charakteristický pro myokard. Aktivita sérové kreatinkinázy vzrůstá zejména při poškození kosterního nebo srdečního svalu (129).

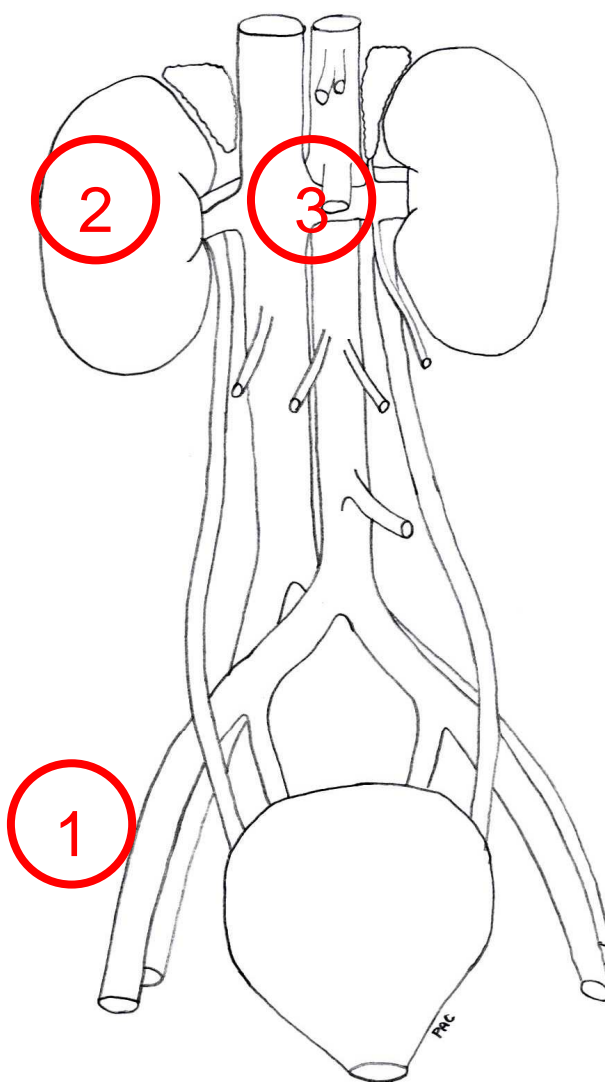
Lymfa, která je vedena ilickými lymfatickými cévami obsahuje lymfu, která pochází z pánevních orgánů a zejména lymfu pocházející z dolní končetiny. Tato lymfa by tedy měla mít podle teoretického předpokladu relativně vyšší aktivitu kreatinkinázy.

Gama-glutamyltransferáza ( $\gamma$ -GMT, GGT) je membránově vázaný enzym, který se nachází ve tkáních, které se podílejí na absorpci a sekreci. Katalyzuje přenos gama-glutamylu z glutationu na aminokyselinu a umožňuje tak transport aminokyseliny přes buněčnou membránu. Vyskytuje se hlavně v játrech. Ledvina je orgán v lidském těle s druhou nejvyšší aktivitu tohoto enzymu. V ledvině je součástí enzymatické výbavy kartáčového lemu proximálního tubulu. Jeho role v ledvinném tubulu spočívá v umožnění zpětného transportu aminokyselin a peptidů, které přešly glomerulární membránou do tubulů zpět do krevního oběhu. Tím zabrání ztrátám bílkovin a peptidů do moči (130). Lymfa, která opouští ledvinu by tedy podle teoretického předpokladu měla mít relativně vyšší aktivitu  $\gamma$ -GMT.

Cílem této práce je zmapovat aktivity CK a  $\gamma$ -GMT v lymfě v různých částech lymfatického systému. Na základě znalostí fyziologických hodnot pak vytvořit nomogram k analýze obsahu lymfy a následně k odhadu podílu lymfy z regionu ilických cév či transplantované ledviny v obsahu lymfokély.

#### 4.3.2. Materiál a metody

Pro analýzu jsme použili lymfu z různých částí lymfatického systému. Byly odebrány vzorky lymfy od pacientů, kteří nebyli transplantováni a byli operováni pro jiná onemocnění.

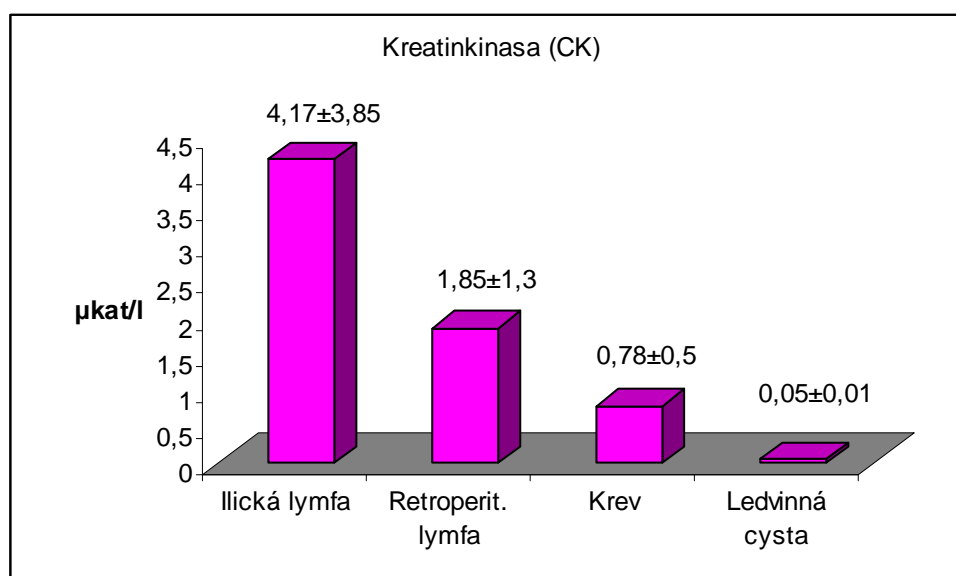


Obr. 21 Schéma lokalizací odběrů vzorků. 1 – ilická oblast, 2 – renální cysty, 3 – retroperitoneum v oblasti hilu ledviny (autor)

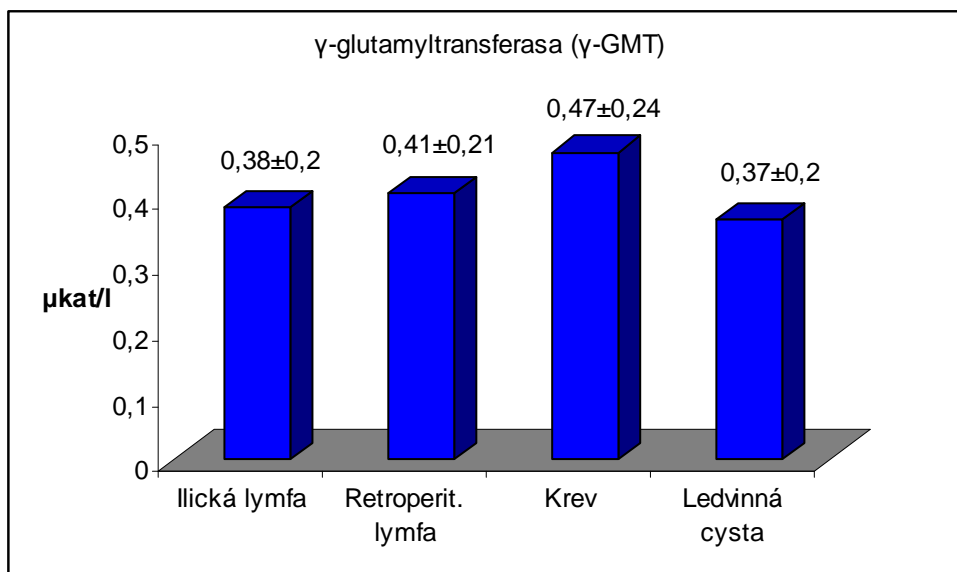
Analyzovali jsme 30 vzorků lymfy z drénů z oblasti pánve po operaci pánevních lymfatických uzlin. Tyto vzorky jsou reprezentanty lymfy z regionu ilických lymfatických cév. Jako zástupce lymfy, která opouští ledvinu jsme použili 30 vzorků aspirovaných renálních cyst, u kterých je enzymatická aktivita shodná s aktivitou lymfy. Dalších 30 vzorků bylo odebráno z drénů po nefrektomii, kdy byla ponechána kontralaterální ledvina. Jedná se tedy o vzorky lymfy z kraniálního retroperitonea, z místa soutoku retroperitoneální a renální lymfy (Obr. 21). Všechny vzorky, které byly odebrány z drénů po operaci byly odebrány až po normalizaci aktivity CK v krvi. Jako kontrolní vzorky jsme použili sérum nemocných bez onemocnění ledvin, kteří nebyli operováni. Ve všech vzorcích byla stanovena aktivita CK a  $\gamma$ -GMT na analyzátoru Modular (La Roche Ltd., Basel, Switzerland). Pro zvýšení senzitivity testu byl vypočten poměr CK/ $\gamma$ -GMT v daných oblastech. Následně byl počítačově modelován stav enzymatické výbavy lymfatického systému ve vyšetřovaných oblastech a byl vytvořen nomogram.

### 4.3.3. Výsledky

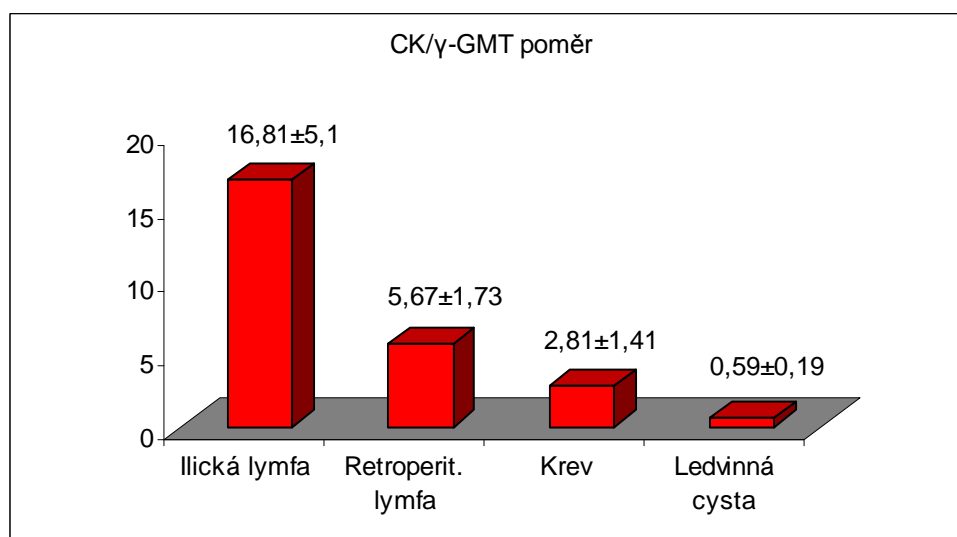
Hodnoty aktivity CK,  $\gamma$ -GMT jsou v grafech a CK/  $\gamma$ -GMT poměru jsou v grafech (Graf 7, 8, 9).



Graf 7 Hodnoty aktivity CK v lymfě z různých lokalit + krvi

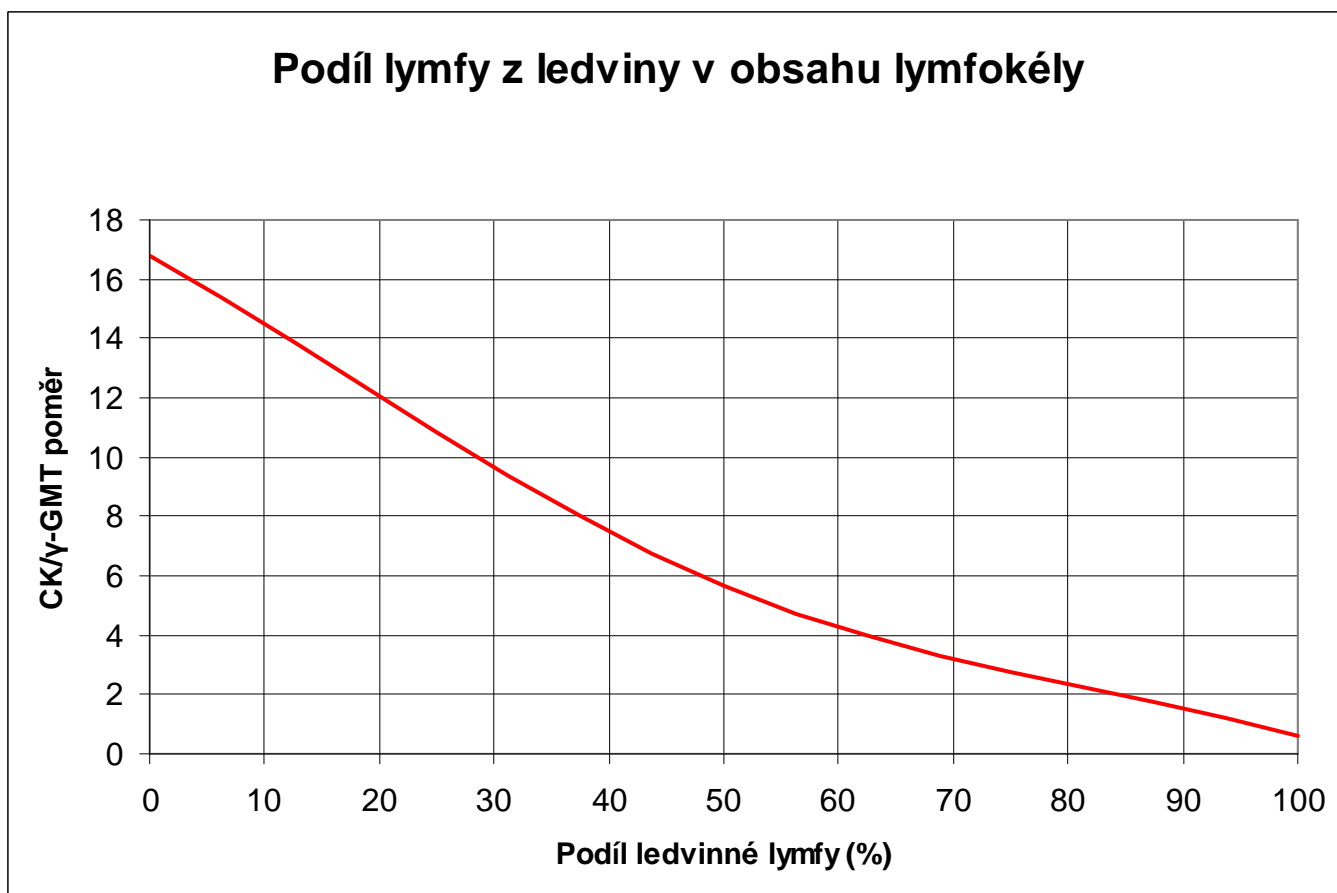


*Graf 8 Hodnoty aktivity γ-GMT v lymfě z různých lokalit*



*Graf 9 Poměr CK/ γ-GMT v lymfě z různých lokalit*

Statisticky jsou signifikantní rozdíly hodnot CK/  $\gamma$ -GMT poměru v lymfě z různých lokalit na hladině významnosti  $p < 0,01$ , lze je tedy využít ke konstrukci nomogramu. Počítačově vytvořená křivka zobrazuje procentuální podíl lymfy pocházející z transplantované ledviny na podkladě znalosti hodnoty aktivity CK,  $\gamma$ -GMT a poměru CK/  $\gamma$ -GMT v aspirovaném obsahu potransplantační lymfokély (Graf 10).



