

Diferenciální diagnostika chronických otoků dolních končetin

David Ambrož

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Otoky dolních končetin je častá obtíž pacientů napříč prakticky všemi lékařskými odbornostmi. Jedná se o širokou skupinu chorobných stavů, od relativně nezávažných stavů typu nepravého otoku u lipedému až po život ohrožující stavy, např. srdeční selhání či nefrotický syndrom. Nejčastější příčinou chronických otoků jsou chronická žilní onemocnění. Kvalitní diferenciální diagnostika má za cíl stanovit etiologii otoků a zahájit cílenou léčbu.

Klíčová slova: otok dolních končetin, chronické žilní onemocnění, chronické srdeční selhání, klinické známky.

Differential diagnosis of chronic lower limb edema

Lower extremity edema is a common complaint of patients across all medical specialties. This is a wide group of conditions, ranging from relatively minor conditions such as false swelling in lipedema to life-threatening conditions such as heart failure and nephrotic syndrome. The most common cause of chronic edema is chronic venous disease. High-quality differential diagnosis aims to determine the etiology of edema and initiate targeted treatment

Key words: lower limb edema, chronic venous disease, chronic heart failure, clinical signs.

Definice a patofyziologie otoků

Otok je definován jako nahromadění extravaskulární tekutiny v mezibuněčném prostoru. Tím se liší od nepravého otoku, například při lipedému, kdy dochází k hypertrofii a hyperplazii tukových buněk. Další nepravý otok vzniká například u hypotyreózy.

V případě pravého otoku vzniká nahromadění intersticiální tekutiny z mnoha různých patofyziologických důvodů. Základem je ale vždy nepoměr mezi přirozenou extravazací v kapilárním řečišti a návratem této tekutiny zpět do intravaskulárního kompartmentu, a to buď přímo kapilárního a žilního řečiště pomocí onkotického tlaku či sekundárně přes lymfatické řečiště. Z tohoto jednoduchého schématu se dá odvodit, že otoky budou vznikat při zvýšení extravazace nebo při sníženém návratu tekutin či kombinací obojího. V tabulce 1 je základní rozdělení otoků.

Typickým modelovým příkladem jsou otoky u chronického žilního onemocnění vznikající primárně na základě zvýšeného žilního tlaku. Žilní hypertenze vede jednak k zvýšené extravazaci pomocí zvýšeného hydrostatického tlaku, ale také vede k porušení vlastní funkce endotelu (endoteliální dysfunkce) s jeho aktivací. To vede k zvýšené propustnosti

endotelu a prozánětlivá aktivita endotelu přispívá k většímu průniku leukocytů do intesticia.

Vlastní rozvoj žilní hypertenze vzniká nejčastěji při poruše chlopninového aparátu (reflux) povrchového anebo hlubokého žilního systému dolních končetin, spolu s dysfunkcí perforátorů spojujících hluboký a povrchový žilní systém nebo v důsledku mechanické obstrukce typicky hlubokého žilního systému v rámci potrombotického syndromu.

Epidemiologie

Vzhledem k různorodé epidemiologii není známa prevalence otoků. Nejčastější příčina otoků dolních končetin vzniká z důvodů chronického žilního onemocnění (CHŽO). Výskyt CHŽO stoupá s věkem. V naší zemi se dá očekávat v dospělé populaci 40–60 % nemocných s projevy chronického onemocnění žil a v nemalé části této nemocné populace se budou vyskytovat otoky (1). Vysoký výskyt CHŽO v dospělé populaci a jeho vzrůstající incidence souvisí jistě i se sedavým způsobem života a rychle se zvyšujícím podílem dospělých s obezitou.

Na druhém místě se pravděpodobně bude jednat otoky u nemocných s chronickým srdečním selháním. Výskyt srdečního selhání

u nemocných v české dospělé populaci se uvádí kolem 2 %, s výrazným nárůstem se stoupajícím věkem, kdy v populaci 70 a více let se srdeční selhání vyskytuje u více než v 10 % populace. V pozdějších fázích chronického srdečního selhání se projevuje toto onemocnění také otoky dolních končetin (2). Další velká skupina nemocných s otoky dolních končetin jsou nemocní s lymfatickým otokem. V obecné populaci se uvádí jeho výskyt kolem 0,1 % (3). Ostatní příčiny jsou již vzácnější. Záludností otoků DK je zejména možnost kombinace různých příčin i u jednoho nemocného.