*Graf 10 Nomogram k odhadu podílu ledvinné lymfy v obsahu lymfokély*

#### 4.3.4. Závěr

Lymfokéla po transplantaci obsahuje lymfu z transplantované ledviny a nebo z porušených ilických lymfatických cév. Většinou se podílejí oba zdroje v různém poměru. Pokud bychom měli uplatňovat doporučená preventivní opatření, například šetrnou

preparaci příjemcových ilických cév, měli bychom vědět v kolika procentech jsou ilické lymfatické cévy zdrojem lymfokély.

Zde prezentovaný nomogram je metodou, kterou jsme schopni odhadnout zdroj lymfokély. Tato metoda je založena na prosté perkutánní aspiraci obsahu lymfokély a biochemickém stanovení aktivity CK a  $\gamma$ -GMT v obsahu. Na základě jejich poměru (CK/  $\gamma$ -GMT) pak z nomogramu můžeme odečíst odhad procentuálního zastoupení lymfy pocházející z transplantované ledviny.

Tento nomogram je jednoduchou pomůckou, která originálním způsobem může pomoci v analýze potransplantační lymfokély. Je to nástroj, který může umožnit další pochopení patogeneze lymfokély, konkrétně odhalení primárního zdroje lymfy. Znalost zdroje lymfokély, přispívající k objasnění jejího obsahu, může pomoci v hodnocení efektivity rozdílných chirurgických transplantačních přístupů či chirurgického řešení lymfokély.

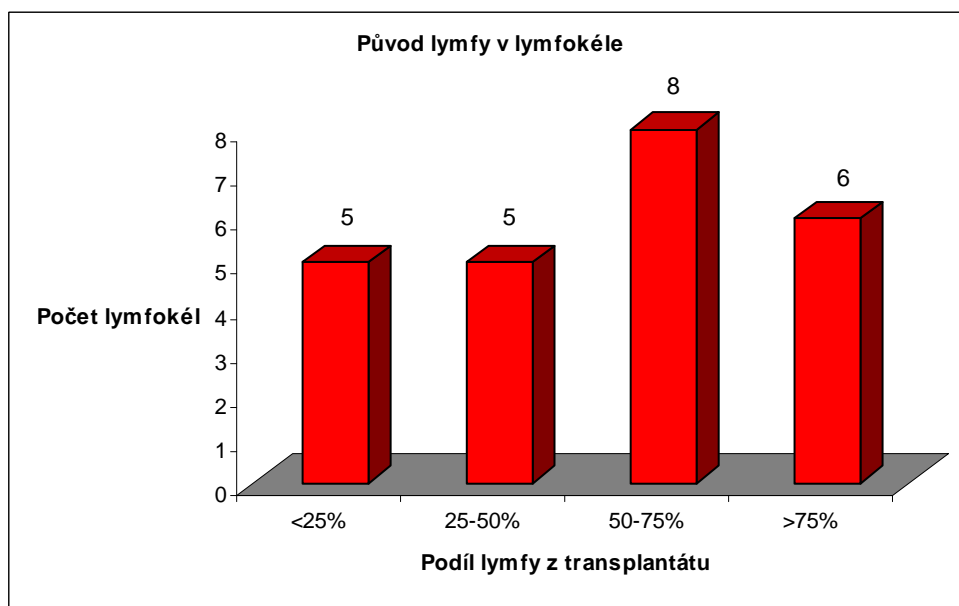
#### **4.3.5. Doplněk – výsledky na vlastním souboru**

Na doporučení školitele doplňuji výsledky vyšetření obsahu lymfokély na souboru 24 nemocných s potransplantační lymfokélou.

U všech nemocných byla provedena perkutánní aspirace s následným biochemickým vyšetřením aspirátu. Ve všech vzorcích byla vyšetřena aktivita CK a  $\gamma$ -GMT. Na základě jejich poměru byl pomocí nomogramu stanoven podíl lymfy ocházející z transplantované ledviny (Graf 11).

Nomogram aplikovaný na soubor vlastních nemocných ukazuje, že u 14 nemocných (58,3%) v lymfokéle převažuje lymfa pocházející z ledviny. U 10 nemocných (41,7%) pak převažuje lymfa pocházející z ilických lymfatických cév.

Tento výsledek naznačuje, že šetrná preparace příjemcových ilických cév s šetřením lymfatických cév bude mít úspěšnost v prevenci lymfokély jen u menšiny nemocných. Z těchto výsledků pak vyplývá praktický závěr, že bude třeba svou pozornost zvýšeně soustředit na šetrnější vyjmutí orgánů z těla dárce a precizní back-table preparaci před provedením transplantace ledviny do těla příjemce.



*Graf 11 Stanovení podílu lymfy z transplantované ledviny pomocí nomogramu*



## **4.4. Zvířecí model pro studium patogeneze lymfokély**

### **4.4.1. Úvod**

Patogeneze lymfokély je děj, který doposud není plně objasněn. Zcela jistě se jedná o proces multifaktoriální. Na jedné straně jde o únik lymfy z porušených lymfatických cév, na straně druhé jde o vytvoření fibrózní kapsuly. Průběh těchto jednotlivých procesů je ovlivňován, jak chirurgickými, tak i metabolickými a farmakologickými faktory. Podíl těchto vlivů a jejich role v patogenezi je třeba hlouběji prostudovat. S potřebou studia patogenetických mechanismů se otevírá potřeba vytvoření modelu, na kterém by bylo možno sledovat a pochopit jednotlivé děje. Jen tak je možno zcela objektivně analyzovat roli jednotlivých faktorů, které se při vzniku lymfokély zcela jistě uplatňují. Vytvoření vhodného laboratorního zvířecího modelu nám pak umožní laboratorní experimentální práci, kterou v klinickém experimentu provést nelze.

### **4.4.2. Cíl práce**

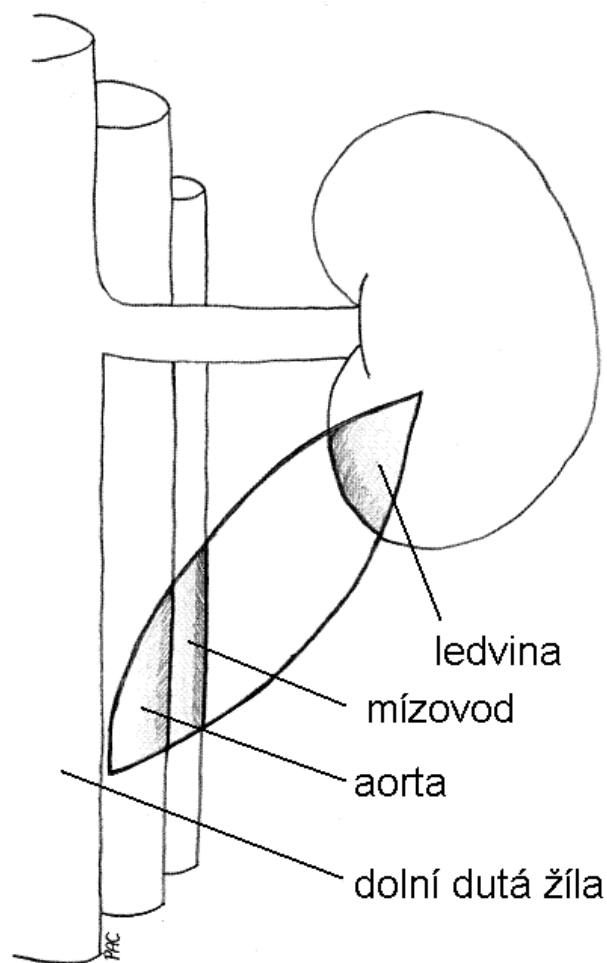
Cílem naší práce bylo pokusit se vytvořit zvířecí model umožňující detailní studium patogeneze lymfokély.

### **4.4.3. Materiál a metody**

Jako pokusné zvíře byl zvolen laboratorní potkan. Experiment byl proveden ve výzkumné laboratoři Kliniky transplantační chirurgie a chirurgie jater Univerzitní nemocnice v Uppsale ve Švédsku. Experiment byl proveden ve spolupráci s dr. Tomasem Lorantem, Ph.D., pod vedením doc. Cecilie Johnson, Ph.D. a prof. Gunnarem Fufvessonem, Ph.D. S laboratorními zvířaty bylo nakládáno dle příslušných švédských a mezinárodních zákonů.

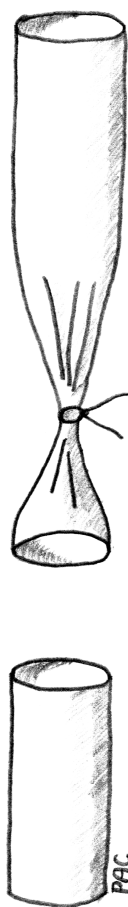
Cílem experimentu bylo arteficiálně navodit únik lymfy do retroperitonea, a tak namodelovat poranění lymfatických cév, které je prvním a nezbytným krokem vzniku lymfokély.

Byla použita 4 zvířata o hmotnosti 300 - 320g. Operace byla provedena v celkové anestézii intraperitoneálně podaným barbiturátem, v poloze na zádech. Peroperačně byla subkutánně podána penicilinová antibiotika v jednorázové dávce. Operační výkon byl proveden pod operačním mikroskopem. Ze střední laparotomie byla otevřena dutina břišní. Střevní kličky byly odsunuty vpravo laterálně. Zadní list peritonea byl protnut šikmo, vlevo laterálně podél radixu mesenteria. Zde byla lokalizována aorta. Dorzálně od aorty je přítomen hlavní mízní kmen (Obr. 22).



*Obr. 22 Schéma umístění mízovodu v retroperitoneu u laboratorního potkana (protnuto zadní nástěnné peritoneum) (autor)*

Po jeho mikrochirurgickém vypreparování byl kraniálně ligován vstřebatelnou ligaturou Vicryl® 4/0. Během několika desítek sekund došlo k dilataci mízovodu distálně od ligatury. Poté byl mízovod příčně a úplně přerušen a distální pahýl byl ponechán otevřený (Obr. 23). Při přerušení mízovodu došlo k výlevu malého množství mléčně zbarvené lymfy.



*Obr. 23 Způsob přerušení mízovodu; proximální konec je ligovaný, distální je ponechán otevřený (autor)*

Aby došlo k zabránění toku uniklé lymfy do peritonea byla provedena chirurgická rekonstrukce zadního listu nástěnného peritonea pokračovacím stehem Vicryl® 5/0. Tím došlo opět k oddělení peritonea od retroperitonea s otevřeným mízovodem. Na konci operačního výkonu byla provedena sutura laparotomie pokračovacím stehem.

Již během prvního pooperačního dne byla u experimentálních zvířat zahájena standardní perorální výživa. Laboratorní zvířata byla očekována po dobu 10 dnů. Po uplynutí 10 dnů byla experimentální zvířata usmrcena intraperitoneálně podanou toxickou dávkou barbiturátu. Po usmrcení zvířat byla provedena pitva s plánem histologického vyšetření fibrotických změn retroperitonea a histologického vyšetření pouzdra retroperitoneálního depozita lymfy.

#### **4.4.4. Výsledky**

Jedno laboratorní zvíře od operačního výkonu neprospívalo a uhynulo po 27 hodinách od operace. Ostatní zvířata prospívala bez problémů po celých plánovaných 10 dnů. Nebyl zaznamenán pokles hmotnosti.

Pitevní nález uhynulého zvířete neobjasnil příčinu úhynu. Nebyly zaznamenány známky krvácení, ani střevní neprůchodnosti. V dutině břišní, ani v retroperitoneu nebyla nalezena volná tekutina. Nebyla nalezena chirurgická příčina uhynutí.

Všetchna observovaná zvířata byla usmrcena po plánovaných 10 dnech. Při usmrcení byla hmotnost 310 – 320g. Operační rány byly zhojeny bez komplikací, stehy byly ještě přítomny. V dutině břišní nebyl nález volné tekutiny v peritoneu. Zadní list nástěnného peritonea byl zhojen, byl přítomen steh, kterým bylo peritoneum zrekonstruováno. Po protnutí zadního listu nástěnného peritonea byl v retroperitoneu nalezen zcela fyziologický stav. Nebyla nalezena žádná tekutinová kolekce. Byl nalezen ligovaný proximální pahýl přerušného mízovodu, který byl uzavřen. Distální pahýl, který byl při operaci ponechán otevřený, nalezen nebyl. V retroperitoneu nebyly žádné makroskopické známky zánětu, ani retroperitoneální fibrózy způsobené únikem lymfy, ale ani vlastním operačním výkonem.

#### 4.4.5. Závěr

Vzhledem k tomu, že na použitých experimentálních zvířatech nebyly pozorovány žádné patologické změny ve smyslu patologické kolekce uniklé lymfy v retroperitoneu, ani v peritoneální dutině, nebylo možno provést zamýšlená histologická vyšetření změněných tkání. Zřejmě díky obrovské regenerační schopnosti organismu laboratorního potkana došlo velmi rychle k vytvoření kolaterálního lymfatického řečiště, a tak včasnou regeneraci lymfatické drenáže z celé dolní poloviny těla. Rozsáhlé narušení lymfatické drenáže na našich experimentálních zvířatech nezanechalo žádné patologicko-anatomické změny, ani vzhledem k dobrému pooperačnímu průběhu nevedlo ani k metabolickým změnám.

Na základě našich pozorování lze konstatovat, že laboratorní potkan není vhodným objektem, který by bylo možno použít jako model ke zkoumání patogeneze lymfokély. Otázkou tedy nadále zůstává, které z dostupných laboratorních zvířat by bylo možno použít. I z hlediska interpretace výsledků se jeví perspektivní prase. Jeho nevýhodou je však mnohem vyšší finanční náročnost provedeního experimentu, což neumožňuje extenzivní sledování na větším souboru zvířat.

## 5. Splnění cílů dizertační práce

V úvodu této dizertační práce byly vytyčeny tyto úkoly:

1. Jaká je úloha proteinů v patogenezi potransplantační lymfokély?
2. Je možno na základě znalostí metabolismu proteinů predikovat nemocné ve vyšším riziku vzniku lymfokély po transplantaci?
3. Existuje možnost určení zdroje lymfy, která tvoří obsah potransplantační lymfokély?
4. Je možno vytvořit zvířecí model ke studiu patogeneze lymfokély?

V teoretické části práce je podán široký přehled diagnostických i terapeutických možností. Diagnostické přístupy zahrnují možné fyzikální nálezy spojené s lymfokélou, jsou zde prezentována indikační kritéria pro jednotlivá zobrazovací vyšetření. Terapeutické přístupy zahrnují širokou škálu miniinvazivních i operačních technik, které lze použít k bezpečné léčbě transplantovaných nemocných s lymfokélou. Většina jmenovaných postupů je běžně využitelná v denní praxi.

Ve výzkumné části jsou souhrnně prezentovány práce, které byly provedeny na Urologické klinice FN a LF UK v Hradci Králové. Všechny provedené práce byly koncipovány tak, aby mohly dát relevantní odpovědi na výše položené otázky. Na základě získaných výsledků, které byly prezentovány na různých odborných fórech lze podat následující odpovědi. Experimentální část byla provedena ve výzkumné laboratoři Kliniky chirurgie jater a transplantační chirurgie v Univerzitní nemocnici v Uppsale ve Švédsku.

1. Lymfokéla je chirurgická komplikace způsobená únikem lymfy z porušených lymfatických cév. Vlastní chirurgický výkon je prvním krokem, kdy dojde k úniku lymfy. Tento krok je pro patogenezi naprosto zásadní. Pokud nedojde k porušení celistvosti lymfatického systému, nemůže dojít ke vzniku lymfokély! Na druhou stranu transplantace ledviny je výkon, který je spojen s větším či menším porušením lymfatických cév u příjemce, ale i u dárce, resp. odebírané ledviny.

Na základě výsledků našeho výzkumu lze říci, že proteiny (metabolický faktor) sehrává významnou roli v druhé fázi patogenetického procesu potransplantační lymfokély. Proteiny svým onkotickým tlakem působí jako protektivní faktor. Ty jsou zodpovědné za zpětné vstřebání uniklé lymfy zpět do tkání a lymfatických cév. U

hypoproteinemického nemocného je tedy výrazně vyšší riziko vzniku potransplantační lymfokély.

Na základě našich výsledků lze jednoznačně říci, že proteinemie u transplantovaných nemocných s lymfokélou je nižší dokonce již před transplantací. Po transplantaci se tento rozdíl udržuje nebo dokonce ještě zvýrazňuje. Ruku v ruce s hladinou bílkovin a jejich jednotlivých frakcí jde i hodnota jejich koloidně osmotického tlaku. I hodnota tohoto tlaku je signifikantně nižší u nemocných s lymfokélou. To potvrzuje myšlenku, že koloidně osmotický tlak je jedním z metabolických faktorů, které se uplatňují v patogenezi potransplantační lymfokély.

2. Pomocí statistického softwaru byl vytvořen tzv. Lymphocyte Formation Risk Index (LFRI), který je založen na předoperační elektroforetické analýze bílkovin. Z jednotlivých frakcí jsou využity hodnoty albuminu,  $\alpha_1$ -globulinů a  $\gamma$ -globulinů.

$$\text{LFRI} = \text{albumin} / (\alpha_1\text{-globulin} + \gamma\text{-globulin})$$

Na základě statistické analýzy byla stanovena diskriminační hodnota (cut-off) tohoto testu na 2,5. Pokud je hodnota LFRI nižší než 2,5, pak je u pacienta vysoké metabolické riziko vzniku lymfokély po transplantaci. Nesmírnou výhodou je, že tuto informaci můžeme získat již před operací. Pacient s vysokým metabolickým rizikem vzniku lymfokély pak vyžaduje velmi šetrný operační výkon, který by měl minimalizovat únik lymfy do tkání. Takový pacient pak vyžaduje i zvýšenou péči o proteinový metabolismus po operaci. Tato cesta nabízí jednu z možností, jak minimalizovat výskyt lymfokély se všemi důsledky.

3. Lymfokéla obsahuje lymfu, která teoreticky může pocházet ze dvou zdrojů. Jedním z nich je lymfatický systém příjemce, resp. porušené ilické lymfatické cévy příjemce. Druhým zdrojem pak může být lymfa z narušené lymfatické drenáže transplantované ledviny. Obvykle se na tvorbě lymfokély podílejí oba zdroje různým podílem. Doposud nebyla k dispozici žádná metoda, která by dokázala odhalit příslušný zdroj. Naše technika je založena na enzymové analýze lymfy obsažené v lymfokéle. Každý z možných zdrojů, jak jsme prokázali, má odlišnou enzymovou aktivitu. Toho jsme využili k detekci zdroje uniklé lymfy. Díky vytvořenému nomogramu jsme schopni

odhadnout podíl lymfy z ledviny a z ilických cév na obsahu lymfokély. Tato informace je důležitá pro pochopení patogeneze lymfokély. Současně může být využita k hodnocení účinnosti různých preventivních a profylaktických opatření. Důležité výsledky může mít sledování vlivu různých rizikových faktorů na ovlivnění zdroje úniku lymfy.

4. Námí provedený experiment na laboratorním potkanovi ukázal cestu, jakou by bylo možné iatrogeně v experimentu navodit únik lymfy do retroperitonea, vytvořit tak vhodný model, na kterém by bylo dále možno studovat další vlivy vzniku lymfokély. Na druhou stranu se ukázalo, že laboratorní potkan, který je k experimentu na lymfatickém systému nevhodný. Do budoucna tedy bude třeba najít jiné laboratorní zvíře, jehož regenerační schopnosti budou srovnatelnější s lidským organismem, a tak budou výsledky lépe reprodukovatelné.

Tato práce přináší nový, doposud nezkoumaný ani nepublikovaný pohled na problematiku lymfokély. Znovu potvrzuje, že i jasná chirurgická komplikace může mít mnohem hlubší metabolické pozadí, které je nutno brát na zřetel. Přináší praktické informace, které lze snadno využít v běžné praxi. Respektování těchto informací může přinést nižší výskyt chirurgické komplikace, jakou je lymfokéla. To se může odrazit v dalším zlepšení výsledků transplantací ledvin.



## 6. Závěr

Lymfokéla patří mezi chirurgické komplikace, se kterými se setkávají operatři všech chirurgických disciplín, kteří se zabývají operacemi na lymfatickém systému. První, kdo se s lymfokélou setkali byli gynekologové u radikálních operací pro zhoubné novotvary. Transplantační chirurgové se s lymfokélou setkávají v současnosti nejčastěji. Důvodů pro to je hned několik. Pracují s orgánem, který byl přenesen mezi tělem dárce a příjemce, při čemž byly úplně přerušeny veškeré cévní struktury. Dalším faktorem je vlastní metabolické onemocnění, kterým je chronické selhání ledvin.

Studium jednotlivých fází patogeneze lymfokély ukazuje, že vznik této chirurgické komplikace není jen chirurgickou záležitostí. Práce odhaluje metabolické pozadí této problematiky v širších souvislostech. Narušení rovnováhy v hladinách proteinů může významně ovlivnit osmotické parametry v organismu příjemce. Vznik lymfokély je jedním z řady klinických důsledků, nikoliv však jediným. Cílem práce nebylo odhalovat následky narušení proteinového metabolismu u nemocného po transplantaci, ale zaměřit se na proteino-metabolické aspekty vzniku lymfokély.

Na druhou stranu cílem této práce není vytvořit „metabolické alibi“ pro chirurga, u jehož pacienta se lymfokéla po transplantaci objevila. Na tomto místě je třeba zdůraznit, že právě ruka chirurga narušila celistvost lymfatických cév, z nichž následně došlo k úniku lymfy a tak byl položen základ lymfokély. Bez tohoto primárního inzultu žádná lymfokéla vzniknout nemůže a také nevzniká. Metabolické pozadí je jen jedním z dalších faktorů zvyšující riziko jejího vzniku.

Rukou chirurga lymfokéla vzniká a rukou chirurga je také často léčena. Tato práce ve svém teoretickém úvodu nabízí širokou škálu možných chirurgických metod. V současnosti je jejich spektrum dostatečné, vždy je možno vybrat a použít adekvátní postup. Při indikaci léčby je vždy zásadní rozhodnutí, zda je přítomná lymfokéla symptomatická či ne a zda nějakým způsobem ohrožuje transplantovanou ledvinu či transplantovaného pacienta. Pokud z přítomnosti lymfokély vyplývá jakékoliv riziko, pak je třeba radikálně zasáhnout.

Cílem práce bylo objevit chirurgické a metabolické příčiny vzniku lymfokély. Jak již bylo výše řečeno, využít výsledků v praxi při prevenci a léčbě lymfokély, která představuje závažnou komplikaci při transplantaci ledviny.

## **7. Summary**

### **7.1. Introduction**

Aim of this paper is to describe, understand and explain pathogenetic details of the post-transplant lymphocele. About 20% of the kidney transplanted patients have experienced this kind of surgical complications. It is usually non-serious complication; it is common asymptomatic without any clinical and laboratory symptoms. But about one fifth of them can be very dangerous for the transplanted kidney or even for transplanted patient.

Although many diagnostic tools and therapeutic methods are well known and well described, there is a lack of knowledge about many details of the pathogenesis of the lymphocele. No metabolic aspects of the lymphocele formation are known in the literature.

### **7.2. The aims of the paper**

1. What is the role of proteins in the post-transplant lymphocele pathogenesis?
2. Is it able to find patients with the kidney transplant in high risk of the lymphocele development according to the protein metabolism knowlage?
3. Is it able to find primary source of the lymph inside the lymphocele ?
4. Is it able to create animal model for the lymphocele pathogenesis study?

### **7.3. The conclusions and the utilization for clinical practice**

1. The lymphocele is a surgical transplant complication resulting from lymphatic vessels injury. This injury is background of the lymphocele pathogenesis, no lymphocele cannot become into existence without this step. On the other hand, the all organ procurement and transplantation procedures are associated with any rate of this injury at all time.

Our results present proteins as a very important factor influencing interstitial fluids transport. The colloid osmotic pressure of the proteins controls interstitial fluids

flow even across the vessel walls. Lymph fluid flow is also under the osmotic pressure control. The proteins play serious role in the second phase post-transplant lymphocele pathogenesis. At first, proteins control return of the leaked lymph back into the lymphatic vessels. Finally, inflammatory proteins participate on development of the fibrous lymphocele capsule.

Postoperative care for protein metabolism seems to be very important in the protection against the post-transplant lymphocele formation. Carefully metabolic care for patient after renal transplantation should help to decline risk of lymphocele.

2. The knowledge of the pre-transplant protein level and its fractions is very useful for relevant estimation of the risk of the post-transplant lymphocele formation.

Calculation of the Lymphocele Formation Risk Index seems to be useful instrument for evaluation of patients in high risk of the lymphocele development.

$$\text{LFRI} = \text{albumin} / (\alpha_1\text{-globulin} + \gamma\text{-globulin}) \quad (\text{cut-off} = 2,5)$$

LFRI calculates with albumins,  $\alpha_1$ -globulins and  $\gamma$ -globulins. Albumins act as the protective factors. The  $\alpha_1$ -globulins and  $\gamma$ -globulins are metabolic factors supporting fibrous capsule formation. Surgery in high risk cohort of patients has to be done very carefully, with meticulous preparation of all structures. This is possible way how to decline lymphatic leakage as the first step of the lymphocele pathogenesis.

3. Enzymatic analysis is simple tool for estimation of the lymphocele origin. Till now no method how to find a lymphocele origin was described. Enzymatic analysis is a possible instrument, how to approximately detect primary source of lymphatic leakage. It could help us to improve surgical technique and finally improve results of transplantations.
4. The performed animal laboratory experiment has shown the possible way, how to experimentally induce the escape of the lymph into the retroperitoneal space. How to make a suitable model for study of different factors playing role in the lymphocele pathogenesis. On the other hand, our results show that laboratory rat is not an animal suitable for experiment on the lymphatic system because of very intensive tissue regeneration ability. We have to find the other animal for this kind of experiment to reach an optimal results.

This work brings a new point of view on the old problem - lymphocele. Detail understanding of more steps of its pathogenesis can help us successfully cope with this complication. Detail background understanding even can help us to prevent its coming into existence. It should be our objective number one in general.

This paper offers to answer questions declared as the aims of this work. These pieces of information are clinically usable.