Vyšetření otoků

Jako u každého symptomu je klíčová precizně odebraná anamnéza a fyzikální vyšetření, které nám zúží pravděpodobné příčiny a pomůže indikovat správná laboratorní, případně zobrazovací vyšetření k verifikaci diagnózy. Nutné je zde ale připomenout zlaté pravidlo, že správná diagnóza nejsou pouze odpovídající symptomy a laboratorní a zobrazovací nálezy, ale klíčový je efekt léčby. Nelepší-li se symptomy, je nutno pátrat po alternativní nebo koincidující příčině.

Prvotní dotaz je jistě na rychlost vzniku otoku DK, zda se jedná o akutní či chronický problém. Dále, zda se jedná o otok oboustranný, či jednostranný, zda je přítomna nějaká jasná vyvolávající příčina (např. úraz). Častější je výskyt otoků v létě. To je dáno vyšším prokrvením kůže z důvodu nutnosti termoregulace, a tedy vyšším únikem tekutin do intersticia. Dále se negativně podílí i vliv ultrafialového záření, které poškozuje kolagen v podkoží i v cévách, což vede ke zvýšené permeabilitě cév.

Aktivně se ptáme na další symptomy, typicky na objevení/zhoršení námaňové dušnosti, únavy (symptomy srdečního selhání), z osobní anamnézy nás zajímá výskyt žilní trombózy v předchorebí či její rodinný výskyt, dále se cíleně ptáme na chronické onemocnění ledvin a již známá chronická kardiovaskulární onemocnění (stav po infarktu myokardu, známé srdeční selhání, chlopenní vada). Otoky se pravidelně vyskytují i u nemocných s chronickým jaterním onemocněním, jako je jaterní cirhóza. Vhodný je i cílený dotaz na onemocnění štítné žlázy.

Z rodinné anamnézy nás zajímá výskyt chronického žilního onemocnění u rodičů a sourozenců (typicky varixy, výskyt bérceových vředů). U farmakologické anamnézy se zaměřujeme na léky, které mohou jako vedlejší účinek způsobit otoky DK, jako je typicky amlodipin a jiné dihydropyridinové kalciové blokátory (4). Otoky mohou vyvolat i léky s mineralokortikoidní aktivitou (tu mají i glukokortikoidy ve vyšších

dávkách). Také hormonální manipulace u léčby neplodnosti může vést k přechodným otokům, podobně jako cyklické otoky v průběhu menstruačního cyklu. Další z léků, které mohou vést opět zejména ve vysokých dávkách k lokálním otokům DK, jsou nesteroidní antirevmatika.

Fyzikální vyšetření je nezbytnou součástí. V rámci celkového vyšetření aktivně hledáme všechny abnormality, které by nám mohly pomoci v diferenciální diagnostice. Například otoky víček mohou svědčit pro hypoalbuminické otoky (například při nefrotickém syndromu). Pro kardiální etiologii periferních otoků může svědčit zvýšená náplň krčních žil, dále přítomnost známek dilatace či hypertrofie levé komory, poslechově slyšitelný šelestu v prekordiu. V rámci fyzikálního vyšetření plic nám může pomoci poslechový nález nepřizvukných chrůpků jako známky městnatosti v malém oběhu. Dále přítomnost vedlejších dechových fenoménů typu pískotů a vrzotů (například při CHOPN) anebo krepitací (intersticiální plicní procesy) nás může navést k diagnóze cor pulmonale chronicum, pro které jsou periferní otoky typické. Při vyšetření břicha si všimáme přítomnosti ascitu, velikosti jater (otoky při jaterní cirhóze), přítomnost splenomegalie či patologického nálezu na ledvinách (polycystické ledviny).

Při vyšetření dolních končetin se zaměřujeme na rozsah otoků, charakter otoků (měkké/tuhé), jednostranné/oboustranné, oboustranné, ale asymetrické. Pozorujeme kvalitu kůže a případné patologie, přítomnost jizev po ortopedických operacích nebo po cévních zákrocích. Dále nás zajímá rozsah aktivní/pasivní hybnosti k posouzení možnosti dysfunkce svalové pumpy, a to zejména u nemocných s chronickým pohybovým onemocněním (osteoartróza, pes planus) nebo s neurologickým postižením (paraplegici, roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc) a nemocných po úrazech s imobilizací.