## 8. Seznamy

### 8.1. Seznam citované literatury

(dle ČSN ISO 690 a ČSN ISO 690-2)

1. ADAMEC, M. – JANOUŠEK, L. Historie transplantací nitrobršních orgánů v IKEM Praha z pohledu chirurga. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005, roč. 3, Suppl 1, s. 8-12.
2. ADAMSON, R.H. – LENZ, J.F. – ZHANG, X. et al. Oncotic pressure opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol* 2004, roč.13, č. 557(3), s. 889-907.
3. ADANI, G.L. – BACCARANI, U. – BRESADOLA, V. et al. Graft loss due to percutaneous sclerotherapy of a lymphocele using acetic acid after renal transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005, roč. 26, č.6, s. 836-838.
4. AHLQUIST, J. Equation for osmotic pressure of serum protein (fractions). *J Appl Physiol* 2004, roč. 12, č. 96, s.762-764.
5. AMANTE, A.J. – KAHAN, B.D. Technical complication of renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1994, roč. 27, č. 74, s. 1117.
6. ANDERSEN, K.E. – KRISTIENSEN, J.H. – FREDERIKSEN, J.H. et al: Gamma camera scintigraphy in diagnosis of lymphocele following renal transplantation. *Int Urol Nephrol* 1979, roč. 11, č. 2, s.151-4.
7. ATRAY, N.K. – MOORE, F. – ZAMAN, F. et al. Posttransplant lymphocele: a single centre experience. *Clin Transplant* 2004, č. 18 (Suppl), s. 46.
8. BAILEY, S.H. – MONE, M.C. – HOLMAN, M.C. et al. Laparoscopic treatment of postrenal transplant lymphoceles. *Surg Endosc* 2003, roč. 7, č. 3, s. 1896-1899.
9. BISCHOF, G. – ROCKENSCHAUB, S. – BERLAKOVICH, G. et al. Management of lymphoceles after kidney transplantation. *Transpl Int* 1998, roč.11, č. 1, s. 277.
10. BOECKMANN, W. – BRAUERS, A. – WOLF, J.M. et al. Laparoscopic marsupialization of symptomatic post-transplant lymphoceles. *Scand J Urol Nephrol* 1996, roč. 30, č. 4, s. 277-279.
11. BOEDEKER, A. – ROIKJAER, O. – RASMUSSEN, F. et al. Lymphocele following renal transplantation: a clinical study. *Transplant Proc* 1990, roč. 22, č. 1, s. 154.
12. BRAUN, W.E. – BANOWSKY, L.H. – STRAFFON, R.A. et al. Lymphocytes associated with renal transplantation. Report of 15 cases and review of the literature. *Am J Med* 1974, roč. 17, č. 57. s. 714.
13. BROWNE, R.F.J – TUTTE, D.J. Imaging of the renal transplant: Comparison of MRI with duplex sonography. *Abdominal Imag* 2006, roč. 31, č. 4, s. 461 – 482.
14. BURGOS, F.J. – PASCUAL, J. – QUICIOS et al. Post-kidney transplant surgical complications under new immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 2006, roč. 38, č. 6, s. 2445-2447.
15. BURGOS, F.J. – TERUEL, F.J. – MAYAYO, T. et al. Diagnosis and management of lymphoceles after renal transplantation. *Br J Urol* 1988, roč. 61, č. 4, s. 289-293.
16. BURLESSON, R.L. – MARBERGER, P.D. Prevention of lymphocele formation following renal allotransplantation. *J Urol* 1982, roč. 127, č. 18, s. 152-153.
17. BYRON, R.L.Jr – YONEMOTO, R.H. – DAVAJAN, V. et al: Lymphocysts: Surgical correction and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1966, roč. 94, s. 203-207.

18. CALENDO, M.V. – LEE, D.E. – QUEIROZ, R. et al. Sclerotherapy with use of doxycycline after percutaneous drainage of postoperative lymphoceles. *J Vasc Interv Radiol* 2001, roč. 12, č. 73, s. 203-205.
19. CAMPOSALÉ, E. – BUSI, N. – VALLE, R.D. et al. Octreotide on the treatment of lymphorrhea after renal transplantation: a preliminary experience. *Transplant Proc* 2006, roč. 38, č. 4, s. 1047-1048.
20. CARRERA, C. – BURGOS, F.J. – RODRIGUES, R. et al. Sclerotherapy of post-renal transplantation lymphocele with percutaneous instillation of amidotrizoate. *Actas Urol Esp* 1996, roč. 20, č. 4, s.389-394.
21. CINTIN, C. – JOFFE, P. Nephrogenic ascites. Case report and review of the literature. *Scand J Urol Nephrol.* 1994, roč. 28, č. 3, s. 311-314.
22. DAMMAIER, B.G. – LEHNHARDT, A. – GLUER, S. et al. Laparoscopic fenestration of posttransplant lymphoceles in children. *J Pediatr Surg* 2004, roč. 39, č. 8, s. 1230-1232.
23. DEAN, P. – LUND, W.J. – LARSON, T.S. et al: Wound healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison on Sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004, roč. 77, č.6, s. 1555.
24. DOEHN, C. – FORNARA, P. – FRICKE, L. et al. Laparoscopic fenestration of posttransplant lymphocele. *Surg Endosc* 2002, roč. 16, č. 4, s. 690-695.
25. DRAFT, H.H. – ANJUM, M.R. – WYNN, J.J. et al. The impact of pre-transplant obesity on renal transplant outcomes. *Clin Transplant* 1997, roč. 11, č.3,s. 493.
26. DUBEAUX, V.T. – OLIVEIRA, R.M. – MOURA, V.J. et al. Assesment of lymphocele incidence following 450 renal transplantations. *Int Braz J Urol* 2004, roč. 30, č.1, s. 18-21.
27. DUPREE, H.J. – FONARA, P. – LEWEJOHAN, J.C. et al. Laparoscopic treatment of lymphoceles in patients after renal transplantation. *Clin Transplant* 2001, roč. 15, č. 1, s.375.
28. ELDER, R.- SCHWEIZER, R.T. Pelvis lymphocele causing fatal pulmonary embolus in kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 1983, roč. 15, č. 4, s. 2164-2167.
29. ESTERL, R.M. – HALFF, G.A. The use of methylene blue in the identification of lymphoceles after renal transplantation. *Urology* 1995, roč. 45, č. 6, s. 1088-1089.
30. FERNANDEZ, A. – ORTE, L. – RODRIGUEZ, L.J.M. et al. Lymphorrhea as postoperative complication of living donor nephrectomy: a case report. *J Urol* 1988, roč. 140, č. 5, s. 1514.
31. FLECHNER, S. – ZHOU, L. – DERWEESH, I. et al. The impact of Sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine and steroids on wound healing in 513 kidney transplant recipients. *Transplantation* 2003, roč. 76, č. 6, s. 1729.
32. FOLK, J.J. – MUSA, A.G. Management of persistent lymphocele by sclerotherapy with doxycycline. *Eur J Obstet Gyvecol Reprod Biol* 1995, roč. 60, č. 1, s. 191.
33. FORTENBERY, E.J. – BLUE, P.W. – VAN NOSTRAND, D. et al. Lymphocele: the spectrum of scintigraphic findings in lymphoceles associated with renal transplant. *J Nucl Med* 1990, roč. 31, č. 10, s.1627-1631.
34. FULLER, T.F. – KANG, S.M. – HIROSE, R. et al: Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage. *J Urol* 2003, roč. 169, č. 6, s. 2022.
35. GHAVAMIAN, R. – AYVAZIAN, P.J. – KHAULI, R.J. Mangement of postrenal transplantation lymphoceles. *Infect Urol* 1999, roč. 12, č. 1, s. 6-10.
36. GIBERSON, W.G. – MCCARTHY, P.M. – KAUFMAN, B.U. Fibrin glue for treatment of persistent lymphatic drainage. *J Pediatr Surg* 1988, roč. 23, č.3, s. 1188-1189.

37. GIESSING, M. – BUDDE, K. Sirolimus and lymphocele formation after kidney transplantation: an immunosuppressive medication as co-factor for surgical problem? *Nephrol Dial Transplant* 2003, roč. 18, č. 2, s. 448-449.
38. GIESSING, M. – FISCHER, T.J. – DEGER, S. et al. Increased frequency of lymphoceles under treatment with sirolimus following renal transplantation: a single center experience. *Transplant Proc* 2002, roč. 34, č. 5, s. 1815-1816.
39. GILL, I.S. – HODGE, E.E. – MUNCH, L.C. et al Transperitoneal marsupialization of lymphoceles: comparison of laparoscopic and open techniques. *J Urol* 1995, roč. 153, č. 2, s. 706.
40. GILLILAND, J.D. – SPIES, J.B. – BROWN, S.B. et al. Lymphoceles: percutaneous treatment with povidone-iodine sclerosis. *Radiology* 1989, roč. 171, č. 1, s. 227-229.
41. GOEL, M. – FLECHNER, S.M. – ZHOU, L. et al. The influence of various maintenance immunosuppressive drugs on lymphocele formation and treatment after kidney transplantation. *J Urol* 2004, roč. 171, č. 6, s. 1788.
42. GRUENNER, R.W.G. – FASLA, C. – BENEDETTI, E. et al. Laparoscopic drainage of lymphoceles after kidney transplantations. *Surgery* 1996, roč. 117, č. 3, s. 288-295.
43. HAMZA, A. – FISHER, K. – KOCH, E. et al. Diagnostic and therapy of lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2006, roč. 38, č. 2, s. 701-706.
44. HEAF, J.G. – SARAC, S. – AFZAL, S. A high peritoneal large pore fluid flux causes hypoalbuminaemia and is a risk factor for death in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005, roč. 20, č. 10, s. 2194-2201.
45. HELTNE, J.K. – BERT, J. – LUND, T. et al. Temperature-related fluid extravasation during cardiopulmonary bypass: An analysis of filtration coefficients and transcapillary pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, roč. 46, č. 1, s. 51-56.
46. HERRERO, J.A. – SEVILLA, J.A. – CONTRERAS, E. et al. Urinary ascites in renal transplant after intraperitoneal derivation of a lymphocele. *Nephrol Dial Transplant* 1998, roč. 13, č. 7, s. 1838-1839.
47. HERRERO, J.A. – ANDRES, A. – LEIVA, O. et al. Role of immunosuppressive treatment based on mycophenolate mofetil in posttransplantation renal surgical complications. *Transplant Proc* 2002, roč. 34, č. 1, s. 96.
48. HOEFS, J.C. Globulin correction of the albumin gradient: correlation with measured serum to ascites colloid osmotic pressure gradients. *Hepatology* 1992, roč. 16, č. 2, s. 396-403.
49. HOWARD, R.J. – SIMMONS, R.L. – NAJARIAN, J.S. Prevention of lymphoceles following renal transplantation. *ANN Surg* 1976, roč. 184, č. 2, s. 166-168.
50. HSU, T.H.S. – GILL, I.S. – GRIME, M.T. et al. Laparoscopic lymphocelelectomy: a multi-institutional analysis. *J Urol* 2000, č. 163, s. 1096-1099.
51. HUILGOL, A.K. – SUNDAR, S. – KARUNADAGARAN, S. et al: Lymphoceles and their management in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003, roč. 35, č. 1, s. 323.
52. CHANDRAN, K.G. – GADWOOD, K.A. – ING, T.S. et al: Spontaneous intraperitoneal rupture of a lymphocele associated with a renal allograft. *Transplant Proc* 1985, roč. 17, č. 4, s. 2011-2013.
53. CHANDRASEKARAN, D. – MEYYAPPAN, R.M. – RAJARAMAN, T. Instillation of povidone to treat and prevent lymphocele after renal transplantation. *BJU Int* 2003, roč. 91, č. 1, s. 296.
54. CHIN, A.I. – RAGAVENDRA, N. – HILBORNE, L. et al. Fibrin sealant sclerotherapy for treatment of lymphoceles following renal transplantation. *J Urol* 2003, roč. 170, č. 1, s. 380.
55. INDUHARA, R. – MENON, M. – KHAULI, R.B. Posttransplant lymphocele presenting as "acute abdomen". *Am J Nephrol* 1994, roč. 14, č. 2, s. 154-156.

56. INOCENCIO, N.F. – PERCE, J.M. – ROSENBERG, J.C. et al: Renal allograft with massive perirenal accumulation of lymph. *Br Med J* 1969, roč.3, č. 2, s. 452-453.
57. JOHNSON, D.W. – ISABEL, D.W. – BROWN, A.M. et al: The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002, roč. 73, č. 3, s. 675.
58. KAHAN, B.D. – CAMARDO, J.S. Rapamycin: Clinical results and future opportunities. *Transplantation* 2001, roč. 72, č. 7, s. 1181-1193.
59. KAHAN, B.D. for the Rapamunne U.S. Study group. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: A randomised multicentre study. *Lancet* 2000, roč. 356, č. 1, s. 197.
60. KAHAN, B.D. – PODBIELSKI, J. – NAPOLI, K.L. et al: Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation* 1998, roč. 66, č. 7, s. 1040.
61. KAHAN, D.B. – PONTICELLI, C. Surgical complications. In Kahan BD, Ponticelli C. Principles and practise of renal transplantation. 1th ed. London: Martin Dunitz Ltd; 2000: 243-246.
62. KATZ, R. – LANDAU, E.H. – PIKARSKY, A.J. et al. Bladder outlet obstruction by a lymphocele following kidney transplantation. *Urol Int* 1997, roč. 59, č. 3, s. 186-187.
63. KAY, R. – FUCHS, E. – BARRY, J.M. Management of postoperative pelvic lymphoceles. *Urology* 1980, roč. 15, č. 2, s. 345.
64. KHAULI, R.B. – MOSENTHAL, A.C. – CAUSAJ, P.F. Treatment of lymphocele and lymphatic fistula following renal transplantation by laparoscopic pertoneal window. *J Urol* 1992, roč. 147, č. 5, s. 1353-1353.
65. KHAULI, R.B. – STOFF, J.S. – LOVEWELL, T. et al. Post-transplant lymphoceles: a critical look into risk factors, pathophysiology and management. *J Urol* 1993, roč. 148, č. 1, s. 22-26.
66. KIM, J.K. – JEONG, Y.Y. – KIM, Y.H. et al. Postoperative pelvic lymphocele: treatment with simple percutaneous catheter drainage. *Radiology* 1999, roč. 21, s. 390.
67. KISE, H. – SHIBAHARA, T. – MATSUURA, H. Kise H. et al. Laparoscopic fenestration of lymphocele after renal transplantation: report of two cases. *Hinyokia Kyo* 1998, roč. 44, č. 5, s. 323-325.
68. KLIEWER, M.A. – WOODRUFF, W.W. – BOWIE, J.D. Mucinous cystadenoma simulating renal transplant lymphocele. *J Clin Ultrasound* 1989, roč. 17, č. 2, s. 119-122.
69. KOBAYASHI, T. - INOUE, S. Lymphatic cyst seen after radical hysterectomy for cancer of the uterine cervix and its clinical significance. *Clin Gynec Obstet Tokyo* 1950, č. 4, s. 91.
70. KOHLER, A – SIMMEN, H.P. – SEELENAG, W. et al. Traumatic rupture of kidney transplant in chronic lymphocele. *Langenbecks Arch Chir* 1992, č. 377(4), s. 222-225.
71. KROL, R. – KOLONKO, A. – CHUDEK, J. et al. Did volume of lymphocele after kidney transplantation determine the choice of treatment modality? *Transpl Proc* 2007, roč. 39, č. 9, s. 2740-2743.
72. KUČERA, M. – ADAMEC, M. Chirurgické komplikace po transplantaci ledviny. *Rozhl Chir* 1996, roč. 75, č. 9, s. 445-449.
73. KURATA, A. – AOKI, Y. – TANAKA, K. Simple one-step catheter placement for the treatment of infected lymphocele. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003, roč. 27, č. 106(1), s. 69-71.
74. KUZUHARA, K. – INOUE, S. – DOBASHI Y. et al. Ethanol ablation of lymphocele after renal transplantation: a minimally invasive approach. *Transplant Proc* 1997, roč. 29, č.1-2, s. 147-150.



75. KUZUHARA, K. – NISHIMORI, S. – KUROOKA, Y. et al. Conservative treatment of lymphocele after renal transplantation, using 95% ethanol instillation. *Transplant Proc* 1994, roč. 26, č. 4, s. 1988-1990.
76. LANGER, R.M. – KAHAN, B. Incidence, therapy, and consequences of lymphoceles after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002, roč. 75, č. 6, s. 804-808.
77. LANGER, R.M. – KAHAN, B.D. Sirolimus does not increase the risk for postoperative thromboembolic events among renal transplant recipients. *Transplantation* 2003, roč. 76, č. 2, s. 318-323.
78. LANGER, R.M. – KAHAN, B.D. Incidence, therapy and consequences of lymphoceles after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002, roč. 75, č. 6, s. 804-808.
79. LÄNGLE, F. – SCHURAWITZKI, H. – MUHLBACHER, F. et al. Treatment of lymphoceles following renal transplantation. *Transplant Proc* 1990, roč. 22, č. 4, s. 1420-1422.
80. LAYMAN, R.E. – McNALLY, M. KILIAN, C. et al. Does opening the peritoneum at the time of renal transplantation prevent lymphocele formation? *Transplant Proc* 2006, roč. 38, č. 5, s. 3524-3526.
81. LERUT, T. – LERUT, J. – BROOS, P. et al. Lymphatic complications in renal transplantation. *Eur Urol* 1980, roč. 6, č. 2, s. 83-89.
82. LEVICK, J.R. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 2004, roč. 57, č. 3, s. 704.
83. LIN, J.J. – SORBI, D. – UY, J.P. et al. Doxycycline sclerotherapy of lymphocele after renal transplantation and its inhibition of gelatinase activity. *Transplant Proc* 1993, roč. 25, č. 6, s. 3320-3324.
84. LIPAY, M.S. – NORONHA, I.L. – VIDONHO, A, Jr. et al. Lymphocele: a possible relationship with acute cellular rejection in kidney transplantation. *Sao Paulo Med J* 1999, roč. 117, č. 6, s. 238-242.
85. LLEDO, G. – HERNANDEZ, F.C. – ECRIBANO, P.G. et al. Lymphocele after renal transplantation: therapeutic controversies in the age of laparoscopy. *Actas Urol Esp* 1996, roč. 20, č. 7, s. 648-54.
86. LUNDIN, C. – BERSZTEL, A. – WAHLBERG, J. et al. Low molecular weight heparin prophylaxis increased the incidence of lymphocele after kidney transplantation. *Ups J Med Sci* 2002, roč. 107, č. 1, s. 9-15.
87. MALOVRH, M. – KANDUS, A. – BUTUROVIC-PONIKVAR, J. et al. Frequency and clinical influence of lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1990, roč. 22, č. 4, s. 1423-1424.
88. MANFRO, R.C. – COMERLATO, L. – BERDICHEWSKY et al. Nephrotoxic acute renal failure in renal transplant patient with recurrent lymphocele treated with povidone-iodine irrigation. *Am J Kidney Dis* 2002, roč. 40, č. 3, s. 655-657.
89. MARENZI, G. – ASSANELLI, E. – MARANA, I. et al. N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *New E J of Med* 2006, roč. 26, s. 2773 – 2782.
90. MARTIN, X. – ABOUTAIEB, R. – DAWAHRA, M. et al. Treatment of lymphocele after kidney transplantation. *Prog Urol* 1996, roč. 6, č. 2, s. 260-263.
91. MARTIN, X. – PANGAUD, C. – DAWAHARA, M. et al. Role of coelioscopy in the treatment of lymphocele after transplantation. *Bull Acad Natl Med* 1996, roč. 180, č. 3, s. 611-618.

92. MARTINEZ JABALOYAS, J.M. – MORERA MARTINEZ, J. – PONTONES MORENO, J.L. et al. Lymphocele as a complication of renal transplantation. *Actas Urol Esp* 1994, roč. 18, č. 2, s. 106-110.
93. MARTINEZ-OCANA, J.C. – LAUZURICA, R. – CASTELLOTE, E. et al. Adult polycystic kidney disease: a risk factor for lymphocele formation after renal transplantation? *Transplant Proc* 1994, roč. 26, č. 12, s. 1421-1430.
94. MASON, H.S. – RESNICK, D. – BENEDETTI, E. Laparoscopic drainage of giant lymphocele after renal transplantation, *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 1999, roč. 9, č. 2, s. 165-169.
95. MAYO, R.R. – LIPSCHUTZ, D. An interesting case of failed renal transplant complicated by a lymphocele infected with *Pasteurella multocida* and a review of the literature. *Am J Nephrol* 1996, roč. 16, č. 4, s. 361-316.
96. McCULLOUGH, C.S. – SOPER, N.J. – CLAYMANT, R.V. et al. Laparoscopic drainage of posttransplant lymphocele. *Transplantation* 1991, roč. 61, č. 6, s. 725.
97. McLOUGHLIN, M.G. – WILIAMS, G.M. Late perirenal lymphocele causing ureteral and arterial obstruction in renal transplant patients. *J Urol* 1975, roč. 114, č. 2, s. 527-530.
98. MEIER-KRISCHE, H.U. – VAGHELA, M. – THAMBUGANIPALLE, R. et al. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999, roč. 68, č. 5, s. 671.
99. MELVIN, W.S. – BUMGARDEN, W.S. – DAVIES, E.A. et al. The laparoscopic management of post-transplant lymphocele. A critical review. *Surg Endosc* 1997, roč. 11, č. 3, s. 245-248.
100. MONTALVO, B.M. – YRIZARRY, J.M. – CASILLAS, V.J. et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphoceles related to renal transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 1996, roč. 7, č. 1, s. 117-123.
101. MORI, N. Clinical and experimental studies on so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix. *J Jap Obstet Gynec Soc* 1955, roč. 2, č. 2, s. 178.
102. MORRISON, G. Metabolic effects of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Annu Rev Med.* 1989, č. 40, s. 163-172.
103. MOURAD, M. – BERTIN, D. – GIOT, J.F. et al. Laparoscopic treatment of lymphoceles following kidney transplantation by intraperitoneal fenestration and omentoplasty. *Surg Endosc* 1994, roč. 8, č. 12, s. 1427-1430.
104. MOUSSON, C. – ZANETTA, G. – TANTER, Y. et al. Late spontaneous kidney graft decapsulation with fluid collection: lymphocele or transudate? *Nephrol Dial Transplant* 1998, roč. 13, č. 7, s. 1838-1839.
105. MUNOZ, P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001, roč. 33, č. 1, s. 53-57.
106. MUOLO, A. – GALAVANTI, E. – ANCONA, G. et al. Diagnosis and therapy of lymphocele as a complication of renal transplantation. *Minerva Chir* 1980, roč. 35, č. 10, s. 797-802.
107. NESBIT, R. – BLAKE, D.D. – EKSTRAND, K. et al. Lymphocele following renal transplantation: value of ultrasonography in diagnosis and follow-up studies. *South Med J* 1976, roč. 69, č. 3, s. 303-304.
108. NGHIEM, D. – SHULAK, J.A. – CORRY, R.J. Decapsulation of the renal transplant as a mechanism of lymphocele formation. *Transplant Proc* 1982, roč. 14, č. 12, s. 741-742.
109. NGHIEM, D.D. – BECKMAN, I. Intraperitoneal catheter drainage of lymphocele: an outpatient procedure. *Transpl Int* 2005, roč. 18, č. 6, s. 721.

110. NICHOLSON, M.L. – VEITCH, P.S. Treatment of lymphocele associated with renal transplant. *Br J Urol* 1990, roč. 65, č. 3, s. 240-241.
111. NIE, X. – WANG, Z. – RODRIGUEZ, E. et al. Hypoxia induced pre-reperfusion response is critical for ischemic acute tubular necrosis. *J Amer Coll Surg* 2006, roč. 203, č. 3, Supp 1, s. 25-26.
112. NOORBALA, M.H. – GHOLAMREZAIE, H.R. Study of surgical complications between primary and secondary renal transplants. *Transplant Proc* 2005, roč. 37, č. 3, s. 2154-2156.
113. OVNAT, A. – PONTIN, A.R. – MANAS, D. et al. Omentopexy for the difficult perigraft lymphocele after renal transplantation. *S Afr J Surg* 1995, roč. 33, č. 4, s. 159-161.
114. OYEN, O. – BAKKA, A. – PFEFFER, P. et al. Laparoscopic management of post-transplant pelvic lymphoceles. *Transplant Proc* 1993, roč. 27, č. 8, s. 3449-3450.
115. OYEN, O. – SIWACH, V. – LINE, P.D. Improvement of post-transplant lymphocele treatment in the laparoscopic era. *Transpl Int* 2002, roč. 15, č. 8, s. 406-410.
116. PACOVSKY, J. Lymphocele following the renal transplantation. *Urolog pro praxi* 2004, roč. 5, č. 5, s. 210-213.
117. PASINI, J. – VIDOVIC, M. – MARKEROVIC, Z. et al. Treatment of lymphocele after kidney transplantation by povidone-iodine instillation. *Lijec Vjesn* 1986, roč. 108, č. 2-3, s. 83-85.
118. PEDERSEN, N.C. – MORRIS, B. The role of the lymphatic system in the rejection of homografts: A study of lymph from renal transplants. *J Exp Med* 1970, č. 131, s. 936.
119. RACEK, J. Elektroforéza bílkovin. In *Klinická biochemie*. 1. vyd. Praha: Galén, Karolinum 1999. Kapitola 8.1, s.60-66.
120. REEK, C. – TENSCHERT, W. – FERNANDEZ, S. et al. Occurrence of lymphoceles after allogenic kidney transplantation and their therapy. *Urologe A* 1997, roč. 36, č. 4, s. 313-317.
121. REYES-ACEVEDO, R. – BEZAURY,-RIVAS, P. – ALBERU, J. et al. Posttransplant perirenal collections: clinical significance. *Transplant Proc* 1996, roč. 28, č. 6, s. 3312-3313.
122. RIDGE, J.A. – MANCO-JOHNSON, J.A. – WEIL, R. Ultrasonographic diagnosis of infected lymphocele after kidney transplantation. *Eur Urol* 1987, roč. 13, č. 1-2, s. 31-34.
123. RISALTI, A. – CORNO, V. – DONINI, A. et al. Laparoscopic treatment of symptomatic lymphoceles after kidney transplantation. *Surg Endosc* 2000, roč. 14, č. 2, s.293.
124. RIVERA, M – MARCEN, R. – BURGOS, J. Treatment of posttransplant lymphocele with povidone-iodine sclerosis: Long-term follow-up. *Nephron* 1996, roč. 74, č. 2, s. 324-327.
125. ROGERS, C.C. – HANAWAY, M. – ALOOWAY, R.R. et al. Corticosteroid avoidance ameliorates lymphocele formation and wound healing complications associated with sirolimus therapy. *Transplant Proc* 2005, roč. 37, č. 3, s. 795-797.
126. RONEY, P.D. – WELLINGTON, J.L. Traumatic lymphocele following renal transplantation. *J Urol* 1985, roč. 134, č. 2, s. 322-323.
127. SANSALONE, C.V. – ASENI, P. – MINETTI, E. et al. Is lymphocele in renal transplantation an avoidable complication? *Am J Surg* 2000, roč. 179, č. 1, s. 182.
128. SAWHNEY, R. – D'AGOSTINO, H.B. – ZINCK, S. et al. Treatment of postoperative lymphoceles with percutaneous drainage and alcohol sclerotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 1996, roč. 7, č. 2, s. 241.