Vzhledem k nejčastější etiologii otoků z důvodů CHŽO je velmi důležité vyšetření žilního systému ve stoje, kdy dojde k zvýšení hydrostatického tlaku a může dojít k zvýraznění žilních projevů. Hledáme přítomnost metličkových či retikulárních varixů, dále přítomnost varixů v průběhu kmenových povrchových žil dolních končetin – vena saphena magna a parva. Hodnotíme charakter kožních změn (hyperpigmentace), ztrátu adnex, přítomnost žilního vředu. Tyto změny můžeme klasifikovat pomocí klinické části klasifikace chronického žilního onemocnění CEAP (Tab. 2). Klasifikace CEAP nám u nemocných s CHŽO slouží k zařazení do jednotlivých tříd na základě klinické manifestace (C), etiologie (E – například Ec – kongenitální; Ep – primární; Es – sekundární; En – neznámá), místa anatomického postižení (A) a podle patofyziologické příčiny (P – PR- reflux; PO – obstrukce; PR/O –

Tab. 1. Základní rozdělení otoků

Otoky při zvýšeném kapilárním tlaku	
jednostranné	žilní hypertenze
oboustranné	srdeční selhání
Otoky při sníženém onkotickém tlaku	
hypoalbuminické	nefrotický syndrom, cirhóza, exudativní enteropatie
Otoky z porušené lymfatické drenáže	
	primární – vrozená abnormalita mizních cév
	sekundární – nádory, erysipel, extirpace uzlin
Nepravé otoky	lipedém, myxedém

Tab. 2. Klinická klasifikace CEAP

C0	C0A asymptomatický
	C0S symptomatický
C1	teleangiektázie, retikulární varixy
C2	C2 – varixy
	C2R – recidivující
C3	edém
C4	C4A hyperpigmentace
	C4B lipodermatoskleróza, atrofie
	C4C corona phlebectatica
C5	zhojený bérceový vřed
C6	aktivní bérceový vřed

reflux + obstrukce). Detailní popis a využití CEAP klasifikace přesahuje rozsah tohoto článku (5).

Při palpačním vyšetřením otoků hodnotíme rozsah, typ a kvalitu otoku. Například u lymfatického otoku je otok tuhý (nemožnost vytvoření důlku při zatlačení), bledý, s typicky s malou cirkadiální variabilitou, maximum postižení je na dorzu nohy s typicky postupnou progresí proximálním směrem (u primárního lymfedému) s pozitivitou Stemmerova příznaku (nemožnost vytvoření kožní řasy na dorzu nohy a přítomnost hlubokých kožních rýh).

U otoku při chronickém srdečním selhání či flebedému je možno při zatlačení na podkoží vytvořit důlek, otok bývá měkký, jeho maximum nebývá na dorzu, ale otok je více difúzní s typickou cirkadiální variabilitou (nejlepší po ránu).

Je-li diagnóza pravděpodobná (např. lékové otoky, pes planus), můžeme zahájit terapii, vhodné je ale nemocné pozvat na kontrolu k objektivizaci, zda při adekvátní léčbě došlo k vymizení otoků. Není-li diagnóza jasná nebo nedošlo k regresi otoků, je nutné doplnit laboratorní a případně zobrazovací vyšetření.

Základní laboratorní vyšetření jsou kromě obligatorního krevního obrazu základní biochemické vyšetření séra a moče a v případě podezření na akutní žilní trombózu anebo u antikoagulovaných nemocných je vhodné vyšetření koagulace. Z „nadstandardních“ náběrů je k zvážení zejména náběr BNP nebo NT pro BNP k vyloučení srdečního selhání jako příčiny otoků. V laboratorii bychom neměli zapomínat i v dnešní době na vyšetření sedimentace. Vysoké hodnoty nás mohou upozornit na možnost systémových onemocnění pojiva (kde se otoky pravidelně vyskytují) anebo výskyt např. onkologického onemocnění, kde se mohou vyskytovat otoky při blokádě lymfatických uzlin, zevním útlaku žilního systému (typicky při nádorech v pánvi) či v případě hypoalbuminémie.