129. SEELING, M.H. – KLINGLER, P.J. – OLDENBURG, W.A. Treatment of a postoperative cervical chylous lymphocele by percutaneous sclerosing with povidone-iodine. *J Vasc Surg* 1999, roč. 27, č. 10, s. 1148.
130. SELDIN, D.W. – GIEBISCH, G. Enzymes in renal tubules. In *The kidney Physiology & Patophysiology*. 3<sup>rd</sup> edition, Philadelphia, USA: Lippincott William & Wilkins, 2000, s. 2201-2202.
131. SHAPIRO, R. – JAMES, A.M. – BAIN, V.G. et al. Rapid resolution of chylous ascites after liver transplantation using somatostatin analog and total parenteral nutrition. *Transplantation* 1996, roč. 61, č. 8, s. 1410.
132. SHOKEIR, A.A. – EL-DIASTY, T.A. – GHONEIM, M.A. Percutaneous treatment of lymphocele in renal transplant recipients. *J Endourol* 1993, roč. 7, č. 6, s. 481-485.
133. SCHIANO, T.D. – BLACK, M. – HILLS, C. et al. Correlation between increased colloid osmotic pressure and the resolution of refractory ascites after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *South Med J* 2000, roč. 93, č. 3, s. 305-309.
134. SCHIAVONE, A. – SCARONE, P.C. – GUAITOLI, S. Laparoscopical marsupialization of symptomatic lymphoceles following kidney transplantation. *Minerva Chir* 2002, roč. 57, č. 2, s. 225-227.
135. SCHILLING, M. – ABENDROTH, D. – KUNZ, R. Treatment of lymphocele in renal transplant recipients by laparoscopic fenestration after transcutaneous staining. *Br J Surg* 1995, roč. 82, č. 2, s. 246-248.
136. SCHIPS, L. – LIPSKY, K. – HEBEL, P. et al. Laparoscopic fenestration of lymphoceles after kidney transplantation with diaphanoscopy guidance. *Urology* 2005, roč. 66, č. 1, s. 185-187.
137. SCHMIDT, B.J. – TAYLOR, A.J. An unusual sonographic appearance of chronic renal peritransplant lymphocele. *Wis Med J* 1995, roč. 94, č. 4, s. 206-208.
138. SCHURAWITZKI, H. – KARNEL, F. – MOSTBECK, G. et al. Radiologic therapy of symptomatic lymphoceles following kidney transplantation. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1990, roč. 152, č. 1, s. 71-75.
139. SIEGAL, B. – BUDA, J.A. Acute ureteral obstruction by lymphocele following cadaver kidney transplantation. *Isr J Med Sci* 1976, roč. 12, č. 6, s. 548-52.
140. SINGER, J. – GRITSH, H.A. – ROSENTHAL, J.T. The transplant operation and its surgical complications. In *Handbook of kidney transplantation*. 4. vyd. Philadelphia: Little Brown & Co., 2005, s. 201-202.
141. SINGH, D. – LAWEN, J. – ALKHUHAIR, R. Does pretransplant obesity affect the outcome in kidney transplant recipients? *Transplant Proc* 2005, roč. 37, č. 6, s. 717-720.
142. SMITH, G.P. – BEITZ, G. – ENG, M.P. et al. Long-term outcome of cadaveric renal transplant after treatment of symptomatic lymphocele. *J Urol* 2006, roč. 173, č. 3, s. 1069-1072.
143. SOLINGER, H.W. – GLASS, J.R. – BELZER, F.O. Posttransplant lymphocele causing obstruction of the inferior vena cava and portal vein. *Transplant Proc* 1982, roč. 14, č. 1, s. 440-441.
144. SPIGOS, D. – CAPEK, V. Ultrasonically guided percutaneous aspiration of lymphoceles following renal transplantation: a diagnostic and therapeutic method. *J Clin Ultrasound* 1976, roč. 4, č. 1, s. 45-46.
145. SQUIERS, E.C. – WEST, J.C. – LEONARD, D. et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder presenting as perirenal transplant lymphocele. *Transplantation* 1993, roč. 56, č. 6, s. 1278-1279.
146. STENCL, J. – BUJDAK, P. – MIKLOSI, M. et al. Laparoscopic fenestration of lymphoceles after kidney transplantation. *Rozhl Chir* 2001, roč. 80, č. 6, s. 311-314.

147. STEPHANIAN, E. – MATAS, A.J. – GORES, P. et al. Retransplantation as a risk factor for lymphocele formation. *Transplantation* 1992, roč. 53, č. 3, s. 676-678.
148. STERNER, G. – NYMAN, U. Contrast medium – induced nephropathy. Aspects on incidence, consequences, risk factors and prevention. *Lybian J Med* 2007, roč. 2, č. 3, s. 1210 – 1212.
149. STREETER, E.H. – LITTLE, D.M. – CRANSTON, D.W. et al. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients. *BJU Int* 2002, roč. 90, č. 3, s. 627.
150. TASAR, M. – GULEC, B. – SAGLAM, M. et al. Posttransplant symptomatic lymphocele treatment with percutaneous drainage and ethanol sclerosis: Long-term follow-up. *J Clinic Imaging* 2004, roč. 29, č. 1, s. 109.
151. TEICHE, P.E. – PAUER, W. – SCHMID, N. Use of talcum in sclerotherapy of pelvic lymphoceles. *Tech Urol* 1999, roč. 5, s. 2, s. 52-53.
152. TERUEL, J.L. – ESCOBAR, E.M. – QUEREDA, C. et al. A simple and safe method for management of lymphocele after renal transplantation. *J Urol* 1983, roč. 130, č. 6, s. 1058-1059.
153. THOMPSON, T.J. – NEALE, T.J. Acute perirenal lymphocele formation 8 years after renal transplantatio. *Aust N Z J Surg* 1989, roč. 59, č.7, s. 583-585.
154. TIE, M.L.H. – RAO, M.M. – RUSSELL, Ch. et al. Transperitoneal guide-wire or drainage catheter placement for guidance of laparoscopic marsupialization of lymphoceles post renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001, roč. 16, č. 9, s. 1038-1041.
155. TONDOLO, V. – CITERIO, F. – MASSA, A. et al. Lymphocele after renal transplantation: The influence of the immunosuppressive therapy. *Transplant Proc* 2006, roč. 38, č. 6, s. 1051-1052.
156. TROPPEMAN, C. – PERCE, J.L. – GANDHI, M.M. et al. Higher surgical complication rates with Sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched pair pilot study. *Transplantation* 2003, roč. 76, č. 3, s. 426.
157. TRĚŠKA, V. – MOLÁČEK, J. – KUNTSCHER, V. et al. Immunosuppressive agents have an influence on ischemia-reperfusion injury in kidneys procured from a non-heart-beating donor: Experimental study. *Transplant Proc* 2005, roč. 36, č. 10, s. 2931-2934.
158. ULIBARRI, J.I. – SANZ, Y. – FUENTES, C. et al. Reduction of lymphorrhagia from ruptured thoracic duct by somatostatin. *Lancet* 1990, roč. 136, č. 1, s. 25.
159. VALENTE, J.F. – HRICK, D. – WEIGEL, K. Comparison of Sirolimus v.s mycophenolate mofetil on surgical complication and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003, roč. 3, č. 9, s. 1128.
160. van SONNENBERG, E. – WITTICH, G.R. – CASOLA, G. et al. Lymphoceles: Imaging characteristics and percutaneous management. *Radiology* 1986, roč. 161, č. 5, s. 593.
161. VANWALLEGHAEM, J. – COOSEMANS, W. – RAAT, H. et al. Peritransplant lymphocele causing arterial hypertension by a Page kidney phenomenon. *Nephrol Dial Transplant* 1997, roč. 12, č. 4, s. 823-824.
162. VOLELLER, G. – BUTTS, A. – VERA, S. Kidney transplant lymphocele: treatment with laparoscopic drainage and omental packing. *J Laparoendosc Surg* 1992, roč. 2, č. 1, s. 53-55.
163. WALECZEK, H. – BUESING, M. – KOZUSCHEK, W. Laparoscopic marsupialization of lymphocele after combined pancreas-kidney transplantation. *J Laparoendosc Surg* 1996, roč. 6, č. 4, s. 271-273.

164. ZAONTS, M.R. – FIRLIT, C.F. Pelvic lymphocele after pediatric renal transplantation: a succesful technique for prevention. *J Urol* 1988, roč. 19, č. 3, s. 557-559.
165. ZUCKERMAN, D.A. – YEAGER, T.D. Percutaneous ethanol sclerotherapy of postoperative lymphoceles. *AJR Am J Roentgenol* 1997, roč. 16, č. 3, s. 433.

## 8.2. Seznam použitých zkratek

<b>ACR</b>	.....	akutní celulární rejekce
<b>ATN</b>	.....	akutní tubulární nekróza
<b>BMI</b>	.....	Body mass index
<b>CAPD</b>	.....	continual ambulatory peritoneal dialysis, peritoneální dialýza
<b>CK</b>	.....	kreatinkináza
<b>COP</b>	.....	colloid osmotic pressure, koloidně osmotický tlak, onkotický tlak
<b>CT</b>	.....	computerised tomography, počítačová tomografie
<b>γ-GMT, GGT</b>	.....	gama-glutamyltransferáza
<b>HD</b>	.....	hemodialýza
<b>IR</b>	.....	Index rezistence
<b>LA</b>	.....	lokální anestézie
<b>MKN</b>	.....	Mezinárodní klasifikace nemocí
<b>MRI</b>	.....	magnetická rezonance, magnetic resonance imaging
<b>mTOR</b>	.....	mamalian target of rapamycine, savčí receptory pro rapamycin
<b>NPB</b>	.....	náhlá příhoda břšní
<b>TIN</b>	.....	tubulointersticiální nefritida
<b>TL</b>	.....	transplantace ledviny, transplantovaná ledvina
<b>UZ</b>	.....	ultrazvuk
<b>WL</b>	.....	waiting list, čekací listina na transplantaci

### 8.3. Seznam grafů

- Graf 1 Sérové koncentrace celkové bílkoviny v časovém sledu (str. 44)
- Graf 2 Sérové koncentrace albuminu v časovém sledu (str. 44)
- Graf 3 Hodnoty albumino/globulinového poměru v časovém sledu (str. 45)
- Graf 4 Hodnoty koloidně osmotického tlaku vypočítaného podle Hoefsovy rovnice v časovém sledu (str. 45)
- Graf 5 Elektroforézy bílkovin před transplantací (str. 52)
- Graf 6 ROC křivka testující senzitivitu a specificitu LFRI na cut-off 2,5. (str. 54)
- Graf 7 Výsledky aktivity CK v lymfě z různých lokalit + krve (str. 60)
- Graf 8 Výsledky aktivity  $\gamma$ -GMT v lymfě z různých lokalit + krve (str. 61)
- Graf 9 Poměr CK/  $\gamma$ -GMT v lymfě z různých lokalit + krve (str. 61)
- Graf 10 Nomogram k odhadu podílu ledvinné lymfy v obsahu lymfokély (str. 62)
- Graf 11 Stanovení podílu lymfy z transplantované ledviny pomocí nomogramu (str. 64)

### 8.4. Seznam obrázků

- Obr. 1 Odebraná ledvina připravená k transplantaci (foto autor) (str. 10)
- Obr. 2 Pevná fibrózní stěna lymfokély (MUDr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšení 100x) (str. 10)
- Obr. 3 Mikroskopický pohled na fyziologické nástěnné peritoneum, tvořené jednořadým kubickým epitelem, řídkým kolagenním vazivem a tukovou tkání. (MUDr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšení 200x ) (str. 15)
- Obr. 4 Mikroskopický pohled na stěnu lymfokély, která je tvořena fibrózním vazivem s chronickým zánětlivým infiltrátem a depozity fibrinu (MUDr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšení 150x ) (str. 15)
- Obr. 5 Vyklenutí v podbřišku způsobené objemnou lymfokélou (foto autor) (str. 17)
- Obr. 6 Ultrazvukový nálezn tekutinové kolekce – lymfokély – při dolním pólu štěpu (foto autor) (str. 20)
- Obr. 7 Lymfokéla v hilu ledviny s dilatací dutého systému (foto autor) (str. 21)

- Obr. 8 CT pánve s lymfokélou, která laterálně odtlačuje transplantovanou ledviny a mediálně odtlačuje střevní kličky (RDG klinika FN HK) (str. 22)
- Obr. 9 Hrot jehly v lymfokéle při perkutánní aspiraci (foto autor) (str. 24)
- Obr. 10 Perkutánní aspirace infikovaného obsahu lymfokély (foto autor) (str. 24)
- Obr. 11 Perkutánní drén v lymfokéle v pravém podbřišku (foto autor) (str. 31)
- Obr. 12 Laparoskopický pohled na lymfokélu vyklenující se do peritoneální dutiny (foto autor) (str. 35)
- Obr. 13 Peroperační laparoskopická aspirace obsahu lymfokély (foto autor) (str. 35)
- Obr. 14 Laparoskopický pohled na fenestrovanou lymfokélu (foto autor) (str. 36)
- Obr. 15 Objemná lymfokéla, která se vyklenuje do operační rány (foto autor) (str. 38)
- Obr. 16 Intraperitoneální fenestrace objemné lymfokély otevřenou cestou (foto autor) (str. 38)
- Obr. 17 Mikroskopický obraz nástěnného peritonea tvořeného tenkou vrstvou kolagenního vaziva krytého jednovrstevným kubickým epitelem (MUDr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšení 400x) (str. 49)
- Obr. 18 Přehledový snímek mikroskopického pohledu na stěnu lymfokély. Ta je tvořena depozitem fibrinu, vrstvou zánětlivého infiltrátu a silnou stěnou novotvořeného kolagenního vaziva. (MUDr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšení 150x) (str. 50)
- Obr. 19 Detailní mikroskopický pohled na zánětlivý infiltrát ve stěně lymfokély. (MUDr. Podhola – FÚP FN HK, HE, zvětšení 400x) (str. 50)
- Obr. 20 Schéma zdrojů lymfy v lymfokéle. Zelená šipka – lymfa z ledviny, Žlutá šipka – lymfa z ilických lymfatických cév (autor) (str. 57)
- Obr. 21 Schéma lokalizací odběrů vzorků. 1 – ilická oblast, 2 – renální cysty, 3 – retroperitoneum v oblasti hilu ledviny (autor) (str. 59)
- Obr. 22 Schéma umístění mízovodu v retroperitoneu u laboratorního potkana (protnuto zadní nástěnné peritoneum) (autor) (str. 66)
- Obr. 23 Způsob přerušení mízovodu; proximální konec je ligovaný, distální je ponechán otevřený (autor) (str. 67)

## 8.5. Seznam tabulek

- Tab. 1 Zkrácená tabulka výpočtu ROC (odstraněny řádky s extrémními hodnotami) (str. 53)



## 9. Seznam publikační aktivity

### 9.1. Původní práce s IF

1. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. The Taguchi Technique of the Transplanted Kidney Ureter Implantation – Single Centre Experience. *Upsala J Med Sci*, 2007, roč. 112, č. 1, s. 61-66. (IF 0,5) (ISSN 0300-9734)

### 9.2. Původní práce

1. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – HLADÍK, P. – LOUDA, M. Perforující divertikulitida – závažná komplikace transplantace ledvin. *Urológia* 2003, roč. 9, č. 3, s. 27-30.
2. BROŽÁK, M. – KUTÍLEK, P. – DOSTÁLOVÁ, V. – DOSTÁL, P. – PACOVSKÝ, J. – VACEK, Z. Enterální výživa u nemocných po cystektomii. *Čes Urol* 2003, roč. 7, č. 4, s. 39-41.
3. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – BAKER, Kh. – GROFOVÁ, M. Transplantace ledvin od žijících dárců. *Urolog pro praxi* 2004, roč. 5, č. 3, s. 101-104.
4. BAKER, Kh. – MORÁVEK, P. – ČÁP, J. – PACOVSKÝ, J. – LOUDA, M. Feochromocytom obou nadledvin se současnou extraadrenální lokalizací – kazuistika. *Čes Urol* 2004, roč. 8, č. 3, s. 8-10.
5. PACOVSKÝ, J. Lymfokéla po transplantaci ledviny. *Urol pro Praxi* 2004, roč. 5, č. 5, s. 210-213.
6. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M. – BAKER, Kh. – KUTÍLEK, P. Benigní schwannom retroperitonea – kazuistika, *Čes Urol* 2005, roč. 9, č. 3, s. 49-51.
7. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M. Odběr ledviny k transplantaci od žijícího dárce. *Urolog pro Praxi* 2006, roč. 7, č. 1, s. 15-18.
8. BROŽÁK, M. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, M. – MORÁVEK, P. Výsledky a rizika transplantace ledviny u dlouhodobě nefunkčního močového měchýře. *Urolog pro Praxi* 2006, roč. 7, č. 3, s. 130-132.