Ze zobrazovacích metod se na prvním místě uvádí cévní sonografické vyšetření. Jeho nejsilnější diagnostická pozice je jistě ve vyloučení akutní žilní trombózy, velmi vhodné je i u podezření na potrombotický syndrom a u nemocných v klinické klasifikaci CEAP od 2 stupně.

V případě indikace sonografického vyšetření bez jasné diferenciální diagnostické úvahy u nemocných s chronickými zejména oboustrannými otoky DK není toto vyšetření samo o sobě příliš přínosné (6) a mělo by sloužit k spíše vyloučení konkrétní příčiny.

V případě podezření na srdeční selhání a/nebo zvýšené natrium-retické hormony je vhodné provést echokardiografické vyšetření, které může pomoci diagnostikovat zatím nepoznané srdeční selhání, plicní hypertenzi, chlopenní vadu či jinou příčinu elevace centrálního žilního tlaku z kardiální příčiny.

U nemocných s podezřením na chronické jaterní onemocnění je kromě sérologického vyšetření na hepatotropní viry či autoimunitní hepatitidy vhodné doplnit sonografické vyšetření břicha a případně elastografii jater. Sonografické vyšetření břicha je jistě indikováno i v případě podezření na akutní či chronické renální onemocnění spojené zejména s nefrotickým syndromem nebo u chronických střevních zánětů.

Léčba

Z výše uvedeného je jasné, že univerzální léčba otoků nemůže existovat. Bez kvalitního zejména klinického vyšetření, které nám určí

nejpravděpodobnější diagnózu, nejsme nemocné schopni adekvátně léčit. V případě otoků u srdečního selhání jsou základním kamenem léčby kličková diuretika, často v kombinaci s kalium šetřícími diuretika. Samozřejmě do chronické léčby zejména chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí patří vyjma diuretik také kardiaselektivní betablokátory, ACEI/sartany, nově také inhibitor neutrální endopeptidázy (neprilysin) v kombinaci se sartanem (ARNI) a glifloziny (7). Otoky DK ale nemusí způsobovat pouze oboustranné srdeční selhání, ale i izolované pravostranné srdeční selhání typicky při chronické prekapilární plicní hypertenzi (cor pulmonale chronicum u chronických respiračních onemocnění, plicní arteriální hypertenze či chronická tromboembolická plicní hypertenze). I zde bude základní léčba diuretická, opět ideálně kombinace kličkového a kalium šetřícího diuretika. Tito pacienti mají ale také jednoznačně chronickou žilní hypertenzi a často mají i klinické známky chronické žilní nedostatečnosti. V případě, že mají i symptomatické známky (svědění, kožní změny, parestezie), lze úspěšně kombinovat diuretickou léčbu se symptomatickou léčbou pomocí venotonik. Venotonika jsou kardiologickou komunitou lehce podceňovaná skupina léčiv. Nicméně i tato skupina léčiv má provedenu řadu i placebem kontrolovaných studií, což dobře dokumentují i aktuální doporučení pro CHŽO (8).

Naopak použití diuretik u nemocných bez známek srdečního selhání s žilní hypertenzí z lokálních důvodů (potrombotický syndrom, primární žilní nedostatečnost při žilním refluxu) je hrubou chybou. Terapeuticky vzhledem k navozené volumové depleci mohou krátkodobě pomoci, ale nežádoucí účinky, např. minerálový rozvrat, ortostatická hypotenze nebo až renální selhání, mohou nemocného ohrozit na životě.

Léčba otoků primárně žilní etiologie je kombinací režimových opatření, farmakologické a kompresní terapie a v indikovaných případech chirurgická/miniinvasivní. Z režimových opatření je vhodné vyhybat se dlouhodobému stacionárnímu stání či sezení, doporučená je redukce hmotnosti. Podle lokalizace otoku a jeho míry zvažujeme kompresní terapii, a to zejména II. a III. třídy.

Farmakologická léčba je zaměřena na ovlivnění zánětu a endotelální dysfunkce navozené žilní hypertenzí. V současnosti jsou k dispozici tři skupiny léků, a to jsou přírodní deriváty, semisyntetické a syntetické léky. Jejich přehled je uveden v tabulce 3. I přes jistou skepsi lékařů vůči účinkům těchto léků k ovlivnění obtíží nemocných existují randomizované studie i metaanalýzy, které prokazují efekt této skupiny léků. Jejich farmakodynamické účinky jsou komplexní a jejich dominantní účinek je ochrana žilního endotelu před následky poškození vyvolané žilní hypertenzí. Základním mechanismem účinku je zvýšení cévního tonu s pozitivním vlivem na mikrocirkulaci se snížením cévní permeability a potlačením žilního zánětu a zlepšením lymfatické drenáže. Například u MPFF byl v preklinických experimentech potvrzen i antioxidační a protizánětlivý účinek pomocí potlačení tvorby zánětlivých eikosanoidů (9). Účinnost MPFF byla ověřena nejen experimentálními pracemi, ale i pomocí randomizovaných klinických studií. Multicentrická studie RELIEF (Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids) byla provedena na celkem 5052 nemocných s chronickým žilním onemocněním ve třídě C0 až C4 dle CEAP klasifikace (10). Tato

Tab. 3. Venofarmaka

výtažky z rostlin		
flavonoidy (γ-benzopyriny)	hesperidin	citrusové plody
	rutin	Eucalyptus jerlín japonský pohanka obecná
saponiny	escin	kaštan koňský
	ruscus	listnatec
semisyntetická		
flavonoidy	diosmin (mikronisovaná frakce)	citrusové plody
syntetické látky		
	kalcium dobesilát	—

Tab. 4. Přehled venofarmak: doporučení na jednotlivé symptomy CVD a otok

	Ruscus	MPFF	Calcium dobesilát	Oxerutiny	sulodexid
bolest	+	+	+	+	+
tíha	+	+	+	+	+
únava končetiny	+		+		
pocit otoku	+	+			+
křeče	+	+	+	+	+
paresthesie	+	+	+		
svědění			+		
otok	+	+	+		

MPFF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce.

Upraveno podle: Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022 Feb;63(2):184-267

studie prokázala efekt na redukci otoku ve skupině nemocných se sonograficky prokázaným refluxem, ale i bez průkazu refluxu.

Na základě klinických studií byla provedena a v roce 2018 publikována i metaanalýza srovnávající účinky jednotlivých venotonik. Tato studie prokázala velmi dobrý venoaktivních látek (MPFF a Ruscus) zejména na redukci otoků a bolesti, kožních změn, pocitu tíhy a křečí (11). Toto se také odrazilo v aktuálních doporučení Evropské společnosti pro cévní chirurgii (Tab. 4).

LITERATURA:

1. Vuytsteke ME, Thomis S, Guillaume G, Modliszewski ML, Weides N, Staelens I. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;49(4):432–9.
2. Špinar J et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa. 2016;58:e530–e568.
3. Epidemiology and Morbidity of Lymphedema. In: Greene A., Slavin S., Brorson H. (eds) Lymphedema. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-14493-1_4.
4. Richy FF, Laurent S. Efficacy and safety profiles of manidipine compared with amlodipine: A meta-analysis of head-to-head trials. Blood Pressure 2011; 20: 54–59.
5. Musil D. Co nového přináší aktualizace CEAP klasifikace chronického žilního onemocnění z roku 2020? Vnitř Lek 2021, 67(3):143–148 | DOI: 10.36290/vnl.2021.035.
6. Becker M, Schilling T, von Beckerath O, Kröger K. Sonography of subcutaneous tissue cannot determine causes of lower limb edema. Vasa. 2015 Mar;44(2):122–8.
7. Theresa A McDonagh, Metra M, Adamo M et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Závěr

Základem správné léčby otoků dolních končetin je precizní anamnéza a fyzikální vyšetření, která nás nasměrují na správnou diagnózu ověřenou pomocí laboratorních a zobrazovacích vyšetření (echokardiografické, sonografické vyšetření). Definitivní potvrzení správné diagnózy je průkaz pozitivního efektu na potíže nemocného. Nutné je nepamětnat, že etiologie otoků dolních končetin může být i smíšená.

re of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726.

8. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022 Feb;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021. 12. 024. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35027279.
9. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. J Vasc Surg. 2000;31(3):456–61.
10. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. Angiology. 2000 Jan;51(1):31–7.
11. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. Int Angiol. 2018 Apr;37(2):143–154. doi: 10.23736/50392-9590. 18. 03975-5. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29385792.