9. BROŽÁK, M. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. Léčba inkontinence moči při neurogenním postižení pánevního dna augmentací močového měchýře. *Urolog pro praxi*, 2007, roč. 8, č. 1, s. 27-33.
10. BROŽÁK, M. – MORÁVEK, P. – STEFAN, H. – LOUDA, M. – PACOVSKÝ, J. Autoaugmentace močového měchýře u refrakterního hyperaktivního měchýře. *Urolog. pro praxi* 2007, roč. 8, č. 2, s. 85-86.
11. BROŽÁK, M. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. Efficacy and Safety of Sildenafil Citrate in the Management of Erectile Dysfunction Following Radical Retropubic Prostatectomy. *Urológia*, 2007, roč. 13, č. 1, s. 13-15.
12. NAVRÁTIL, P. – VRANÝ, M. – VŠETIČKA, J. – PACOVSKÝ, J. – ROMŽOVÁ, M. Endometrióza jako příčina akutního ledvinného selhání. *Klin urol* 2007, roč. 3, č. 1, s. 41-43.
13. PACOVSKÝ, J. – HYŠPLER, R. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M. Úloha proteinů v patogenezi lymfokély u nemocných po transplantaci ledviny. *Urológia* 2007, roč. 13, č. 3, s. 31-33.
14. HOLUB, L. – PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – PODHOLA, M. – BROŽÁK, M. Multifokální konvenční světlobuněčný karcinom v transplantované ledvině. *Urolog. pro praxi* 2008, roč. 9, č. 2, s. 89-90.
15. BROŽÁK, M. – PACOVSKÝ, J. – KOŠINA, J. – HOLUB, L. – LOUDA, M. – HUŠEK, P. Lokálně pokoročilý karcinom prostaty. *Urolog. pro praxi* 2008, roč. 9, č. 4, s. 160 – 164.
16. PACOVSKÝ, J. – BROŽÁK, M. – NAVRÁTIL, P. – LOUDA, M. Diagnostika lymfokély po transplantaci ledviny. *Prakt flebol* 2008, roč. 17, č. 2, s. 41-44.
17. KOŠINA, J. – BROŽÁK, M. – ROMŽOVÁ, M. – LOUDA, M. – PACOVSKÝ, J. – HOLUB, L. – HUŠEK, P. – HAFUDA, A. – PROŠVIC, P. – ŠIMÁKOVÁ, E. – PODHOLA, M. Koincidence karcinomů močového měchýře a prostaty. In Jitka Abrahámová *Vybrané otázky onkologie XII.*, Galén Praha 2008, s. 56-7. ISBN 978-80-7262-595-6

18. PACOVSKÝ, J. – BROŽÁK, M. – LOUDA, M. – HOLUB, L. – KOŠINA, J. – HUŠEK, P.  
 Mayo scoring systém – odhad rizika progresu karcinomu ledviny  
 In Jitka Abrahámová *Vybrané otázky onkologie XII.*, Galén Praha 2008, s. 70-1.  
 ISBN 978-80-7262-595-6
18. PACOVSKÝ, J. – BROŽÁK, M. – NAVRÁTIL, P.  
 Terapie lymfokély po transplantaci ledviny. *Rozhl. Chir.* 2008, roč. 87, č. 11, s. 596-600.
19. NAVRÁTIL, P. – LYEROVÁ, L. – NOVÁK, I. – PACOVSKÝ, J. – ROMŽOVÁ, M.  
 Urologická onemocnění vedoucí k ledvinné nedostatečnosti a možné cesty prevence konečného stadia selhání ledvin. *Urol List 2009*, roč. 7, č. 1, s. 6.
20. NAVRÁTIL, P. – GERLICOVÁ, M. – MĚŘIČKA, P. – PACOVSKÝ, J. – ČERNÝ, V.  
 Tři zdroje ledvin k transplantaci. *Urol List 2009*, roč. 7, č. 1, s. 14.
21. ROMŽOVÁ, M. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – HOLUB, L. Transplantace ledvin od žijících dárců. *Urol List 2009*, roč. 7, č. 1, s. 18.
22. NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – BROŽÁK, M. – ROMŽOVÁ, M. Urologická příprava a sledování pacienta před transplantací ledviny. *Urol List 2009*, roč. 7, č. 1, s.
23. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – HOLUB, L. – BROŽÁK, M. – ROMŽOVÁ, M.  
 Chirurgické techniky transplantace ledviny. *Urol List 2009*, roč. 7, č. 1, s. 31.
24. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M. – HOLUB, L. – KOŠINA, J. – HUŠEK, P.  
 Urologické malignity u nemocných po transplantaci ledviny. *Urol List 2009*, roč. 7, č. 1, s. 49.

### 9.3. Publikovaný abstrakt s IF

1. PACOVSKY, J. – NAVRATIL, P. – BRODAK, M. The kidney transplantation in the patient with autosomal dominant polycystic kidney disease – the risk and complications. *European Urology* 2006, roč. 1, č. 1, s. 103. (IF 2,507)
2. PACOVSKY, J. – HYSPLER, R. – NAVRATIL, P. – BRODAK, M. Is the patient's protein metabolism a non-surgical factor of a lymphocele formation after the kidney

transplantation? *European Urology Meetings 2006*, roč. 1, č. 1, s. 104. (IF 2,507)

3. BRODAK, M. – NAVRATIL, P. – PACOVSKY, J. Efficacy and safety of sildenafil citrate in management of erectile dysfunction following radical retropubic prostatectomy Abstract PP-01-160.  
The Journal of Sexual Medicine, Book of abstract. J Sex Med 2006 (ISSN 1743-6095) 9th Congress of the European society for sexual medicine, Viena.
4. PACOVSKY, J. – HYSPLER, R. – NAVRATIL, P. – BRODAK, M. The Colloid Osmotic Pressure of Proteins – The Important Pathogenetic Factor of the Lymphocele Formation. *American Journal of Transplantation*, 2007, roč.7, č. 2 (Suppl), s. 532. (IF 6,423)
5. PACOVSKY, J. – HYSPLER, R. – NAVRATIL, P. – FIXA, P. – BRODAK, M. Lymphocele formation risk index – laboratory determination of the lymphocele development risk. *Transplant Int*, Sep 2007, roč. 20, č. 2 (Suppl), s. 188. (IF 2,3)
6. TOMASOVA-ROMZOVA, M. – PACOVSKY, J. – NAVRATIL, P. Invasive aspergillus infection with extrapulmonary complication in renal transplant patient. *Transplant Int*, Sep 2007, roč. 20, č. 2 (Suppl), s. 211. (IF 2,3)
7. BRODAK, M. – NAVRATIL, P. – PACOVSKY, J. – HOLUB, L. – LOUDA, M. The augmentation enteroplasty in the therapy of the severe neurogenic dysfunction of the lower urinary tract before the renal transplantation. *Transplant Int*, Sep 2007, roč. 20, č. 2 (Suppl), s. 220. (IF 2,3)
8. NAVRATIL, P. – PACOVSKY, J. – BRODAK, M. – FIXA, P. Important steps of kidney transplantation with anomaly of lower urinary tract. *Transplant Int*, Sep 2007, roč. 20, č. 2 (Suppl 2), s. 228-229. (IF 2,3)
9. PACOVSKY, J. – HYSPLER, R. – BRODAK, M. – NAVRATIL, P. Biochemical prediction of the post-transplant lymphocele formation – Lymphocele Formation Risk Index (LFRI). *Euro Urol Meetings 2007*, roč. 2, č. 7, s. 93. (IF 2,507)
10. NAVRATIL, P. – PACOVSKY, J. – BRODAK, M. – ROMZOVA, M. Results and important steps of kidney transplantation in patients with anomaly of the lower urinary tract. *Euro Urol Meetings 2007*, roč. 2, č. 7, s. 91. (IF 2,507).
11. BRODAK, M. – NAVRATIL, P. – PACOVSKY, J. – LOUDA, M. – HOLUB, L. – KOSINA, J. The augmentation enterocystoplasty for treatment of refractory

incontinence in patients with renal insufficiency. *Euro Urol Meetings 2007*, roč. 2, č. 7, s. 143. (IF 2,507)

12. LORANT, T. – STENBACK, A. – PACOVSKY, J. – TUFVESON, G. – JOHNSON, C.  
Jejunal resection reduces oral immunisation with xenoantigens in the mouse-to-rat transplantation model. *Xenotransplantation 2005*, roč. 12, č. 5, s. 409. (IF 2,582)
13. ROMŽOVÁ, M. – NOVÁK, I. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – HOLUB, L.  
Clinical experience with length of the surviving of kidney grafts from living donor in 5-year time period.  
*Eur Urol Meetings 2008*, roč. 3, č. 10. s. 95. (IF 2,531)
14. PACOVSKY, J. – NAVRATIL, P. – MORAVEK, P. – BRODAK, M. – ROMZOVA, M. – PODHOLA, M.  
Evaluation of the risk factors of disease progression in patients with renal cancer according to the Mayo scoring system.  
*Eur Urol Meetings 2008*, roč. 3, č. 10. s. 114. (IF 2,531)
15. BRODAK, M. – PACOVSKY, J. – KOSINA, J. – HOLUB, L. – HUSEK, P. – LOUDA, M. – ODRAZKA, K. – VACULIKOVA, M.  
Long-term results of salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy.  
*Eur Urol Meetings 2008*, roč. 3, č. 10. s. 145. (IF 2,531)
16. PACOVSKY, J. – HYSPLER, R. – NAVRATIL, P. – BRODAK, M. Laboratory tool for the lymphocele origin detection. *Euro Urol 2009*, roč. 8, č. 4(S), s. 269. ISSN 1569-9056 (IF 2,531)
17. PACOVSKY, J. – NAVRATIL, P. – HYSPLER, R. – TICHA, A. – FIXA, P. – BRODAK, M. The colloid osmotic pressure in the lymphocele pathogenesis. *Euro Urol 2009*, roč. 8, č. 4(S), s. 270. ISSN 1569-9056 (IF 2,531)

#### **9.4. Publikovaný abstrakt**

1. BROŽÁK, M. – HAFUDA, A. – KUTÍLEK, P. – PACOVSKÝ, J. – LOUDA, M.  
Problematika inkontinence u ortotopické derivace po cystektomii. *Čes Urol 2002*, roč. 6, č. 2, s. 36.
2. BROŽÁK, M. – KUTLEK, P. – DOSTÁLOVÁ, V. – DOSTÁL, P. – PACOVSKÝ, J. – VACEK, Z. Enterální výživa u nemocných po cystektomii. *Čes Urol 2002*, roč. 6, č. 2, s. 31.

3. KUTÍLEK, P. – BROŽÁK, M. – PACOVSKÝ, J. LERV: Využití peroperační intravenózní urografie a nefrostomografie při řešení nekontrastní ureteroliiázy. *Čes Urol* 2002, roč. 6, č. 2, s. 50-51.
4. LOUDA, M. – MALÍŘOVÁ, E. – PACOVSKÝ, J. – DLABALOVÁ, B. Průkaz recidivujícího nádoru močového měchýře pomocí cytokeratinu 8 a 18 v moči – vlastní soubor. *Čes Urol* 2002, roč. 6, č. 2, s. 30.
5. LOUDA, M. – MALÍŘOVÁ, E. – PACOVSKÝ, J. – DLABALOVÁ, B. Evaluation of the cytokeratins 8 and 18 urine levels in patients with recurrent urothelial carcinoma. *Biomarkers and Environment* 2003, roč. 5, č. 3-4, s. 91.
6. LOUDA, M. – MALÍŘOVÁ, E. – PACOVSKÝ, J. – DLABALOVÁ, B. Průkaz recidivujícího nádoru močového měchýře pomocí cytokeratinu 8 a 18 v moči – vlastní soubor. Edukační sborník – XXVII. Brněnské onkologické dny a XVII. konference pro sestry a laboranty, Masarykův onkologický ústav, Brno, 2003, s. 97. ISBN 80-86793-05-2.
7. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. První zkušenosti s implantací močovodu transplantované ledviny do měchýře metodou dle Taguchiho. 6. kongres české transplantční společnosti a 1st joint meeting of Czech and American transplant societies, Praha hotel Top, 14.-16.10.2004 Sborník abstrakt, strana 21-22, ISBN 80-239-3771-5
8. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – NOVÁK, I. – BAKER, Kh. Taguchiho technika implantace močovodu transplantované ledviny do močového měchýře. *Čes Urol* 2005, roč. 9, č. 2, s. 51-2. ISSN 1211-8729.
9. NAVRÁTIL, P. – VRANÝ, M. – VŠETIČKA, J. – PACOVSKÝ, J. Neobvyklá příčina akutní ledvinné nedostatečnosti. *Čes Urol* 2005, roč. 9, č. 2, s. 48. ISSN 1211-8729.
10. LOUDA, M. – HOLUB, L. – MORÁVEK, P. – PODHOLA, M. – PACOVSKÝ, J. Indikace radikální nefrektomie – retrospektivní zkušenosti. Edukační sborník – XXIX. Brněnské onkologické dny, 26.-28. května 2005. s. 198. ISBN 80-86793- 05-2.
11. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – FIXA, P. – BROŽÁK, M. Transplantace ledviny u pacienta s adultní polycystózou ledvin – rizika a komplikace. *Urológia* 2006, roč. 11, č. 2, s. 24. ISSN 1335-3071.

12. NAVRÁTIL, P. – FIXA, P. – PACOVSKÝ, J. – BAKER, Kh. Dlouhodobé výsledky transplantací ledvin u pacientů s urologickým postižením dolních močových cest. *Urológia* 2006, roč. 11, č. 2, s. 21. ISSN 1335-3071.
13. BROŽÁK, M. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. Je bezpečná transplantace ledvin u dlouhodobě nefunkčního močového měchýře? *Urológia* 2006, roč. 11, č. 2, s. 21-24. ISSN 1335-3071.
14. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – FIXA, P. – BROŽÁK, M. Rizika transplantace ledviny u pacienta s adultní polycystózou ledvin. *Aktuality v nefrologii* 2006, roč. 12, č. 1 Supplementum, s. 44. ISSN 1210-955X.
15. BROŽÁK, M. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. Transplantace ledviny u dlouhodobě nefunkčního měchýře. *Aktuality v nefrologii* 2006, roč. 12, č. 1 Supplementum, s. 45-46. ISSN 1210-955X.
16. NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – FIXA, P. – BROŽÁK, M. – BAKER, Kh. Zásady přípravy pacientů s anomáliemi dolních močových cest k transplantaci ledviny. *Aktuality v nefrologii* 2006, roč. 12, č. 1 Supplementum, s. 27-28. ISSN 1210-955X.
17. BROŽÁK, M. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. Transplantace ledviny u pacientů s refluxní nefropatií ledvin. Sborník abstrakt Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, České Budějovice, Centrum IGY, 11.-13.10.2006. ISBN 80- 87009-10-X
18. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M. – LOUDA, M. Transplantace ledviny u nemocného s polycystózou – vlastní zkušenosti. Sborník abstrakt Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, České Budějovice, Centrum IGY, 11.-13.10.2006. (ISBN 80-87009-10-X).
19. HOLUB, L. – PACOVSKÝ, J. - NAVRÁTIL, P. – PODHOLA M. Incidentální nález multifokálního konvenčního světlobuněčného karcinomu vzniklého de novo v transplantované ledvině. Sborník abstrakt Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, České Budějovice, Centrum IGY, 11.-13.10.2006. ISBN 80- 87009-10-X.
20. LOUDA, M. – MORÁVEK, P. – HAFUDA, A. – NAVRÁTIL, P.- PROŠVIC, P. – ROMŽOVÁ, M. – PACOVSKÝ, J. Dilatace horních močových cest v závislosti

na typu derivace moči po cystektomii. Sborník abstrakt Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, České Budějovice, Centrum IGY, 11.-13.10.2006.  
ISBN 80- 87009-10-X.

21. BROŽÁK, M. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. Transplantace ledviny u pacientů s refluxní nefropatií ledvin. *Čes Urol* 2006, roč. 10, č. 2, s. 44.
22. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M. – LOUDA, M. Transplantace ledviny u nemocného s polycystózou – vlastní zkušenosti. *Čes Urol* 2006, roč. 10, č. 2, s. 45.
23. HOLUB, L. – PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – PODHOLA, M. Incidentální nález multifokálního konvenčního světlobuněčného karcinomu vzniklého de novo v transplantované ledvině. *Čes Urol* 2006, roč. 10, č. 2, s. 44.
24. LOUDA, M. – MORÁVEK, P. – BROŽÁK, M. – PROŠVIC, P. – ROMŽOVÁ, M. – PACOVSKÝ, J. Dilatace horních močových cest v závislosti na typu derivace moči po Cystektomii. *Čes Urol* 2006, roč. 10, č. 2, s. 43.
25. PACOVSKÝ, J. – HYŠPLER, R. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M. – BAKER, Kh. Je proteinový metabolismus nechirurgický faktor vzniku lymfokély po transplantaci ledviny? Abstrakt P18. Sborník abstrakt s programem, I. československý transplantační kongres, Brno, 16.-18. listopadu 2006. ISBN 80-239-8022-X
26. HOLUB, L. – PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – PODHOLA, M. Karcinom transplantované ledviny. Incidentální nález. Abstrakt P20. Sborník abstrakt s programem. I. československý transplantační kongres, Brno, 16.-18. listopadu 2006. ISBN 80-239-8022-X
27. LOUDA, M. – VOKURKOVÁ, M. – LOUDOVÁ, M. – PACOVSKÝ, J. – HOLUB, L. – BROŽÁK, M. – BAKER, K. DNA analýza buněk uroteliálního nádoru, Edukační sborník - XXXI. Brněnské onkologické dny s XXI. Konferencí pro sestry a laboranty, 2007, s. 301-302. ISBN 978-9780-86793-09-2
28. LOUDA, M. – PACOVSKÝ, M. – HOLUB, L. – BROŽÁK, M. – BAKER, K. Maligní schwannon retroperitonea. Edukační sborník - XXXI. Brněnské onkologické dny s XXI. Konferencí pro sestry a laboranty, 2007, s.355, ISBN978-9780-86793-09-2



29. PACOVSKY, J. – HYSPLER, R. – BRODAK, M. – NAVRATIL, P.  
Laboratory estimation of the post-transplant lymphocele origin. The European Transplant Fellow Workshop No 8. *Programme and abstract book* Edit. Per Pfeffer, Oslo  
Astellas Pharma AB, Haraldsgatan 5, SE-41314 Göteborg, Sweden
30. PACOVSKÝ, J. - HYŠPLER, R. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M.  
Onkotický tlak bílkovin – významný patogenetický faktor vzniku potransplantační lymfokély. *Čes urol*, 2007, roč. 11, č. 1, s. 57.  
ISSN 1211-8729
31. PACOVSKÝ, J. - HYŠPLER, R. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M.  
Onkotický tlak bílkovin – významný patogenetický faktor vzniku potransplantační lymfokély. *Sborník abstraktů a přednášek, Editor doc. Milan Hora*, Vydal Euroverlag, s.r.o., Bolzanova 5, 30100 Plzeň, 2007, Vydání I. Roč. 1, 2007  
ISBN 978-80-7177-001-5
32. MORÁVEK, P. – NAVRÁTIL, P. – KOŠINA, J. – PACOVSKÝ, J.  
Čtvrtstoletí zachovných operací pro nádor ledviny v Hradci Králové. *Čes urol*, 2007, roč. 11, č. 1, s. 33. (ISSN 1211-8729)
33. MORÁVEK, P. – NAVRÁTIL, P. – KOŠINA, J. – PACOVSKÝ, J.  
Čtvrtstoletí zachovných operací pro nádor ledviny v Hradci Králové. *Sborník abstraktů a přednášek, Editor doc. Milan Hora*, Vydal Euroverlag, s.r.o., Bolzanova 5, 30100 Plzeň, 2007, Vydání I. Roč. 1, 2007, s. 40  
(ISBN 978-80-7177-001-5)
34. LOUDA, M. – NĚMEČKOVÁ, L. – ŠIMÁKOVÁ, E. – BROŽÁK, M. – PACOVSKÝ, J. – HOLUB, L. Porovnání Gleason score z biopsie a definitivního preparátu z radikální prostatektomie. Edukační sborník – XXXII. Brněnské onkologické dny a XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 17.-19.4.2008, Brno. S. 350-351. (ISBN 978-9780-86793-11-5).
35. LOUDA, M. – LANGROVÁ, E. – ŠKRANCOVÁ, K. – SOUČKOVÁ, Z. – PACOVSKÝ, J. – GIBLO, V. – ROMŽOVÁ, M. – HUŠEK, P. – BAKER, Kh. Předoperační aplikace fantomu ureteroileostomie. Edukační sborník – XXXII. Brněnské onkologické dny a XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 17.-19.4.2008, Brno. S. 350-351. (ISBN 978-9780-86793-11-5)
36. PACOVSKÝ, J. – HYSPLER, R. – NAVRÁTIL, P. – TICHÁ, A.  
Lokalizace zdroje potransplantační lymfokély pomocí enzymové analýzy jejího

obsahu. *Orgánové transplantácie* 2008, roč. 4, č. 1, s. 4. (ISSN1336-7129)

37. PACOVSKÝ, J. - HYŠPLER, R. – NAVRÁTIL, P. – FIXA, P. – BROŽÁK, M.  
Lymphocele Formation Risk Index – laboratorní stanovení metabolického rizika vzniku lymfokély po transplantaci ledvin. *Orgánové transplantácie* 2008, roč. 4, č. 1, s. 23. (ISSN1336-7129)
38. ROMŽOVÁ, M. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – NOVÁK, I.  
Náhodný peroperační nález tumorů na vlastní ledvině u transplantovaných pacientů. *Orgánové transplantácie* 2008, roč. 4, č. 1, s. 23. (ISSN1336-7129)
39. ROMŽOVÁ, M. – NOVÁK, I. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – HOLUB, L.  
Klinické zkušenosti s přežíváním ledvinných štěpů od žijících dárců v intervalu 5 let. *Orgánové transplantácie* 2008, roč. 4, č. 1, s. 26. (ISSN1336-7129)
40. NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – FIXA, P. – BROŽÁK, M. – ROMŽOVÁ, M.  
Hydronefróza transplantované ledviny a zkušenosti s jejím řešením. *Orgánové transplantácie* 2008, roč. 4, č. 1, s. 22. (ISSN1336-7129)
41. LOUDA, M. – NĚMEČKOVÁ, L. – ŠIMÁKOVÁ, E. – BROŽÁK, M. – PACOVSKÝ, J. – HOLUB, L. – KOŠINA, J. – ROMŽOVÁ, M. – BAKER, Kh.  
Porovnání Gleasonova skóre z biopsie a definitivního preparátu z radikální prostatektomie. *Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 143. (ISSN 1211-8729)
42. BROŽÁK, M. – PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. - LOUDA, M. – KOŠINA, J. – HOLUB, L. – HUŠEK, P. – HAFUDA, A. – PROŠVIC, P. – VACULÍKOVÁ, E. – ODŘÁŽKA, K.  
Pozitivní chirurgické okraje po radikální prostatektomii, radioterapie nebo sledování?  
*Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 148. (ISSN 1211-8729)
43. NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – VŠETIČKA, J. – PODHOLA, M. – MATĚJKOVÁ, M. – ZACHOVAL, R.  
Resekce ledviny radiofrekvenčním nožem – radikalita a destrukce funkčního parenchymu. *Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 120. (ISSN 1211-8729)
44. PACOVSKÝ, J. – NAVRÁTIL, P. – BROŽÁK, M. – LOUDA, M. – HOLUB, L. – KOŠINA, J. – HUŠEK, P.  
Zhodnocení rizikových faktorů progresu u nemocných s karcinomem ledviny pomocí Mayo Scring Systému.  
*Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 121. (ISSN 1211-8729)

45. PACOVSKÝ, J. – BRNDIAR, M. – KAČEROVSKÝ, J. – MALIŘ, F. – ROUBAL, T. – BROŽÁK, M.  
Stanovení hladiny Ochratoxinu A, jako potenciálního kancerogenu u nemocných s karcinomem ledviny.  
*Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 123. (ISSN 1211-8729)
46. NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – FIXA, P. – BROŽÁK, M. – ROMŽOVÁ, M.  
Hydronefroza transplantované ledviny a zkušenosti s jejím řešením.  
*Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 127. (ISSN 1211-8729)
47. ROMŽOVÁ, M. – NOVÁK, I. – NAVRÁTIL, P. – PACOVSKÝ, J. – HOLUB, L.  
Pětileté přežívání ledvinných štěpů u transplantací ze žijícího dárce: klinické zkušenosti.  
*Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 128. (ISSN 1211-8729)
48. BROŽÁK, M. – PACOVSKÝ, J. – LOUDA, M. – KOŠINA, J. – HOLUB, L. – HUŠEK, P. – HAFUDA, A. – PROŠVIC, P. – NAVRÁTIL, P. – MORÁVEK, P. – FIALA, R.  
Hodnocení soboru pacientů s karcinomem prostaty po radikální prostatektomii.  
*Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 90. (ISSN 1211-8729)
49. HUŠEK, P. – BROŽÁK, M. – KOŠINA, J. – HOLUB, L. – PACOVSKÝ, J.  
Zhodnocení souboru pacientů s náhodným histologickým nálezem pozitivní uzliny N1 po radikální prostatektomii.  
*Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 92. (ISSN 1211-8729)
50. GIBLO, V. – ROMŽOVÁ, M. – LOUDA, M. – BROŽÁK, M. – RÝDEL, L. – PACOVSKÝ, J.  
Výskyt metastáz Ca prostaty do regionálních uzlin v závislosti na hladině PSA, klinickém stadiu a Gleasonově skóre.  
*Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 92. (ISSN 1211-8729)
51. KOŠINA, J. – BROŽÁK, M. – ROMŽOVÁ, M. – LOUDA, M. – PACOVSKÝ, J. – HOLUB, L. – HUŠEK, P. – HAFUDA, M. – PROŠVIC, P. – ŠIMÁKOVÁ, E. – PODHOLA, M.  
Koincidence karcinomů močového měchýře a prostaty.  
*Ces Urol* 2008, roč. 12, č. 2, s. 87. (ISSN 1211-8729)
52. LOUDA, M. – LANGROVÁ, E. – ŠKRANCOVÁ, K. – SOUČKOVÁ, Z. – PACOVSKÝ, J. – GIBLO, V. – ROMŽOVÁ, M. – HUŠEK, P. – BAKER, Kh.  
Předoperační aplikace fantomu ureteroileostomie. Edukační sborník – XXXII. Brněnské onkologické dny a XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 17.-19.4.2008, Brno. S. 350-351. (ISBN 978-9780-86793-11-5)